

Влияние комбинированного воздействия эпросартана и эналаприла на больных артериальной гипертензией с сердечной недостаточностью

Р.Г. Борян, Р.К. Дилбарян

ЕрГМУ им. М.Гераци, Спитакская ЦБ

375025 Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: сердечная недостаточность, гипертензия, эналаприл, эпросартан

Одной из ключевых проблем в современной кардиологии является проблема развития и лечения сердечной недостаточности (СН), что определяется не только её широкой распространенностью, ростом числа госпитализаций, но и высоким уровнем инвалидизации и смертности [14]. Определяющей причиной формирования СН служит артериальная гипертензия (АГ) [2, 3], реальная заболеваемость которой, по мнению большинства специалистов, значительно выше, чем по данным официальной статистики [5]. В числе ведущих звеньев патогенеза АГ и, следовательно, СН признаны дисфункции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), коррекция которой при данных заболеваниях ингибиторами АПФ (ангиотензинпревращающего фермента) и блокаторами ангиотензиновых рецепторов (БАР) в настоящее время представляется перспективным и актуальным направлением [1, 7]. Вместе с тем имеются существенные предпосылки для их комбинирования с целью повышения эффективности лечения АГ [4,6], однако в доступной литературе нет данных о применении эналаприла в комбинации с эпросартаном в лечении указанных больных, что и определило цель и необходимость проведения данной работы.

Материал и методы

Обследованы 37 пациентов (24 мужчин и 13 женщин в возрасте от 33 до 66 лет) с АГ и СН, отобранных по критериям артериального давления $>140/90$ мм рт. ст. или с любым уровнем АД, находящихся на длительном гипотензивном лечении. Средняя длительность гипертонии составила $8,7 \pm 1,4$ лет, длительность СН – $3,4 \pm 1,1$. Пациенты представляли группы высокого и очень высокого риска (по классификации ВОЗ и МОГ 1999 г.). Предшествующая гипотензивная терапия была отменена за 1–1,5 недели до начала исследования. Если о влиянии эналаприла существует достаточно много публикаций, то о действии эпросартана имеется лишь ограниченное число сообщений. Эпросартан (Тевентен) – новый блокатор рецепторов ангиотензина II, который рекомендуется для лечения

АГ американскими исследователями, продемонстрировавшими его высокую эффективность при оптимальном режиме приема – 1 раз в сутки. Полученные ими данные свидетельствуют, что эпросартан в дозах 600 мг достоверно снижал артериальное давление на протяжении 24 ч после приема препарата, что и определило наше решение о назначении именно этой дозы

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

Показатель	I гр. эпросартан	II гр. эналаприл	III гр. эналаприл+эпросартан
Число больных	12	11	14
Возраст, лет	$48,7 \pm 4,3$	$50,3 \pm 3,9$	$49,4 \pm 3,7$
Сроки АГ, лет	$8,9 \pm 1,1$	$9,5 \pm 1,6$	$8,6 \pm 1,3$
Сроки СН, лет	$3,4 \pm 1,2$	$3,1 \pm 1,4$	$3,3 \pm 1,1$
САД, мм рт. ст.	$184,4 \pm 11,5$	$187,3 \pm 12,2$	$191,1 \pm 13,6$
ДАД, мм рт. ст.	$108,3 \pm 9,4$	$107,1 \pm 4,5$	$109,2 \pm 8,7$

в течение 14 недель, как эффективной в лечении АГ и контроле АД. Первая группа (12 пациентов с АГ и СН) получала антагонист рецепторов АТ-II из группы сартанов – эпросартан (“Козаар” фирмы MSD) без титрования дозы.

Вторая группа (11 больных АГ с СН) получала в составе базисной терапии эналаприл (“Эднит” фирмы “Гедеон Рихтер”) в начальной дозе 2,5 мг/сут. 2 дня с последующим увеличением дозы до 5–10 мг/сут. при хорошей переносимости препарата. Третья группа (14 пациентов) получала комбинированное лечение эналаприлом и эпросартаном в приведенных выше дозах. Всем пациентам при поступлении в стационар, а также через 14 недель и 6 месяцев после начала медикаментозной терапии наряду с общеклиническими, традиционными биохимическими исследованиями проводили Эхо- и ЭКГ-исследования с целью оценки состояния миокарда и результатов лечения. ЭхоКГ и доплерэхокардиографическое исследование проводились на аппарате “LOGIQ TM - 400” (США, датчик 3,25 МГц) по стандартной методике Американского

эхокардиографического общества [8].

