

УДК 616.12-008,46:616.12-008.818

АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИЕЙ

Н.Н.Худабабян, А.Б.Наргизян, А.Ш.Камалян, Т.Г.Амазаспян,
Б.Г.Чобанян, Ш.Г.Мартirosян, Г.М.Мкртчян

*/Институт кардиологии им. Л.А.Оганесяна МЗ РА/
375044 Ереван, ул. П.Севака, 5*

Ключевые слова: сердечная недостаточность, гемодинамика, нарушение ритма сердца, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

Сердечная недостаточность (СН) часто сочетается с нарушениями ритма сердца (НРС), особенно желудочковыми, что весьма отрицательно сказывается на течении и исходе заболевания [9,18]. Из 40% больных, умерших внезапно при СН, в 80% случаев основной причиной смерти являются НРС высоких градаций [5,6]. Однако лечение этого грозного осложнения остается все еще нерешенной проблемой [17]. Это связано с потенциально негативным влиянием практически всех антиаритмических препаратов (ААП) на сократимость миокарда [5], склонностью некоторых из них к повышению постнагрузки [1] и часто наблюдаемым аритмогенным действием ААП при СН [1,6,17]. Вышесказанное приводит к необходимости устранения патогенетических факторов аритмогенеза. Известная, по данным литературы [2-4,20,14,19], активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при СН, особенно выраженная в случаях с сопутствующими НРС, придает особую актуальность изучению функционального состояния этой системы с целью проведения патогенетического лечения, рассчитанного на эффект угнетения активности РААС и купирования аритмий.

Материал и методы

Обследовано 39 больных (мужчин — 31, женщин — 8) с хронической СН в сочетании с НРС в виде желудочковой экстрасистолы (ЖЭ) в возрасте от 41 до 70 лет, развившейся на фоне ИБС и митральных пороков сердца. Больных с начальными проявлениями СН (I-II стадия по классификации Н.Д.Страженко и В.Х.Василенко) было 17, с тяжелой

стадией СН (II Б стадия) — 22. В динамике проводилось клиническое и лабораторно-инструментальное обследование больных. Эхокардиография (ЭхоКГ) выполнялась в М-режиме на аппарате "Alokass Д-710" (Япония) с вычислением фракции выброса (ФВ), степени укорочения передне-заднего размера левого желудочка (% S), средней скорости укорочения волокон миокарда ($V_{сфсек-1}$). Радиоиммунологическим методом оценивалось функциональное состояние РААС, при этом определялась активность ренина плазмы (АРП) и концентрация альдостерона плазмы (КАП). Проводилась ортостатическая проба по Schellong на выявление толерантности к физической нагрузке. Мониторный контроль за ритмом сердца осуществлялся с помощью системы суточного мониторирования ЭКГ. При анализе НРС основывались на классификации Лауна. Критерием эффективности лечения служили снижение количества ЖЭ на 70% и более, а также исчезновение ЖЭ высоких градаций (ранние, политопные, групповые). При лечении применялись препараты из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) — каптоприл (капотен, лоприл, тензиолин) в суточной дозе 37,5–70 мг и эналаприл (вазотек, ренитек, ксанефф) в суточной дозе 5–20 мг в виде курса монотерапии 18 больным (I группа) и в комбинации с сердечными гликозидами (СГ) — 21 (II группа).

Всем больным в начале лечения назначались диуретики. Пациенты со склонностью к гипотонии в число обследуемых не включались.

Результаты и обсуждение

Наши наблюдения показали, что с прогрессированием СН закономерно нарастает активация РААС и учащаются случаи НРС (табл.)

Таблица

Показатели АРП и КАП и частота НРС по стадиям СН

Стадия СН		I - II А n=17	II Б n=22	Достоверность различий
Показатель	АРП нг/мл/час	8,5±2,7	16,7±2,6	P<0,02
РААС	КАП нг/мл	92,7±4,3	183,7±24,2	P=0,02
Частота НРС (в %)		30,6	42,7	

Монотерапия ИАПФ (I группа) в начальных стадиях СН привела в ближайшие дни к значительному улучшению клинического состояния: спаду интенсивности одышки, увеличению диуреза, что позволило в большинстве случаев отказаться от назначения мочегонных препаратов. Наряду с регрессией симптомов СН в обеих группах отмечена положительная динамика функционального состояния миокарда по данным

