

ВЛИЯНИЕ ЭНАЛАПРИЛА НА СТРУКТУРУ И ФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

А.И. Дядык, И.В. Гольдис

*Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького
Центральная городская клиническая больница № 1, Донецк*

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, левый желудочек сердца, гипертрофия, регресс, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Резкое увеличение количества больных сахарным диабетом (СД) позволяет эпидемиологам говорить о глобальной эпидемии СД. В индустриально развитых странах распространенность СД составляет 2—4% общей популяции, а в группе лиц старше 65 лет приближается к 10% [1]. Эта проблема чрезвычайно актуальна и для Украины, где пациентов с СД насчитывается более 1 млн. Патология сердечно-сосудистой системы отмечается более чем в половине случаев СД. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний больных СД в 2—3 раза превышает аналогичный показатель в общей популяции [10]. Так, инфаркт миокарда, церебральная и периферическая сосудистая патология более чем в 75% являются основными причинами инвалидизации и преждевременной смерти больных СД [2, 10], а развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) сердца у лиц с артериальной гипертензией (АГ) значительно увеличивает риск различных сердечно-сосудистых осложнений, неблагоприятно влияющих на кардиальный прогноз [3, 5].

Развитие ГЛЖ и ее прогрессирование при АГ связывают с комбинированным воздействием целого ряда патофизиологических факторов, среди которых важную роль играют гемодинамические и нейрогуморальные механизмы [3, 8]. Представлены данные о роли инсулина и инсулинорезистентности в развитии ГЛЖ. У пациентов с АГ как при нормальной, так и нарушенной толерантности к глюкозе, а также у больных СД показаны значимые (независимые от уровня АД) корреляции между уровнями инсулина, с одной стороны, и значениями массы миокарда (ММ) ЛЖ — с другой [3, 7]. Связывают развитие ГЛЖ при СД с неблагоприятными эффектами гипергликемии на миокард [4]. Более высокая частота ГЛЖ наблюдается у пациентов с АГ и СД по сравнению с таковыми без него [6, 7].

Достижение регресса ГЛЖ — одна из основных целей лечения больных с АГ. В контролируемых исследованиях продемонстрировано существенное снижение ММЛЖ с улучшением параметров его диастолической функции под влиянием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и других гипотензивных средств [3, 8].

Наряду с гипотензивными эффектами ИАПФ, ингибируя ренин-ангиотензиновую систему (РАС), способны устранять целый ряд неблагоприятных эффектов ангиотензина II на сердечно-сосудистую систему.

Цель работы — изучение влияния длительной монотерапии ИАПФ эналаприлом (препарат «Энап» фирмы KRKA, Словения) на структуру и функцию ЛЖ сердца у больных СД 2 типа с АГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 28 больных с АГ в сочетании с СД 2 типа в состоянии компенсации, среди которых было 3 мужчин и 25 женщин в возрасте от 44 до 72 лет (в среднем $61,5 \pm 1,1$ года). ГЛЖ устанавливали на основании данных эхокардиографического исследования (индекс ММЛЖ более 125 г/м^2 для мужчин и более 110 г/м^2 — для женщин) [3]. АД измеряли в положении больного сидя сфигмоманометрическим методом. Противопоказаний к назначению «Энапа» не было ни у одного из пациентов.

Всем больным назначали «Энап» в начальной дозе 2,5—5 мг/сут с последующим ее повышением при необходимости в 2 раза каждую неделю. Среднесуточная доза составила 10—20 мг.

Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате «Acuson» Aspen (США) до начала терапии, а также через 3 и 6 мес в ходе лечения. Определяли следующие показатели: ударный объем (УО), ударный индекс (УИ), минутный объем

(МО), сердечний індекс (СИ), фракцію выброса (ФВ), систолічне АД (САД), діастолічне (ДАД), середнє АД (срАД), загальне периферическе судинисте спротивлення (ОПСС), загальну артеріальну податливість (ОАП), товщину задньої стінки ЛЖ (ТЗСЛЖ), товщину міжжелудочкової перегородки (ТМЖП), масу міокарда ЛЖ (ММЛЖ), індекс маси міокарда (ИММЛЖ), кінечнодіастолічний, кінечносистолический об'єми (КДО, КСО), приведенні к площаді поверхності тіла (ИКДО, ИКСО), кінечнодіастолічний, кінечносистолический розміри (КДР, КСР), приведенні к площаді поверхності тіла (ИКДР, ИКСР), максимальну швидкість потоку раннього наповнення ЛЖ (Е), максимальну швидкість потоку пізнього наповнення ЛЖ (А), відношення максимальних швидкостей (Е/А), час ізовольометричного розслаблення ЛЖ (IVRT).