Измерялись и рассчитывались следующие стандартные показатели: толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП); толщина задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ); конечный диастолический размер (КДР) и конечный систолический размер (КСР) ЛЖ; конечный диастолический объем (КДО) и конечный систолический объем (КСО) ЛЖ. Масса миокарда (ММ) ЛЖ вычислялась по формуле R. Devereux и соавторов [7]: $ММЛЖ + 1,04 [(ТМЖП + ТЗСЛЖ + КДР) - КДР] - 13,6$ (г). При дальнейшем анализе использовались индексированные к площади поверхности тела (ППТ) показатели КДО, КСО, ММ ЛЖ. Они рассчитывались по следующим формулам: $КДОИ = КДО / ППТ$; $КСОИ = КСО / ППТ$; $ИММ = ММ / ППТ$. Одним из наиболее перспективных неинвазивных методов изучения диастолической функции сердца в настоящее время является доплероэхокардиография. Для характеристики диастолической функции оценивались следующие показатели: максимальная скорость кровотока в фазу быстрого наполнения (пик Е, см/с), максимальная скорость кровотока в систолу предсердия (пик А, см/с), их отношение (Е/А). Признаком нарушения диастолической функции считалось уменьшение отношения Е/А менее 1,0. Математическую обработку полученного материала проводили с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel для Windows 97.

Результаты и обсуждение

Динамика ЭхоКГ-параметров у больных I и II групп показана в табл. 2. До начала медикаментозного лечения основные исследуемые параметры центральной гемодинамики у пациентов всех трех групп статистически достоверно не различались.

Полученные результаты исследований монотерапевтического действия эналаприла и эпросартана разнятся от ранее полученных нами данных при их действии на больных только с АГ [5,15], что вписывается в понимание связей патогенеза СН с дисфункциями ЛЖ. Приведенные данные незначительно отличаются от результатов исследований, проведенных с целью сопоставления клинической эффективности изучаемых препаратов у больных СН [6].

Относительную близость приведенных данных о монотерапевтическом действии эпросартана и эналаприла следует соотносить со способностью обоих препаратов влиять на определяющий фактор исходов лечения – уменьшение явлений ремоделирования миокарда. Вместе с тем анализ данных, зарегистрированных при поступлении, после окончания лечения и полугодовых исходов проведенной терапии, выявил различия между сдвигами исследуемых показателей у

больных I и II групп, свидетельствующие о более активном действии эпросартана.

Сдвиги показателей ТМЖП и ТЗС ЛЖ в исследуемых группах через 3 и 6 месяцев свидетельствуют о достоверном корригирующем влиянии в монотерапевтическом и комбинированном режимах ИАПФ или БАР на толщину стенок ЛЖ. Однако наибольшие позитивные сдвиги соответствующих показателей отмечены при их комбинированном применении. Как видно из приведенных данных, комбинирование исследуемых препаратов приводит к более активным благоприятным изменениям величины истончения стенок ЛЖ: у больных I, II, III групп показатели сдвигов ТМЖП ЛЖ соответственно составили 7,1; 6,1 и 10,8%, а сдвиги показателей ТЗС ЛЖ – 2; 3,1; 5%. Важно отметить, что в период 14-недельного лечения регистрируемые сдвиги указанных показателей были более значительными, чем в последующие три месяца. При анализе динамики ИММ ЛЖ выявлено достоверное уменьшение данного показателя у больных всех трех исследуемых групп через 6 месяцев. ИММ ЛЖ в группе, получавшей эпросартан, через 6 месяцев достоверно уменьшился на 4,1%, а в группе, получавшей эналаприл, – на 3,6%. Достоверных различий между группами по этому показателю, как видно, нет.

Комбинированное применение исследуемых препаратов больными III группы привело к достоверному изменению ИММ ЛЖ на 5,8%. При изучении изменений динамики объемов ЛЖ удалось выявить достоверное уменьшение КДОИ и КСОИ как в группах больных, получавших эпросартан и эналаприл в монотерапевтическом режиме, так и в группе больных, получавших их комбинированно.

Так, показатели КДОИ ЛЖ через 6 месяцев достоверно уменьшились у больных I, II, III групп соответственно на 6; 2,8 и 7,8%. Адекватно уменьшались показатели КСОИ у больных через шесть месяцев после начала лечения – на 6,1; 7,6; 8,1%. Из приведенных данных видно, что комбинированное применение исследуемых препаратов оказывает статистически достоверно более активное влияние на динамику показателей КДОИ и КСОИ. Полученные данные свидетельствуют, что изменения объемов ЛЖ имеют важное значение для сравнительной оценки эффективности применяемых средств лечения, для оценки их состояния. Будучи ранним ответом желудочков на повреждающие воздействия гипертензии, дилатация их направлена на адаптацию ударного объема за счет увеличения КДО расширенного желудочка.

