

УДК 615.12-008.46.616-008-615.015.23

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ И ИХ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАСТОЙНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Н.Н.Худабашян, А.Б.Наргизян, Т.Г.Амазаспян, А.Ш.Камалян,  
Л.Р.Тумасян, А. Р. Джуганян, Ш. Г. Мартиросян

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

*Ключевые слова:* сердечная недостаточность, систолическая дисфункция, диастолическая дисфункция, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Вопрос о роли антагонистов кальция (АК) в лечении хронической застойной сердечной недостаточности (ХЗСН) долгое время оставался дискуссионным. С одной стороны, препараты этой группы признавались вазодилататорами, с другой, — наделались кардиодепрессивным действием [9, 14, 25].

Однако накопленный с годами клинический опыт позволил подвести своеобразный итог действия АК. Положительными сторонами препаратов этой группы были признаны наличие гипотензивного эффекта, снижение уровня вазоконстрикторного эндотелина-1 и общего периферического сопротивления, а также отсутствие клинически значимого отрицательного инотропного действия. Между тем, в середине 80-х гг, когда в клинике утвердилась необходимость разграничения систолической и диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), не было еще выявлено сколько-нибудь существенного влияния препаратов этой группы на фазы диастолы, хотя их воздействие уже тогда некоторыми авторами [12] признавалось теоретически обоснованным.

Было доказано, что общим для всех АК является конкурентный антагонизм в отношении потенциалзависимых кальциевых каналов миокарда и гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Почти одновременно с этим появились работы, в которых утверждалось, что АК при ХЗСН, блокируя медленные кальциевые каналы и уменьшая содержание внутриклеточного кальция, способствуют нормализации диастолы гипертрофированного миокарда [16, 26].

Важными считалась, доказанная во многих исследованиях регрессия гипертрофированного миокарда у больных гипертонической болезнью и благотворное влияние АК на нарушенную диастолическую функцию [3, 7, 14, 23, 24].

Однако в литературе вопрос эффективности АК при лечении ХЗСН освещен недостаточно. Целью данного исследования является выяснение показаний и эффективности АК при лечении ХЗСН.

**Материал и методы**

Под нашим наблюдением находился 31 больной с ХЗСН (средний возраст 61±4.5 лет, мужчин—21, женщин—10), из которых 22 в прошлом перенесли ИМ, у 20 выявлена артериальная гипертония. По степени выраженности клинических признаков ХЗСН все больные были отнесены к III ФК по NYHA. Методом эхокардио-

графии в динамике до и после лечения оценивалась систолическая и насосная функции ЛЖ – конечные систолический (КСО) и диастолический (КДО) объемы ЛЖ, фракция выброса (ФВ), фракционное укорочение (ФУ), скорость сокращения циркулярных волокон миокарда ( $V_{cf}$ ).

По степени изменения доплеровского спектра трансмитрального диастолического потока в покое оценивалась структура диастолического наполнения ЛЖ. При этом определялись скорость раннего наполнения ЛЖ ( $V_e$ ), максимальная скорость потока в систолу предсердий ( $V_a$ ), отношение  $V_e/V_a$ , отражающие структуру диастолического наполнения ЛЖ и время замедления (ВЗ) кровотока в фазу быстрого наполнения. Исследования повторялись по окончании трехнедельного курса лечения.

В дополнение к базовой терапии диуретиками и ингибиторами АПФ 12 больным назначался нифедипин пролонгированного действия в дозе 40 мг/сут. и 19 пациентам верапамил в дозе 160 мг/сут. Больным с сердечным выбросом ниже 45% в комплекс лечения вводились и сердечные гликозиды (СТ).

#### Результаты и обсуждение

Наблюдения показали, что у больных, получавших нифедипин, спустя 3 недели после начала лечения наступало значительное клиническое улучшение – спадала интенсивность одышки, уменьшались признаки легочного застоя, сокращались размеры печени, исчезали периферические отеки. Наряду с регрессией клинической симптоматики ХЗСН отмечалась положительная динамика параметров систолической, насосной и диастолической функции ЛЖ. Так, КДО ЛЖ уменьшился на 6.17%,  $V_{cf}$  повысилась на 32.6% от исходных значений, а ФВ и ФУ увеличились на 9.6 и 9.3% соответственно ( $p > 0.05$ ). У больных, получавших нифедипин, отмечалась тенденция к улучшению диастолических показателей, не достигающих, однако, степени статистической достоверности. Так отношение  $V_a/V_e$  уменьшилось на 15.7% ( $p > 0.05$ ), а ВЗ увеличилось на 13.4% ( $p > 0.05$ ).