Во всіх випадках до початку терапії, а також через 3 і 6 міс лікування по стандартним методикам визначали: АД, частота серцевих скорочень (ЧСС), щоденну втрату білка з сечею (при от-

сутствии білка в сечі радіоімунологічним методом визначали щоденну втрату альбуміна), плазменні рівні мочевины і креатиніна, швидкість клубочкової фільтрації (КФ) по формулі Cockcroft, Gault, плазменні значення холестеріна і глікозилизованного гемоглобіна.

Для статистическої обробки використовували пакет «Statistica for Windows 4.3». Значення досліджуваних показателів представлені як середні з урахуванням стандартних відхилень. Дані в різні строки спостереження порівнювали з допомогою програмної середовища «Microsoft Access» з використанням модуля «Basis statistica and tables», програмних пакетів «StatGraphics 2.0» і «SAS 6.04». Різниця вважалася достовірною при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ І ЇХ ОБСУЖДЕНИЕ

Довготривала монотерапія «Енапом» не оказувала помітного впливу на показателі вуглеводного обміну, плазменні рівні креатиніна, мочевины, холестеріна і швидкість КФ (таблиця). Ни у одного із пацієнтів не виникло необхідності в

Таблиця. Динаміка показателів загальної гемодинаміки, гіпертрофії лівого желудочка серця, систоліческої і діастоліческої функції в процесі лікування «Енапом» ($M \pm m$)

Показатель	До лікування	Через 3 міс лікування	Через 6 міс лікування
Глікозилизований гемоглобін, %	7,21 ± 0,26	7,33 ± 0,29	7,26 ± 0,21
Клубочкова фільтрація, мл/мін	74,4 ± 7,6	68,8 ± 17,9	71,1 ± 9,0
Холестерін, ммоль/л	6,36 ± 0,40	7,21 ± 0,80	6,59 ± 0,28
САД, мм рт. ст.	153,0 ± 4,46	135,0 ± 3,67**	133,0 ± 3,92**
ДАД, мм рт. ст.	90,2 ± 2,49	77,1 ± 1,99***	78,0 ± 1,60***
Ср АД, мм рт. ст.	110,5 ± 3,1	96,3 ± 2,45**	96,3 ± 2,26**
ТЗСЛЖ, см	1,271 ± 0,021	1,148 ± 0,041**	1,148 ± 0,037**
ТМЖП, см	1,306 ± 0,023	1,180 ± 0,043**	1,180 ± 0,036**
ММЛЖ, г	295,0 ± 11,99	241,5 ± 13,4**	229,4 ± 27,4*
ИММЛЖ г/м ²	160,6 ± 5,35	130,2 ± 6,59**	126,3 ± 15,05*
ИКДР, см/м ²	2,71 ± 0,053	2,65 ± 0,063	2,64 ± 0,058
ИКСР, см/м ²	1,70 ± 0,055	1,70 ± 0,046	1,63 ± 0,039
ИКДО, мл/м ²	63,9 ± 2,42	62,9 ± 2,65	60,4 ± 2,02
ИКСО, мл/м ²	21,5 ± 1,56	21,06 ± 1,28	15,5 ± 1,22**
УИ, мл/м ²	42,4 ± 1,29	41,9 ± 1,91	45,2 ± 1,56
СИ, л/мін м ²	3,099 ± 0,137	3,176 ± 0,142	3,411 ± 0,193
ОПСС, дин с см ⁻⁵	1562,0 ± 78,6	1427,0 ± 56,2	1282,0 ± 76,6*
ОАП, мл/мм рт. ст.	1,12 ± 0,071	1,34 ± 0,098	1,55 ± 0,078*
ФВ, %	67,0 ± 1,58	66,5 ± 1,25	69,3 ± 1,40
Е, м/с	0,78 ± 0,025	0,77 ± 0,038	0,85 ± 0,026*
А, м/с	0,91 ± 0,026	0,87 ± 0,027	0,82 ± 0,028***
Е/А	0,85 ± 0,036	0,90 ± 0,034	1,034 ± 0,037***
IVRT, с	0,086 ± 0,005	0,074 ± 0,004*	0,076 ± 0,003*

