

УДК 616.12-008.46-036.12

**ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ  
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ  
ЭНАЛАПРИЛОМ, ИНДАПАМИДОМ И  
АТЕНОЛОЛОМ НА ДИАСТОЛИЧЕСКУЮ  
ФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

Чернякова Наталия Сергеевна – к.м.н.  
*МУЗ ГБ № 2 «КМЛДО», Краснодар, Россия*

Борщев Алексей Валерьевич  
*МУЗ ГБ № 2 «КМЛДО», Краснодар, Россия*

Мерхи Алла Валерьевна  
*МУЗ ГБ № 2 «КМЛДО», Краснодар, Россия*

Иванчура Галина Сергеевна  
*МУЗ ГБ № 2 «КМЛДО», Краснодар, Россия*

В статье оценено влияние длительной антигипертензивной терапии эналаприлом, индапамидом и ателололом на диастолическую функцию левого желудочка.

Ключевые слова: ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ, ЭНАЛАПРИЛ, ИНДАПАМИД, АТЕНОЛОЛ.

UDC 616.12-008.46 – 036.12

**THE EFFECTS OF THE LONG-TERM  
ANTIHYPERTENSIVE THERAPH WITH  
ENALAPRIL, INDAPAMIDE AND ATENOLOL  
ON LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC  
FUNCTION**

Chernyakova Natalya Sergeyevna – MD  
*City Hospital № 2 «KMLDO», Krasnodar, Russia*

Borstchev Alexey Valerievich  
*City Hospital № 2 «KMLDO», Krasnodar, Russia*

Merhi Alla Valerievna  
*City Hospital № 2 «KMLDO», Krasnodar, Russia*

Ivanchura Galina Sergeyevna  
*City Hospital № 2 «KMLDO», Krasnodar, Russia*

The effects of the long-term antihypertensive therapy with enalapril, indapamide and atenolol on left ventricular diastolic function.

Keywords: LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION, ANTIHYPERTENSIVE THERAPY, ENALAPRIL, INDAPAMIDE, ATENOLOL.

По данным Европейской группы по изучению диастолической сердечной недостаточности (ДСН), за последние 20 лет больных этим заболеванием возросло с 38 до 54 % [1]. В критерии постановки диагноза ДСН, разработанные на основе консенсуса Ассоциации по сердечной недостаточности и эхокардиографии (ЭхоКГ) Европейского общества кардиологов, входит наличие доказательств диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) [2]. В настоящее время самым доступным и весьма эффективным методом выявления ДДЛЖ является ЭхоКГ, поскольку при развитии ДДЛЖ наблюдается изменение ряда доплерографических показателей, отражающих замедленное расслабление миокарда левого желудочка. В частности, увеличивается время изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT) и время замедления трансмитрального кровотока (DT) [3, 4], что является проявлением начальной стадии ДДЛЖ.

По данным эпидемиологических исследований, прогноз при ДСН так же неблагоприятен, как и при систолической сердечной недостаточности [5]. В то же время принципы лечения ДСН изучены недостаточно. Современные рекомендации по лечению ДСН основаны на представлениях о ее патогенезе, экстраполяции принципов лечения других сердечно-сосудистых заболеваний, на результатах небольших исследований и мнении экспертов [6]. В немногочисленных клинических исследованиях получены противоречивые данные о влиянии различных классов антигипертензивных препаратов на диастолическую функцию ЛЖ (ДФЛЖ) [7, 8, 9].

**Целью** работы было изучить влияние длительной антигипертензивной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, диуретиками и бета-адреноблокаторами на диастолическую функцию левого желудочка.

## Материал и методы

Обследовано 75 больных гипертонической болезнью (ГБ): 36 мужчин (48,0 %) и 39 женщин (52,0 %). Критерии включения пациентов в исследование: гипертоническая болезнь I и II стадии, артериальная гипертензия 1-й и 2-й степени, возраст пациентов – от 40 до 65 лет, индекс массы тела – не более 34 кг/м<sup>2</sup>, письменное информированное согласие больных на включение в исследование. Критериями невключения пациентов в исследование являлись: предшествующая регулярная антигипертензивная терапия, сердечная недостаточность, тяжёлые сопутствующие заболевания, в том числе ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, онкологическая патология, хронические обструктивные болезни легких, атеросклероз периферических, сонных и почечных артерий.