Ни у одного из больных, получавших нифедипин, не выявлено ухудшения клинического статуса и гемодинамики. Напротив, в среднем по группе выявлена тенденция к положительной динамике параметров систолической и диастолической функции ЛЖ. Необходимо отметить, что выбор препарата у этой группы больных не был случайностью. Во-первых, учитывались наличие артериальной гипертензии и способность нифедипина вызывать хороший гипотензивный эффект. Это достигалось в основном за счет снижения общего периферического сосудистого сопротивления, ибо нифедипин отличается от других классов АК особой тропностью именно к сосудам, а не к сердцу [4]. Во-вторых, у этой категории больных препарат вызывает регрессию гипертрофированного миокарда и положительно влияет на диастолическую дисфункцию ЛЖ [11, 14, 15]. Известно также, что нередко причиной нарушения процессов расслабления является ишемия миокарда, что и дает основание говорить о диастолической дисфункции у 90% больных ишемической болезнью сердца [18, 19]. Не случайно в последнее десятилетие АК стали широко использоваться в медикаментозной терапии стенокардии [2], а препарат этой группы – нифедипин был представлен, как один из наиболее активных коронарных вазодилататоров, предупреждающих приступы стенокардии покоя [5, 10]. Те же авторы отмечают, что гемодинамический эффект нифедипина при нарушении кровообра-

шения напоминает действие преимущественно артериального вазодилатора, в частности гидралазина.

Однако при склонности к тахикардии применение нифедипина часто оказывается недостаточно эффективным. Более того, у больных с ХЗСН нередко имеет место компенсаторная тахикардия, порою весьма упорная и рефрактерная к сердечным гликозидам, а также выявляются различные нарушения ритма сердца, купирование которых рядом антиаритмических препаратов у декомпенсированных больных нежелательно в силу их отрицательного инотропного и аритмогенного действия.

В противоположность нифедипину верапамил, как и все АК, уменьшает ЧСС, купирует наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, а также улучшает диастолическую функцию ЛЖ, нарушенную вследствие ишемии миокарда [8]. Исходя из этого, 19 больным с ХЗСН, у которых были выявлены упорная синусовая тахикардия, неподдающаяся коррекции СГ, наджелудочковая экстрасистолия, а также тахисистолическая форма мерцательной аритмии, в комплекс лечения был включен верапамил в суточной дозе 160 мг/кг.

Спустя 3 недели от начала лечения в этой группе больных также наблюдалась положительная динамика клинического течения болезни и тенденция к нормализации показателей систолической и диастолической функции сердца. Так, КДО ЛЖ уменьшился на 10.4%, ФВ и ФУ увеличились на 11.4 и 10.2% соответственно, а Vcf-на 31.6% ( $p > 0.05$ ). Что касается параметров диастолической функции ЛЖ на фоне применения верапамила, отмечено достоверное их улучшение. Так  $V_e/V_a$  улучшилось на 56.5% ( $p < 0.05$ ), а ВЗ увеличилось на 36.1% от исходного.

Как нифедипин так и верапамил, ни в одном случае наших наблюдений не привели к усугублению клинических признаков сердечной недостаточности. Более того, достигнута регрессия клинической симптоматики, а также выявлена положительная динамика параметров систолической и диастолической функции ЛЖ. Однако надо учесть, что при неправильном отборе больных для лечения нифедипином возможно уменьшение коронарного кровотока вследствие снижения перфузионного давления и увеличения потребности миокарда в кислороде в результате развития тахикардии на фоне лечения. Эти явления могут возникать при наличии у больных выраженного стенозирующего атеросклероза коронарных артерий. В таких случаях необходима рациональная комбинация этих препаратов с нитратами и  $\beta$ -адреноблокаторами [17].

Результаты наших предыдущих исследований показали, что на фоне положительного инотропного действия строфантина и значительной периферической вазодилатации под влиянием верапамила у большинства больных нивелируется кардиодепрессивное действие последнего [6, 17]. Отсюда следует, что хотя верапамил и не может считаться средством выбора как периферический вазодилатор при ХЗСН, использование его в комплексе с традиционной терапией вполне оправдано, в частности у больных ХЗСН ишемического генеза при необходимости проведения антиангинальной, антиаритмической терапии и контроля за ЧСС при упорной синусовой тахикардии и тахисистолической форме мерцательной аритмии.

В конце 80-х гг. в поисках путей повышения эффективности терапии ХЗСН была выдвинута концепция о ведущей роли "кардиопатии перегрузки" в ее разви-

тии. Считалось, что при этом требуются меры по снижению инотропизма сердца, что достигается, с одной стороны, применением вазодилататоров, а с другой, — использованием отрицательных инотропных средств, в частности  $\beta$ -адреноблокаторов или антагонистов кальция [21].