Примечание. * Різниця показателів достовірна по порівнянню з аналогічними до лікування, $P < 0,05$;

** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$.

прекращении курса терапии из-за побочных эффектов препарата. Через 3 и 6 мес лечения уровни САД, ДАД и сРАД уменьшились в связи со снижением ОПСС и увеличением ОАП, что значительно сняло нагрузку на ЛЖ. В связи с этим УИ и СИ имели отчетливую тенденцию к увеличению через 6 мес лечения.

Перед началом терапии у всех пациентов выявлена концентрическая ГЛЖ (КГЛЖ). При анализе структуры ЛЖ спустя 3 мес отмечалось достоверное уменьшение ТЗСЛЖ и ТМЖП в диастолу, ММЛЖ и ИММЛЖ. Продолжение терапии до 6 мес приводило к еще большему уменьшению вышеперечисленных показателей у всех больных (таблица). Следует отметить, что в 17,9% случаев нормализовались ИММЛЖ и геометрия ЛЖ, у 3,6% — КГЛЖ перешла в концентрическое ремоделирование.

На фоне терапии «Энапом» прослеживалась тенденция к снижению ИКДР, ИКСР и объемных показателей КДО, ИКДО. ИКСО достоверно уменьшился через 6 мес лечения. Не отмечено существенной динамики значений ФВ ЛЖ (см. таблицу).

Анализ показателей диастолической функции ЛЖ выявил достоверное увеличение пиковых скоростей раннего трансмитрального кровотока (Е) (через 6 мес терапии) и снижение значений пиковой скорости позднего трансмитрального кровотока (А). Отношение Е/А имело тенденцию к увеличению через 3 мес и продолжило достоверно нарастать в последующие 3 мес, свидетельствуя об улучшении диастолической функции ЛЖ. Уменьшение IVRT, зафиксированное через 3 мес лечения, сохранялось в его дальнейшем процессе ($P < 0,05$, см. таблицу).

ГЛЖ на начальных этапах рассматривается как компенсаторно-приспособительная реакция сердца на увеличение пост- и/или преднагрузки для поддержания нормального сердечного выброса. Однако по мере прогрессирования гипертрофии возникает несоответствие между возрастающей потребностью гипертрофированного миокарда в

кислороде и возможностями коронарного кровотока в связи со сдавлением интрамуральных артерий гипертрофированным миокардом и прогрессирующим атеросклерозом коронарных артерий. Неблагоприятное влияние ГЛЖ на прогноз в случае с АГ и СД связывают с комплексом таких неблагоприятных факторов, как нарушение диастолической функции ЛЖ, предрасположенность к развитию нарушений ритма и проводимости, уменьшение коронарного резерва, систолическая дисфункция ЛЖ с постепенным снижением сократимости миокарда [3].

Результаты длительного применения «Энапа» согласуются с данными ряда исследований, свидетельствующих о хорошем гипотензивном эффекте ИАПФ у больных с мягкой и умеренной АГ, ассоциируемым с уменьшением ОПСС и увеличением ОАП [9]. Кроме того, подтверждается способность ИАПФ при длительном курсе лечения достигать регрессии ГЛЖ [3, 8].

Таким образом, проведенная монотерапия ИАПФ «Энапом» больных СД 2 типа свидетельствует, что он хорошо переносится больными, не влияет на углеводный обмен, плазменные уровни креатинина, скорость КФ, нейтрален к липидам, обладает устойчивым гипотензивным эффектом и вызывает регрессию ГЛЖ.