Средний возраст больных составил  $55,2 \pm 0,9$  года, систолическое АД (САД) исходно составляло  $153,6 \pm 3,2$  мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) –  $99,6 \pm 2,7$  мм рт.ст., ЧСС –  $72,5 \pm 2,1$  ударов в минуту.

Всем больным до начала лечения и через 6 месяцев (на фоне регулярной антигипертензивной терапии) проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и ЭхоКГ с оценкой ДФЛЖ.

После проведения первичного обследования больные были рандомизированы (методом простой рандомизации) для получения терапии одним из трех антигипертензивных препаратов в три группы, сопоставимые по полу, возрасту и уровню АД. Пациенты получали: индапамид ретард (арифон ретард, “Servier”, Франция) в суточной дозе – 1,5 мг, либо эналаприл (эднит, “Gedeon Richter”, Венгрия) в суточной дозе –  $34,0 \pm 2,1$  мг (от 20 до 40 мг в сутки), либо атенолол (атенолол,

“Nuscomed”, Норвегия) в суточной дозе –  $155,0 \pm 11,4$  мг (от 100 до 200 мг в сутки).

В контрольную группу было включено 20 практически здоровых добровольцев: 9 мужчин (45,0 %) и 11 женщин (55,0 %). Средний возраст здоровых людей достигал  $53,2 \pm 1,2$  года (от 43 до 63 лет). САД составило  $124,5 \pm 3,8$  мм рт.ст. (от 115 до 135 мм рт.ст.), ДАД –  $79,4 \pm 2,2$  мм рт.ст. (от 75 до 85 мм рт.ст.), ЧСС –  $71,3 \pm 2,5$  ударов в минуту. В контрольной группе все исследования выполнялись однократно.

### Эхокардиографическое исследование

Для оценки структурно-функционального состояния миокарда всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование на аппарате “Acuson 128XP10” (США) датчиком 3,5 МГц в В- и М-режимах, а также делали доплер-эхокардиографию. Исследование проводили в стандартных эхокардиографических позициях.

Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) вычислялась по формуле Devereux R. и Reichek N. [10]:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{КДР})^3 - (\text{КДР})^3] - 13,6;$$

где 1,04 – коэффициент плотности сердечной мышцы, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки (мм), ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка (мм), КДР – конечный диастолический размер левого желудочка (мм).

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Площадь поверхности тела определяли по номограмме.

Критерием гипертрофии миокарда ЛЖ являлось увеличение ИММЛЖ более  $125 \text{ г/м}^2$  – у мужчин и более  $110 \text{ г/м}^2$  – у женщин [11].

Относительная толщина стенок ЛЖ (ОТС) [12] определялась по формуле:

$$\text{ОТС} = (\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ}) / \text{КДР}.$$

Исследование ДФЛЖ основывалось на измерении скорости потока крови через митральный клапан в период наполнения ЛЖ. В данной позиции производили измерение максимальных скоростей раннего диастолического наполнения – E (см/сек.) и скорости кровотока во время предсердной систолы – A (см/сек.). Рассчитывали их соотношение E/A, которое в норме не превышает 1, а также время замедления кровотока через митральный клапан в фазу раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT, мсек). При одновременной регистрации кровотока в выносящем тракте ЛЖ и трансмитрального кровотока измеряли время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT, мсек).

Обязательными условиями доплеровского исследования ДФЛЖ являлись: наличие у пациента синусового ритма, отсутствие митрального стеноза или выраженной митральной или аортальной недостаточности, а также не соответствие ЧСС 90 ударам в минуту [13].

### **Суточное мониторирование артериального давления (СМАД)**

СМАД осуществлялось с помощью системы «АВРМ-04» («Meditech», Венгрия) осциллометрическим методом. Мониторирование начинали в 9–10 часов и проводили в течение 24 часов. АД и ЧСС регистрировали в период бодрствования через каждые 30 минут, а во время ночного сна – через каждые 60 минут. При обработке данных из дальнейшего анализа исключались измерения, отличающиеся на 30 мм рт. ст. и более от данных предыдущих измерений (при отсутствии стойкой тенденции к дальнейшему изменению АД). Всего из анализа исключалось не более 20 % измерений.