ЭхоКГ. Так, к концу курса лечения у больных I группы отмечалось увеличение: ФВ — от $46,5 \pm 3,2$ до $54,7 \pm 6,0$ ($P < 0,05$), $\% \Delta S$ от $21,4 \pm 1,9$ до $27,4 \pm 2,1$ ($P < 0,05$), $V_{cf} \text{сек}^{-1}$ — от $0,8 \pm 0,1$ до $0,99 \pm 0,01$ ($P < 0,05$). У больных II группы (получавших СГ и ИАПФ) с начальными проявлениями СН наблюдалась идентичная направленность изменений гемодинамических параметров — увеличение: ФВ — от $42,3 \pm 1,5$ до $47,3 \pm 1,4$, $\% \Delta S$ — от $21,1 \pm 1,3$ до $26,3 \pm 0,7$ ($P < 0,05$), а $V_{cf} \text{сек}^{-1}$ — от $0,8 \pm 0,01$ до $0,9 \pm 0,01$ ($P < 0,05$).

У 33% больных с НРС в каждой группе удалось полностью купировать ЖЭ, а у остальных — получить удовлетворительный антиаритмический эффект (ААЭ) — уменьшение количества ЖЭ в пределах 70% от исходного.

У больных с тяжелой стадией СН (ПБ стадия) как в I, так и во II группе в процессе лечения отмечена также регрессия клинических симптомов — уменьшилась интенсивность одышки, увеличился диурез, сократились размеры печени, значительно уменьшились или полностью исчезли периферические отеки. Установлена положительная динамика функциональных показателей миокарда по данным ЭхоКГ. Так, у больных I группы отмечено увеличение: ФВ от $35,2 \pm 2,6$ до $42,3 \pm 8,0$ ($P > 0,05$), $\% \Delta S$ от $17,0 \pm 1,7$ до $21,0 \pm 0,8$ ($P > 0,05$), а $V_{cf} \text{сек}^{-1}$ от $0,8 \pm 0,1$ до $0,9 \pm 0,04$ ($P > 0,05$). Более наглядно возросли ЭхоКГ параметры во II группе: ФВ от $32,9 \pm 1,5$ до $45,0 \pm 1,7$ ($P < 0,05$), $\% \Delta S$ от $17,2 \pm 0,8$ до $24,7 \pm 0,6$ ($P < 0,01$), $V_{cf} \text{сек}^{-1}$ от $0,82 \pm 0,04$ до $0,95 \pm 0,04$ ($P < 0,05$). У больных с тяжелой стадией СН I группы (леченых ИАПФ) НРС удалось купировать в 50% случаев, у 25% больных получен удовлетворительный ААЭ, а еще в 25% удалось снизить градации НРС от III до II, т.е. были купированы политопные ЖЭ при сохранении монотопных и в меньшем количестве.

У больных с тяжелой стадией СН II группы (получавших ИАПФ в комбинации с СГ) достигнут ААЭ в 80% случаев, причем полный — в 40%, удовлетворительный — в 30%, у остальных больных лечение НРС оказалось безрезультатным.

При закономерном возрастании активности РААС с прогрессированием СН различий в изучаемых показателях (АРП и КАП) в зависимости от фонового заболевания нами не выявлено, что соответствует результатам других исследований [10].

ИАПФ тормозят чрезмерно вредную при СН активацию циркулирующей и тканевой ренин-ангиотензинной системы (РАС), уменьшая превращение неактивного ангиотензина-I в биологически активный А-II. По некоторым данным [11], ИАПФ тормозят также инактивацию предсердного натрий-уретического фактора и тем самым увеличивают высвобождение в кровь эндогенного вещества, оказывающего вазодилатирующее и натрийуретическое действие. Это, естественно, имеет большое значение в регуляции баланса электролитов, нарушение которого является одним из главных факторов аритмогенеза. Между тем, приме-

нение других периферических вазодилататоров (нитратов, антагонистов кальция—нифедипина) приводило также к регрессии симптомов СН и положительным гемодинамическим сдвигам, что, однако, не сопровождалось ААЭ [8].

Следовательно, ИАПФ реализует ААЭ главным образом через нормализацию гуморальных факторов — торможение образования А-П, снижение концентрации альдостерона, нормализация электролитного баланса плазмы, а не за счет улучшения функционирования миокарда. Однако полностью исключить значение гемодинамического фактора не представляется возможным, так как с ним, безусловно, связана положительная динамика заболевания.

Согласно литературным данным [7] ИАПФ по эффективности лечения начальных стадий СН превосходят дигиталис, ибо улучшают диастолическую функцию сердца, на что СГ не оказывают влияния [15,18]. Поэтому рекомендуется [16,21] использовать ИАПФ на ранних стадиях СН, когда в основе ее прогрессирования лежит нарушение именно диастолической функции.