ВЫВОДЫ

ИАПФ эналаприл (препарат «Энап» фирмы KRKA, Словения) при длительной монотерапии больных СД 2 типа с АГ:

- 1) достоверно снижает систолическое, диастолическое и среднее АД;
- 2) достоверно увеличивает общую артериальную податливость и уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление;
- 3) уменьшает ММЛЖ и ИММЛЖ, вызывает регрессию гипертрофии и улучшает геометрию ЛЖ;
- 4) сохраняет на нормальных уровнях ФВ ЛЖ;
- 5) способствует достоверному улучшению диастолической функции ЛЖ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ефимов А.С., Соколова Л.К., Рыбченко Ю.Б. Сахарный диабет и сердце // Мистецтво лікування.— 2005.— № 4.— С. 44—49.
2. Тронько М.Д., Єфімов А.С., Кравченко В.І. та ін. Епідеміологія цукрового діабету.— К.: Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, 1996.— 152 с.
3. Agabiti-Rosei E., Muiesan M.L. Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues // Blood Pressure.— 2001.— Vol. 10, N 5—6.— P. 288—298.
4. Bartnik M., Malmberg K., Ryden L. Managing heart disease diabetes and the heart: compromised myocardial function — a common challenge // Eur. Heart J. Suppl.— 2003.— Vol. 5 (Suppl. B).— P. B33—B41.
5. De Simone G., Verdecchia P., Pede S. et al. Prognosis of

inappropriate left ventricular mass in hypertension. The MAVI Study // Hypertension.— 2002.— Vol. 40.— P. 470—476.

6. Esler M., Rumanitir M., Wiesner G. et al. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes // Am. J. Hypertension.— 2001.— Vol. 14.— P. 304—309.

7. Hansson L. Therapy of hypertension and metabolic syndrome: Today's Standard and tomorrow's perspectives // Blood Pressure.— 1998.— Vol. 7 (Suppl.3).— P. 20—22.

8. Hunter J.J., Chien K.R. Signaling Pathways for Cardiac Hypertrophy and Failure // New Engl. J. Med.— 1999.— Vol. 341.— № 17.— P. 1276—1283.

9. London G.M., Pannier B., Vicaut E. et al. Antihypertensive effects and arterial haemodynamic alterations during angiotensin converting enzyme inhibition // J. Hypertens.— 1996.— Vol. 14.— P. 1139—1146.

10. Marks J.B., Rascini P. Cardiovascular risk in diabetes // J. Diabetes. Complications.— 2000.— Vol. 14.— P. 108—115.

ВПЛИВ ЕНАЛАПРИЛУ НА СТРУКТУРУ ТА ФУНКЦІЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

О.І. Дядик, І.В. Гольдіс

У статті наведено результати лікування еналаприлом 28 хворих на цукровий діабет 2 типу з м'якою і помірною артеріальною гіпертензією. Середньодобова доза препарату становила 10—20 мг. Тривала терапія засвідчила його високу ефективність і добру переносність. Кардіопротекторний ефект спостерігався уже через 3 міс і тривав півроку потому. Це зумовлено підвищенням загальної артеріальної піддатливості, зниженням загального периферичного судинного опору, артеріального тиску. Гіпертрофія лівого шлуночка регресувала з поліпшенням його геометрії (у 21,5% хворих) та діастолічної функції за збереження нормальної фракції викиду.

THE ENALAPRIL EFFECTS ON THE STRUCTURE AND FUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE OF THE HEART IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ARTERIAL HYPERTENSION

A.I. Dyadik, I.V. Goldis

The article presents the results of enalapril treatment of 28 patients with type 2 diabetes mellitus with mild to moderate arterial hypertension. The mean daily dose of the drug was 10—20 mg. Long-term therapy demonstrated its high efficacy and good tolerance. A cardioprotective effects were observed three months later and lasted for half a year afterwards. It was due to an increase in general arterial pliability, a decrease in general peripheral vascular resistance, arterial pressure and was expressed in the regression of the left ventricle hypertrophy with the improvement of its geometry (in 21,5% of patients) and the diastolic function preserving a normal ejection fraction.