Анализировали среднеарифметические показатели для САД и ДАД за сутки (САДв, ДАДв), дневные (САДд, ДАДд) и ночные (САДн, ДАДн) часы (мм рт.ст.).

Анализ суточной кривой АД проводили с помощью вычисления суточного индекса (СИ). Суточный индекс рассчитывали как отношение разницы среднедневных и средненочных показателей к среднедневным в процентах [14].

**Статистическую обработку материала** осуществляли методами вариационной статистики с применением персонального компьютера. Вычисляли среднюю арифметическую вариационного ряда ( $M$ ), ошибку среднего арифметического ( $m$ ). Для оценки достоверности различий сравниваемых показателей пользовались критерием Стьюдента.

### **Результаты**

Исследование завершили 66 человек, 9 человек выбыли из исследования вследствие недостаточного эффекта антигипертензивной монотерапии. На фоне терапии индапамидом ретард удалось добиться нормализации АД у 15 больных (60 %), при лечении эналаприлом – у 17 пациентов (68 %), на фоне терапии атенололом – у 16 человек (64 %). Частичный гипотензивный эффект наблюдался у 7 больных на фоне терапии индапамидом ретард, у 6 больных – при лечении эналаприлом, у 5 – на фоне терапии атенололом. Гипотензивный эффект отсутствовал у трех больных при лечении индапамидом ретард, у двух – на фоне терапии эналаприлом и у четырех – при лечении атенололом. Побочные эффекты были отмечены у 12 % больных, получавших атенолол, у 4 % больных, получавших эналаприл; ни у одного пациента на фоне терапии индапамидом побочных явлений не было обнаружено. По результатам суточного мониторирования АД, целевых значений АД удалось добиться только у 11 больных (44 %), получавших в течение 6 месяцев индапамид, у

13 пациентов (52 %) – на фоне лечения эналаприлом и у 12 больных (48 %), получавших атенолол.

### **Структурно-функциональное состояние миокарда и влияние на него длительной антигипертензивной терапии у больных АГ**

Среди больных, закончивших исследование, исходно гипертрофия ЛЖ была диагностирована у 50 человек (75,8 %), а у 16 пациентов (24,2 %) ИММЛЖ не превышал нормальные значения (менее  $125 \text{ г/м}^2$  – у мужчин и менее  $110 \text{ г/м}^2$  – у женщин). До начала лечения у 12 пациентов (18,2 %) геометрия ЛЖ была нормальной, у 32 (48,5 %) была выявлена эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, у 18 больных (27,3 %) обнаружены признаки концентрической гипертрофии ЛЖ, а у 4-х человек (6,0 %) выявлено концентрическое ремоделирование ЛЖ.

У больных с достаточным снижением АД ночью преобладал эксцентрический тип гипертрофии ЛЖ (60,7 %), ОТС ЛЖ составила  $0,40 \pm 0,01$  усл. ед. У пациентов с недостаточным снижением АД ночью часто обнаруживались прогностически более неблагоприятные концентрические варианты ремоделирования ЛЖ (44,1 %), ОТС ЛЖ достигала  $0,43 \pm 0,01$  усл. ед. ( $p < 0,05$ ). Нормальная геометрия ЛЖ выявлена у 8 (28,6 %) больных с суточным ритмом АД типа “dipper” и только у 4-х больных (11,8 %) – с недостаточным ночным снижением АД.

У большинства пациентов с АГ (55 больных, 83,3 %) отмечена ДЛЛЖ ригидного типа, при которой наблюдалось уменьшение соотношения пиков Е и А на фоне нормальных значений времени IVRT. У больных с недостаточным снижением АД ночью происходило увеличение времени IVRT, по сравнению с пациентами с нормальным

суточным ритмом АД ( $92,2 \pm 2,9$  и  $84,8 \pm 2,7$  мсек., соответственно,  $p < 0,05$ ).