Полученные нами данные свидетельствуют о более благоприятном влиянии комбинированного применения эпросартана и эналаприла на показатели объема ЛЖ в сравнении с монотерапевтическим действием, что может быть обусловлено более активной блокадой РААС [5,15].

Таблица 2

Динамика ЭхоКГ-параметров у больных I и II групп в результате монотерапии эпросартаном и эналаприлом

ЭхоКГ-параметры	Эпросартан				Эналаприл			
	до лечения	через 3 мес.	через 6 мес.	p	до лечения	через 3 мес.	через 6 мес.	p
ТМЖП, см	1,14±0,03	1,08±0,03	1,06±0,03	<0,05	1,15±0,02	1,10±0,04	1,08±0,03	<0,05
ТЗС, см	1,00±0,02	0,98±0,04	0,98±0,04	<0,05	0,97±0,04	0,94±0,07	0,94±0,06	>0,05
ИММ	150,6±8,4	145,3±7,2	144,7±7,2	>0,05	149,4±6,7	145,6±6,4	144,1±6,1	>0,05
КДОИ	82,7±3,4	78,4±3,7	77,8±3,8	<0,01	83,1±4,4	81,5±4,9	80,8±3,8	<0,05
КСОИ	38,2±3,1	36,7±3,9	35,9±3,2	>0,05	37,9±3,4	35,7±3,8	35,1±3,2	>0,05
Пик Е, см/с	0,52±0,03	0,57±0,04	0,58±0,03	<0,01	0,54±0,03	0,57±0,04	0,57±0,02	<0,01
Пик А, см/с	0,56±0,04	0,62±0,04	0,64±0,03	>0,05	0,60±0,01	0,61±0,03	0,60±0,01	>0,05
Е/А, см/с	0,92±0,06	0,95±0,07	0,96±0,06	<0,01	0,90±0,07	0,93±0,05	0,95±0,04	>0,01

Таблица 3

Динамика ЭхоКГ-параметров у больных III группы в результате комбинированного лечения эналаприлом и эпросартаном

ЭхоКГ-параметры	Эналаприл + эпросартан			
	до лечения	через 3 мес.	через 6 мес.	p
ТМЖП, см	1,12±0,05	1,04±0,03	1,00±0,03	<0,05
ТЗС, см	1,01±0,02	0,95±0,03	0,96±0,04	<0,05
ИММ	147,8±7,6	139,5±3,8	139,3±5,3	>0,05
КДОИ	82,4±3,8	77,1±3,8	76,0±2,9	<0,01
КСОИ	38,4±2,9	35,8±3,8	35,3±3,4	>0,05
Пик Е, см/с	0,51±0,03	0,6±0,03	0,61±0,04	<0,03
Пик А, см/с	0,59±0,02	0,66±0,03	0,65±0,03	>0,05
Е/А, см/с	0,86±0,06	0,91±0,03	0,94±0,07	<0,04

В настоящее время рядом специалистов подчеркивается, что важная роль в определении как клинического статуса, так и прогноза больных ГБ принадлежит диастолической дисфункции [9]. Одними из важнейших патогенетических механизмов диастолической дисфункции миокарда являются нарушения его расслабления. В наших исследованиях показатели диастолической функции ЛЖ (пик Е, пик А, Е/А) у больных, монотерапевтически получавших эпросартан, достоверно увеличились через 3 месяца после лечения: пик Е – на 9,6%; А – на 10,7%; Е/А – на 3,2%. Через 6 месяцев увеличение этих показателей составило: Е – на 11,5%; А – на 14,2%; Е/А – на 4,3%. Важно подчеркнуть, что хотя отношение Е/А достоверно увеличилось, но все же оставалось меньше единицы, что однозначно характеризует меру сохраненных патологических изменений. При действии эналаприла все обсуждаемые показатели соответственно увеличились через 3 месяца на 5,5; 1,6 и 3,3%. Регистрируемая динамика протекала и в данном случае на фоне отношения Е/А также меньше единицы.