Большой эффективностью отличаются ИАПФ и при лечении больных в тяжелых стадиях СН. У них также наблюдалась регрессия клинических симптомов СН, улучшались гемодинамические параметры, достигался выраженный ААЭ. Однако факт выявления у тяжелых больных II группы достоверного увеличения фракции укорочения ЛЖ ($P<0,01$) отражает положительный инотропный эффект сердечных гликозидов вкупе с уменьшением постнагрузки в результате вазодилатирующего свойства ИАПФ. У тех же больных к концу курса лечения более выражено повышение толерантности к физической нагрузке, чем у больных с тяжелой стадией СН, принимавших только ИАПФ и, тем более, леченых только СГ.

ААЭ строфантина выявлен нами в прошлых исследованиях в 38% случаев, причем он был более выражен у больных на ранних стадиях СН [12]. Это означает, что с точки зрения улучшения качества жизни при тяжелой стадии СН следует назначать ИАПФ в сочетании с СГ.

Итак, ИАПФ являются группой наиболее эффективных препаратов для лечения НРС при СН. ААЭ их достигается на всех стадиях недостаточности сердца и реализуется главным образом через нормализацию гуморальных факторов.

Между тем, необходимо отметить некоторое изменение параметров РААС в процессе лечения ИАПФ. Так, в наших наблюдениях у больных с тяжелой стадией СН снижение КАП (от $183,7 \pm 24,2$ до $152,8 \pm 15,4$ мм/мл) привело к увеличению АРП (с $16,7 \pm 2,6$ до $23,12 \pm 6,3$ мм/мл/час), что можно объяснить (по механизму отрицательной обратной связи) уменьшением внутрипочечного подавления секреции ренина ангиотензином-П. Это необходимо учитывать при назначении ИАПФ и соблюдать принцип постепенного снижения дозы препарата во избежание развития "синдрома отмены".

Поступила 26.02.96

**ԻՆՀԻԲԻՏՈՐՆԵՐԻ ԱՆԳԻՈՏԵՆԶԻՆ ՎԵՐԱՇՈՂ ՖԵՐՄԵՆՏԻ
ՀԱԿԱՍՈՒԹՄԻԿ ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՐՏԱՅԻՆ
ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅԱՄԲ ԵՎ ՓՈՐՈՔԱՅԻՆ ԷՔՍՏՐԱՍՏՈԼԱՆԵՐՈՎ
ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՄՈՏ**

Ն.Ն.Խոտաբաշյան, Ա.Բ.Նարզիզյան, Հ.Շ.Քամալյան, Տ.Գ.Համազասպյան,
Բ.Գ.Չոբանյան, Շ.Գ.Մարտիրոսյան, Գ.Մ.Մկրտչյան

Սրտի իշեմիկ հիվանդության և ռեմատիկ միջրալ արատների հետեւանքով զարգացող սրտային խրոնիկական անբավարարությամբ եւ ռիթմի խանգարումներով տառապող 74 հիվանդի մոտ ուսումնասիրվել է ռենին-անգիոտենզին-ալդոստերոնային համակարգի (ՌԱԱՀ) դերը, որպես առիթմոգենեզի հնարավոր գործոն: Սրտային անբավարարության ծանրության ախտորոշումը կատարվել է կլինիկական զննման եւ լաբորատոր-գործիքային (էլեկտրասրտագրություն, արձագանքասրտագրություն, օրթոստատիկ փորձ) հետազոտումների հիման վրա: Անց է կացվել նաեւ շուրջօրյա էլեկտրասրտագրական մոնիտորային հսկողություն: ՌԱԱՀ ակտիվությունը որոշվել է ռադիոհիմունաբանական մեթոդով, հաշվարկվել են պլազմայի ռենինի ակտիվությունը եւ պլազմայի ալդոստերոնի խտությունը:

Բացահայտվել է, որ սրտային անբավարարության սաստկացման հետ զուգահեռ աճում է ռիթմի խանգարումների հաճախականությունը եւ օինաչափորեն ավելանում են պլազմայի ռենինի ակտիվությունը եւ ալդոստերոնի խտությունը: Ապացուցվել է անգիոտենզինի վերածող ֆերմենտի ինհիբիտորների հակա-առիթմիկ արդյունավետությունը, որը զուգակցվում է հեմոդինամիկ արդյունավետության հետ եւ կապված է հումորալ գործոնների կարգավորման հետ:

**ANTIARRHYTHMIC EFFECTIVENESS OF ANGIOTENSIN CONVERTING INHIBITORS
IN PATIENTS WITH CARDIAC HEART FAILURE AND VENTRICULAR EXTRASYSTOLE**