Уже в 1990 г. применение АК у больных с ХСН представлялось вполне реальным. Между тем внедрение их в клинику у этой категории больных шло весьма сдержанно. Было показано, что если коллатеральное кровообращение хорошо развито, то нифедипин вызывает увеличение частоты и продолжительности приступов стенокардии и безболевой ишемии, т.е. имеет место “синдром обкрадывания” [20]. Упоминалось также о “синдроме отмены”, после длительного приема нифедипина [22].

В годы, когда изучались механизмы действия блокаторов кальциевых каналов при ХСН, был выявлен главный механизм, который долгие годы сдерживал применение дигидропиридинов при ХСН. Оказалось, что после их применения резко повышается активность нейрогормонов, причем чем короче и сильнее действует препарат, тем выше активность гормонов, и наоборот. Исходя из этого, большие надежды возлагаются на новое поколение АК пролонгированного действия — амлодипин и фелодипин [9]. По данным того же автора, активация нейрогуморальной системы организма (прежде всего ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой — ключевых звеньев, определяющих прогрессирование ИБС и ХСН), приводящая к увеличению общего объема интерстициальной и внеклеточной жидкости, и представляла ранее риск для назначения АК, т.е. дело вовсе не в их отрицательном инотропном свойстве.

Оказалось, что блокада активации этих гормонов достигается весьма просто — каждый больной с ХСН должен получать ИАПФ. Отмечено, что при этом достигается усиление действия ИАПФ, ибо они действуют тем эффективнее, чем выше исходная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Это означает, что у больных ИБС и ХСН АК дигидропиридинового ряда (в частности, нифедипин), на фоне ИАПФ перестают вызывать опасения. Есть также мнение, что у больных с дилатационной кардиомиопатией АК при ХСН действуют более эффективно, чем при ИБС [1].

Исходя из результатов собственных наблюдений и данных литературы, мы считаем, что применение АК при лечении ХСН эффективно и вполне оправдано. При этом необходимо проводить правильный отбор больных и назначать АК только в дополнение к ИАПФ. Нифедипин желателно применять при ХСН II-III ФК по NYHA и при наличии артериальной гипертензии с гипертрофией миокарда ЛЖ, лучше при отсутствии приступов стенокардии и выраженных признаков нарушения коронарного кровообращения. Верапамил более эффективен у больных с ХСН ишемического генеза при необходимости антиангинальной, антиаритмической терапии и контроля ЧСС в случаях упорной синусовой тахикардии и тахисистолической формы мерцательной аритмии.

*Поступила 19.06.00*

**ԿԱԼՑԻՈՒՄԻ ՀԱՎԱԳՐԻՉՆԵՐԻ ԿԻՐԱՌՄԱՆ ՑՈՒՑՈՒՄԸ ԵՎ  
ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅՈՒՆԸ ԿԱՆԳԱՅԻՆ ՍՐՏԱՅԻՆ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅԱՆ  
ՔՈՒՇՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ**

**Ն.Ն. Խոսրոսյան, Ա.Բ. Նարգիզյան, Տ.Գ. Համազասպյան, Ա.Շ. Քամալյան,  
Լ.Ր. Թումասյան, Ա.Ր. Ջուգանյան, Շ.Գ. Մարտիրոսյան**

Կալցիումի հակադրիչների արդյունավետությունը և կիրառման ցուցումը ուսումնասիրվել է խրոնիկական կանգային սրտային անբավարարությամբ 31 հիվանդի մոտ: Միզամուղներով և անգիոթենզին վերածող ֆերմենտի ինհիբիտորներով կապարվող հիմնական բուժմանը 12 զարկերակային գերճնշում ունեցող հիվանդի մոտ ավելացվել է կալցիումի հակադրիչ նիֆեդիպինը, որն հիմնականում զարկերակային անոթալայնիչ է և կարող է առաջացնել սրտամկանի հիպերտրոֆիայի երան և դրական ազդեցություն ունի ձախ փորոքի դիաստոլիկ դիսֆունկցիայի վրա: Հաճախարարության և ռիթմի փոքրեր խանգարումների հակում ունեցող 19 հիվանդի նշանակվել է վերապամիլ, որը նվազեցնում է սրտի զարկերի քանակը, ունի հակաառիթմիկ ազդեցություն, նաև լավացնում է սրտամկանի իշեմիայի հերևանքով խախտված ձախ փորոքի դիաստոլիկ դիսֆունկցիան:

Տասարարվել է, որ հիվանդների ճիշտ ընտրության և կալցիումի հակադրիչները միայն հիմնական բուժմանը ավելացնելու դեպքում, այդ դեղամիջոցների կիրառումը սրտի խրոնիկական կանգային անբավարարության ժամանակ արդյունավետ է և միանգամայն արդարացված:

**INDICATION FOR APPLICATION OF CALCIUM ANTAGONISTS  
AND THEIR EFFECTIVENESS AT TREATMENT OF CONGESTIVE HEART FAILURE**

**N.N. Khoudabashyan, A.B. Nargizyan, T.G. Hamazaspyan, A.Sh.Kamalyan,  
L.R. Toumassyan, A.R. Jouganyan, Sh.G. Martirosyan**

In 31 patients with chronic congestive heart failure (CHF), 22 of which had had myocardial infarction (MI) and 20 suffered from arterial hypertension, the effectiveness of calcium antagonists (CA) and the indications for application of different preparations of this group have been studied.

To 12 patients with arterial hypertension in addition to the basic therapy, consisting of diuretics an inhibitor of ATF, AK nifedipin was prescribed as a vasodilator possessing the ability to stimulate the regression of myocardium hypertrophy and having a positive effect on diastolic dysfunction of the left ventricle (LV).

To 19 patients with the tendency to takhycardia and different rhythm disorders AC verapamil was given, which decreased the heart rate, improved ventricular extrasystoles LV and diastolic function.

It has been shown that the use of the CA as an additional preparation is quite efficient for the treatment of chronic CHF.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. *Белоусов Ю. Б.* Кардиология, 1999, 7, с. 96.
2. *Глуховцев Е. В., Кочерга Е. Ю., Грацианский Н. Х.* Кардиология, 1988, 10, с. 44.
3. *Гургенян С. В., Никогосян К. Г., Микаелян Е. С. и др.* Кардиология, 1988, 1, с. 45.
4. *Закиров У. Б., Яфасов К. М., Каинов А. А.* Кардиология, 1998, 1, с. 50.
5. *Затейщиков Д. А., Берзак Н. В., Агапов А. А. и др.* Кардиология, 1988, 10, с. 40.
6. *Карпенко В. Н.* Автореф. канд. дисс. М., 1992.
7. *Колодин М. Н., Толстов А. Н., Юренев А. Н.* Кардиология, 1995, 2, с. 13.
8. *Кукес В. Г., Румянцева А. С., Таратута Т. В. и др.* Кардиология, 1996, 1, с. 51.
9. *Мареев В. Ю.* Кардиология, 1999, 7, с. 84.

10. *Метелица В. И., Слестникова И. Д., Марцевич С. Ю. и др.* Бюлл. ВКНЦ, 1989, 8, с. 113.
11. *Моисеев В. С., Шатковский Н. П., Чельцов В. В.* Клин. мед., 1993, 4, с. 21.
12. *Мухарьямов Н. М., Мареев В. Ю.* В кн.: Лечение хронической сердечной недостаточности. М., 1985, с.194.
13. *Подзолков В.М., Косева К.И., Маколкин В.И.* Кардиология, 1999, 5, с. 20.
14. *Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В.* Кардиология, 1997, 3, с. 96.
15. *Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В.* Кардиология, 1999, 7, с. 84.
16. *Стяжский В. Ю.* Автореф. канд. дисс. М., 1985.
17. *Худабашян Н. Н., Наргизян А. Б., Карпенко В. Н. и др.* Труды НИИ кардиологии им Л. А. Оганесяна МЗ РА, Ереван, 1990, с. 41.
18. *Wopow R. O.* Herz, 1991, 16, p. 13.
19. *Bruststasaert D. Z.* Am. J. Coll. Cardiol., 1987, 9, p. 341.
20. *Egstrup R., Andersen P. E.* Am. J. Cardiol., 1993, 71, p. 177.
21. *Katz A. M.* Доклад на I международном симпозиуме "Сердечная недостаточность: механизмы и лечение". Иерусалим, 1989.
22. *Marisewict S. Yu., Koutischenko N., Metelitsa V. Y.* Int. J. Cardiol., 1993, 42, p. 298.
23. *Moser M.* Am. J. Cardiol., 1987, 59, p. 115A.
24. *Motz W. H., Strauer V. E.* Am. J. Cardiol., 1990, 65, p. 609.
25. *Packer M.* Доклад на I международном симпозиуме по сердечной недостаточности. Иерусалим 1989, 21-25 мая.
26. *Suwa M., Hiroto V., Kawamura K.* Am. J. Cardiol., 1984, 54, 8, p. 1047.