На фоне лечения существенной динамики ММЛЖ и ИММЛЖ у больных АГ не наблюдалось. Доля пациентов с ДДЛЖ ригидного типа на фоне лечения также не изменилась. Вместе с тем, на фоне терапии индапамидом произошло уменьшение времени IVRT (с  $90,6 \pm 2,8$  до  $88,3 \pm 2,2$  мсек.,  $p < 0,05$ ) и DT (со  $196,3 \pm 8,2$  до  $171,2 \pm 8,3$  мсек.,  $p < 0,05$ ). На фоне лечения эналаприлом уменьшилось IVRT (с  $88,3 \pm 2,2$  до  $82,1 \pm 1,0$  мсек.,  $p < 0,05$ ). Вышеописанные изменения не зависели от степени снижения АД. На фоне терапии атенололом изменений показателей, характеризующих ДФЛЖ, не обнаружено.

### **Заключение**

Прогностически более неблагоприятные концентрические варианты ремоделирования левого желудочка чаще встречались у пациентов с недостаточным снижением АД ночью.

У большинства больных АГ имелась диастолическая дисфункция левого желудочка ригидного типа. У больных с недостаточным ночным снижением АД (или с его ночным повышением) обнаружено увеличение времени изоволюмического расслабления левого желудочка, по сравнению с группой больных с нормальным суточным профилем АД.

На фоне терапии возрастания числа больных АГ с нормальным отношением Е/А не произошло. Однако лечение индапамидом и эналаприлом сопровождалось уменьшением времени изоволюмического расслабления левого желудочка, при лечении индапамидом уменьшилось и время трансмитрального кровотока. Таким образом, лечение индапамидом сопровождалось улучшением большего числа показателей, характеризующих диастолическую функцию левого желудочка, чем



лечение эналаприлом. Лечение атенололом не повлияло на изучаемые показатели диастолической функции левого желудочка.

### Список литературы

1. *Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M. et al.* Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction // *N. Engl. J. Med.* –2006. – № 3 (355). – P. 251–259.
2. *Paulus W.J., Tschope C., Sanderson J.E. et al.* How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* – 2007. – № 20 (28) . – P. 2539–2550.
3. *Митьков В.В., Сандрикова В.А.* Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. – М.: Видар, 1998. – Т. 5. – 360 с.
4. *Мазур Н.А.* Диастолическая дисфункция миокарда. – М.: Российская медицинская академия последипломного образования, 2001. – 72 с.
5. *Cleland J.G., Swedberg K., Follath F. et al.* The Euro Heart Failure survey programmer – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis // *Eur. Heart J.* – 2003. –№ 24 (5) . – P. 442–463.
6. *Кастанаян А.А., Неласов Н.Ю.* Что мы знаем и чего не знаем о диастолической сердечной недостаточности в XXI веке // *Сердечная недостаточность.* – № 6 (56). – С. 304–314.
7. *Wiklund I., Waagstein F., Swedberg K. et al.* Quality of life on treatment with metoprolol in dilated cardiomyopathy: results from the MDC trial. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy trial // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 1996. – № 10 (3). – P.361–368.
8. *Cleland J.G., Tendera M., Adamus J. et al.* The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study // *Eur. Heart J.* – 2006. – № 27 (19). – P. 2338–2345.
9. *Ghio S., Magrini G., Serio A. et al.* Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy // *Eur. Heart J.* – 2006. – № 27 (5). P. 562–568.
10. *Devereux R.B., Reichek N.* Echocardiographic determination of left ventricular mass in man // *Circulation* – 1977. – V. 55. – P.613–618.
11. *Abergel E., Tase M., Bohlader J.* Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy? // *Am J Cardiol.* – 1995. – №75. – P.489–503.
12. *Шляхто Е.В., Конради А.О., Захаров Д.В. и др.* Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью // *Кардиология.* – 1999. – Т. 39, № 2. – С. 49–55.
13. *Шиллер Н., Осипов М.А.* Клиническая эхокардиография. – М.: Практика, 2005. – 344 с.
14. *Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В.* Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. – М., 1999. – 234 с.