В группе больных, получавших комбинированно эналаприл и эпросартан, через 3 месяца после начала лечения пик Е достоверно возрос на 17,6%, пик А – на 11,8%, а отношение Е/А – на 5,8%. Через 6 месяцев эти показатели составляли соответственно 19,6; 10,1 и 9,3%. Из приведенного следует выделить следующие факты: а) при сопоставлении полученных данных выявляются статистически достоверные преимущества комбинированного воздействия эпросартана и эналаприла; б) несмотря на сравнительно большое увеличение показателей диастолической функции ЛЖ при комбинированном применении ИАПФ и БАР отношение Е/А на протяжении 6 месяцев после начала лечения остается меньше единицы; в) исследуемые показатели в период от 3 до 6 месяцев после начала лечения претерпевают количественно и в некоторых случаях качественно различные сдвиги. Таким образом, нами выявлено, что комбинированное применение эпросартана и эналаприла активнее уменьшает гипертрофию ЛЖ, оказывая коррегирующее действие на толщину стенок ЛЖ в зависимости от их исходного состояния, улучшает сократительную функцию левого желудочка в исследуемых группах уже через 14 недель лечения и стабильно поддерживает данный статус больных в течение 6 месяцев после начала лечения. Полученные данные обусловлены нейтрализацией уровня нейrogормонов при применении ИАПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина-II, улучшением систолической функции ЛЖ, так как известно, что у больных, имеющих повышенный уровень нейrogормонов при гипертензии, повышен риск развития дилатации и снижения систолической функции ЛЖ через 6 месяцев наблюдения [10].

Анализ полученных данных позволяет выявить не только особенности, но и интегральные характеристи-

ки монотерапевтического и комбинированного применения эпросартана и эналаприла в лечении больных АГ с СН. Здесь представляется возможность выделения следующих фаз действия изучаемых БАР и ИАПФ:

1 – инициальная – фаза клинически и эхокардиографически не проявляющихся эффектов действия БАР и ИАПФ. Данная фаза охватывает период от начала применения указанных препаратов до первых статистически достоверных позитивных изменений исследуемых показателей центральной гемодинамики и функций ЛЖ;

2 – корригирующая фаза – охватывающая период наиболее выраженных корригирующих воздействий БАР и ИАПФ, регистрируемых статистически достоверными сдвигами показателей гемодинамики и функций ЛЖ;

3 – аддитивная фаза, отражающая период относительной стабилизации исследуемых показателей (статистически недостоверных сдвигов), фаза поддержания достигнутых эффектов лечения;

4 – следовая фаза, характеризующая процессами изменений гемодинамики и функций ЛЖ после прекращения приема БАР и ИАПФ.

Приведенные фазы, выявленные по сдвигам исследуемых функций, естественно, не ограничиваются лишь их показателями и, можно полагать, в той или иной мере соответствуют и иным не изучаемым в настоящей работе показателям (в частности, биохимическим, в особенности, сдвигам уровней ренина, лактата, альдостерона и др.). Более того, выявленные фазы, дополняя имеющиеся представления о различных особенностях фармакодинамики испытуемых БАР и ИАПФ, могут помочь в разработке гибких схем назначения их в зависимости от структуры изменений показателей в той или иной конкретной фазе.

Другим общим выводом из анализа полученных данных следует считать положение об уменьшении комбинированным действием ИАПФ и БАР длительного высокого миокардиального стресса в неинфарктированном миокарде, определяющего при гипертрофии сердечной мышцы снижение сократимости миокарда, расстройство расслабления и уменьшение диастолической растяжимости ЛЖ, его дисфункции [4,5]. Анализ изменений индекса относительной толщины стенок в соотношении к объему полости ЛЖ в группе больных, получавших эпросартан в комбинации с эналаприлом, через 3 и 6 месяцев после начала лечения достоверно свидетельствует о более активном влиянии на данный баланс также в первые две вышевыделенные фазы действия ИАПФ и БАР. Соответствующие расчеты монотерапевтического их влияния на этот индекс свидетельствуют о недостоверном различии их корригирующих эффектов. Представленные данные в определенной мере отражают особенности эналаприла и эпросартана, применяемых монотерапевтически, в ока-

зании корректирующего действия на соотношение толщины стенок ЛЖ и его объема у пациентов с различными исходными значениями. Отношение размеров стенок ЛЖ с его объемом характеризуется сравнительно лучшими параметрами при действии эпросартана, чем под влиянием эналаприла.

Следует добавить, что при комбинированном лечении эпросартаном и эналаприлом процесс изменений ремоделированного ЛЖ носил адаптивный характер. Это проявлялось уменьшением объемов, стабильным поддержанием скорректированных функций и уменьшением миокардиального стресса ЛЖ. Положительное влияние эпросартана и эналаприла в комбинации на ремоделирование миокарда, по-видимому, связано с их относительной способностью воздействовать на тканевую РААС.