N.N. Khoudabashian, A.B. Nargizian, H.Sh.Kamalyan,
T.G.Amazaspian, B.G.Chobanian, Sh.G.Martirosian, G.M.Mkrtchian

The rate of cardiac rhythm disturbances and renin-angiotensin-aldosterone system activity as one of the supposed factors of arrhythmogenesis were studied in 74 patients with chronic cardiac insufficiency. Monitor control of cardiac rhythm was carried out using circadian ECG monitoring. The degree of renin-angiotensin-aldosterone system activity was determined by radioimmunologic method with determination of renin activity and aldosterone blood plasma concentration. It is established that as cardiac insufficiency progresses, the rate of renin-angiotensin-aldosterone system activity is increased and cardiac rhythm disturbances become more frequent. Significant antiarrhythmic effect of angiotensin converting enzyme inhibitors is revealed which is realized on the whole by normalization of the humoral factors and improvement of the myocardium functional state.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вангели Р.С. и др. Антиаритмическое и аритмогенное действие дигоксина при желудочковых нарушениях ритма у больных с недостаточностью кровообращения. Тер. арх., 1987, 9, с. 81.
2. Горбуненко С.А. и др. Влияние дигоксина на желудочковые нарушения ритма у больных с сердечной недостаточностью: взаимосвязь с состоянием симпатoadренальной системы. Кардиол., 1992, 4, с.20.
3. Глезер Г.А., Шварц Г.Я. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертензии и недостаточности кровообращения. Кардиол., 1984, 3, с.105.
4. Кикнадзе М.П. Ренин-ангиотензинная система сердца. Кардиол., 1995, 3, с. 56.
5. Курбанов Р.Д., Киякбаев Г.С. Клинико-фармакологическое взаимодействие дигоксина с этмозином, дизепирамидом и амиодароном. Кардиол., 1988, 2, с. 74.
6. Курбанов Р.Д. Сравнительная характеристика аритмогенного действия антиаритмических препаратов. Кардиол., 1991, 2, с. 35.
7. Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности. Достижения и перспективы. Кардиол., 1991, 12, с.5.
8. Мареев В.Ю. и др. Влияние периферических вазодилататоров на нарушение ритма сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиол., 1992, 4, с. 30.
9. Мухарлямов Н.М. Сердечная недостаточность и нарушения ритма. Тер. арх., 1987, 9, с.4.
10. Попович М.И. Активность ренина и концентрация алдостерона в плазме больных застойной кардиопатией. Тер. арх., 1986, 11, с. 65.
11. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Лекарственные средства, применяемые при лечении хронической сердечной недостаточности. Кардиол., 1995, 35, 2, с. 81.
12. Худабашян Н.Н. и др. Действие строфантина на желудочковые нарушения ритма у больных с сердечной недостаточностью. Кровообращение, 1990, XXIII, 4, с. 29.
13. Brachmann et al. Heart failure and arrhythmias. Warzburg, 1990.
14. Dargie Interrelation of electrolytes and renin-angiotensin system in congestive heart failure. Amer. J. Cardiol., 1990, 65, 10, p. 28.
15. Denolte T. et al. La fonction diastolique du ventricule gauche dans hypertension. Relation avec hypertrophie. Inform. cardiol., 1989, 13, p. 649.
16. Francis J.S., Kubo S.H. Prognostic Factors Affecting Diagnosis and Treatment of Congestive Heart Failure. Curr. Probl. Cardiol., 1989, 14, 11, p. 631.
17. Helfant R.H. Short-and-term mechanisms of sudden cardiac death in congestive heart failure. Amer. J. Cardiol., 1990, 65, 23, p. 43.
18. Kjekshus J. Arrhythmias and mortality in congestive heart failure. Amer. J. Cardiol., 1990, 65, 19, p. 42.
19. Packer M. et al. Immediate and long-term pathophysiologic mechanisms underlying the genesis of sudden cardiac death in patients with congestive heart failure. Amer. J. Med., 1987, 82, 53A, p. 4.
20. Packer M. Pathophysiologic mechanisms underlying the effects of beta-adrenergic agonists and antagonists of functional capacity and survival in chronic heart failure. Circulation, 1990, 82, suppl.2, p. 177.
21. Swan H. Доклад на I международном симпозиуме "Сердечная недостаточность: механизмы и лечение". Иерусалим, 1989.
22. White W.B. et al. The effect of long-acting angiotensin converting enzyme inhibitor: cilazapril on casual, exercise and ambulatory blood pressure. Clin. Pharmac. Ther., 1988, 44, p. 174.