Изменения АД в период 14-недельного лечения и в течение последующих трех месяцев выразились при монотерапевтическом и комбинированном действии

ИАПФ и БАР в статистически достоверном снижении САД у больных I, II, III групп соответственно на 23,4; 21,2; 28,7% ($p < 0,05$), ДАД на 28,3; 24,6; 33,7% ($p < 0,05$). Можно отметить, что у больных только с АГ снижение САД и ДАД под комбинированным влиянием эпросартана и эналаприла было более выражено, что также следует связать с отягощающей патогенез АГ сформировавшейся СН. Отсутствие статистически значимых отличий в снижении АД при монотерапевтическом действии эпросартана и эналаприла подчеркивает достоверное отличие от аналогичных показателей при действии их в комбинации.

В заключение можно отметить, что в результате 14-недельной комбинированной терапии эпросартаном и эналаприлом больных АГ с СН позитивные изменения исследуемых показателей центральной гемодинамики и ЭхоКГ регистрируемых функций ЛЖ более выражены, чем при действии данных препаратов в монотерапевтическом режиме.

Поступила 26.05.02

Էպրոսարտանի և Էնալապրիլի համակցված ներգործությունը զարկերակային հիպերթենզիայով հիվանդների վրա

Ռ.Ղ. Բորոյան, Ռ.Կ. Դիլբարյան

Ուսումնասիրված են զարկերակային հիպերթենզիայով և սրտային անբավարարությամբ հիվանդների սխտություն և դիաստոլիկ ֆունկցիաների ցուցանիշները:

Կատարված հետազոտությունները ցույց տվեցին Էպրոսարտանի և Էնալապրիլի համակցված ազդեցության համեմատաբար բարձր արդյունավետություն

սրտի սխտոլիկ և դիաստոլիկ ֆունկցիաների և ձախ փորոքի ռեմոդուլացիայի ընթացքի վրա:

Նշված դեղերի դրական ազդեցությունը սրտային ֆունկցիայի վրա, հավանաբար, պայմանավորված է նրանց հնարավոր հյուսվածքային ռեմոդուլացիոն-ֆունկցիոն համակարգի վրա ունեցած ներգործությամբ:

The effect of eprosartane and enalapril combination on arterial hypertension with heart failure

R.G. Boroyan, R.K. Dilbaryan

In patients with arterial hypertension and heart failure the indices of systolic and diastolic functions of the left ventricle have been studied. We have revealed high efficiency of the combined use of eprosartane and enalapril on systolic and diastolic functions, on the

processes of remodulation of the left ventricle. The positive influence of the indicated medications on the cardiac function, probably, is due to their capacity to inflect the tissue of renin-angiotensin system.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю., Лопатин Ю.М. и др. Кардиол., 1995, 11, с. 4.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Медикаментозные пути улучшения прогноза больных хронической сердечной недостаточностью. М., 1997.
3. Гуревич М.А. Хроническая сердечная недостаточность. М., 2000.
4. Мареев В.Ю., Скворцов А.А., Челмакина С.М. и др. Кардиол., 1999, 2, с. 27.
5. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Сополева Ю.В. и др. Кардиол., 1998, 10, с. 11.
6. Cohn J.N., Mazayev V.P., Close P. et al. Eur. Heart J., 1998, 18, Suppl.A, p. 403.
7. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Am. J. Cardiol., 1986, 57, p. 450.
8. Dzau V.J., Pratt R.E. Curr.Opinion in Hypertension, 1995, 2, p. 21.
9. Greenberg B., Quinones M.A., Koilpillai C. et al. Circulation, 1995, 91, p. 2573.
10. Ohlstein E.H. Circulation, 1990, 81, p. 1161.
11. Pfeffer M.A., Braunwald E. Circulation, 1990, 81, p. 1161.
12. Sigurdsson A., Held P., Swedberg K., Wall B. Eur. Heart J., 1993, 14, p. 1110.
13. Tonkon M., Awan N., Niazi I. et al. J. Am. Coll. Cardiol., 1998, 31, p. 188 A.
14. Yusuf S., Maggioni A.P., Held P., Rouleau J. L. Circulation., 1997, 96, Suppl.1, p. I-452.
15. Wiemer G., Scholkens B.A., Wagner A. et al. J. Hypertens., 1993, 11 (Suppl. 5): S 234.