

Комбинированное влияние лозартана и эналаприла на функции левого желудочка при артериальной гипертензии

Р.К. Дилбарян

Спитакская центральная больница

Материал и методы

Основой лечебного действия ингибиторов АПФ (ангиотензинпревращающего фермента) является предупреждение и замедление процесса ремоделирования миокарда за счет способности блокировать чрезмерную активацию РАС (ренин-ангиотензивная система) и влиять на калликреин-кининовую систему [1, 2]. Внедрение в клиническую практику антагонистов рецепторов ангиотензина-II (АТ-II), обладающих сходными с ингибиторами АПФ механизмами действия, предполагает целесообразность их совместного применения при лечении больных артериальной гипертензией (АГ). В доступной нам литературе нет сведений о комбинированном применении лозартана и эналаприла, об угнетении патологического ремоделирования миокарда через дополнительную стимуляцию АТ II рецепторов при применении антагонистов рецепторов АТ-II, хотя актуальность этого обусловлена всем ходом развития антигипертензивной терапии. Изложенное побудило нас провести соответствующее исследование.

Нами проведено обследование 48 больных ГБ с гипертрофией миокарда, поступивших в отделение терапии Спитакской центральной больницы в 1998–2002 гг. Диагноз устанавливался на основании критериев, рекомендованных ВОЗ. Критериями исключения были сопутствующие злокачественные новообразования, заболевания легких, почек, а также отказ пациента от обследования, невозможность проведения эхоКГ-исследования из-за конституциональных особенностей либо прекращения приема препаратов. Методом пакета больные разделены на 3 группы. Все группы больных были достоверно сопоставимы по основным клиническим характеристикам, но различались по введению в их базисную терапию в 1-й группе – лозартана, 2-й – комбинированно эналаприла и лозартана, 3-й – лизиноприла и лозартана (табл.1).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатели	Лозартан (n=10)	Эналаприл + лозартан (n=26)	Лизиноприл + лозартан (n=12)
Возраст	до 50 лет – 10% старше 50 л. – 90%	до 50 лет – 23,08% старше 50 л. – 76,92%	до 50 л. – 16,6% старше 50 л. – 83,4%
Пол	муж. - 7, ж. - 3	муж. - 17, ж. - 9.	муж. - 7, ж. - 5.
Артериальная гипертензия II ст.	70%	69,23%	75,5%
Артериальная гипертензия III ст.	40%	30,77%	25%

В первой группе с целью определения оптимальной для каждого больного дозы лозартана проводилось титрование дозы препарата по следующей методике: после стабилизации гемодинамики назначали 12,5 мг 1 раз в сутки (доза 1-го уровня); 25 мг 1 раз в сутки (доза 2-го уровня) и 50 мг 1 раз в сутки (доза 3-го уровня) соответственно с интервалом в 7 дней, учитывая переносимость препарата. Вторая группа наряду с лозартаном получала эналаприл в начальной дозе 2,5 мг в сутки 2 дня с последующим увеличением до-

зы до 5–10 мг в сутки при хорошей переносимости препарата. Третья группа получала наряду с лозартаном лизиноприл в начальной дозе 5 мг 1 раз в сутки, затем дозу увеличивали до 10–20 мг/сут. эхоКГ проводилась всем больным: при поступлении, через 15 дней после начала лечения, при выписке и через 6 месяцев после начала лечения с целью оценки состояния миокарда и результатов лечения. ЭхоКГ и доплероэхокардиографическое исследование проводилось на аппарате ТМ – 400 (США, датчик 3,25 мГц) по стан-

дартной методике с использованием рекомендаций Американского эхокардиографического общества. Измерялись и рассчитывались следующие стандартные показатели: толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗС ЛЖ), конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ, конечный систолический объем (КСО) ЛЖ. Масса миокарда (ММ) ЛЖ вычислялась по формуле [4]: $ММЛЖ + 1,04 [(ТМЖП$

$+ ТЗСЛЖ + КДР) - КДР] - 13,6$ (г). При дальнейшем анализе использовались индексированные к площади поверхности тела (ППТ) показатели КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, 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 доплер-эхокардиография.

Таблица 2

Динамика эхоКГ-параметров у больных исследуемых групп

Показатели	I группа			II группа			III группа		
	15 сут.	6 мес.	p	15 сут.	6 мес.	p	15 сут.	6 мес.	p
ТМЖП, см	1,12±0,04	1,01±0,03	<0,05	1,12±0,05	0,95±0,03	<0,05	1,13±0,05	1,01±0,03	<0,05
ТЗС, см	1,00±0,02	0,96±0,04	<0,05	1,01±0,07	0,93±0,04	<0,05	0,98±0,04	0,93±0,06	>0,05
ИММ, г/см ²	150,3±7,9	135,4±6,8	>0,05	149,4±7,4	124,2±5,4	<0,05	147,5±8,0	128,2±6,8	<0,05
КДОИ, мл/м ²	83,1±3,1	75,1±4,3	<0,01	83,5±3,9	70,1±2,9	<0,05	82,6±3,8	68,2±2,9	<0,05
КСОИ, мл/м ²	38,7±3,6	33,6±12,7	<0,05	38,1±2,9	31,0±3,5	<0,05	38,4±3,1	30,9±3,2	>0,05
Пик E, см/сек	0,49±0,03	0,57±0,03	<0,01	0,45±0,03	0,58±0,04	<0,01	0,45±0,02	0,53±0,02	<0,01
Пик A, см/сек	0,57±0,04	0,56±0,03	<0,05	0,60±0,02	0,58±0,03	<0,05	0,56±0,01	0,54±0,01	0,05
E/A, см/сек	0,86±0,06	1,01±0,05	<0,01	0,75±0,02	1,04±0,04	<0,01	0,80±0,04	0,98±0,06	<0,01

Для характеристики диастолической функции оценивались следующие показатели: максимальная скорость кровотока в фазу быстрого наполнения (пик E, см/сек), максимальная скорость кровотока в систолу предсердия (пик A, см/сек), их отношение (E/A). Признаком нарушения диастолической функции считалось уменьшение отношения E/A менее 1,0.

Результаты и обсуждение

Всего за время наблюдения в I и III группах больных было зарегистрировано по одной повторной госпитализации. При анализе полугодовых исходов статистически достоверных отличий между показателями состояния больных II и III групп не выявлено, в то время как между показателями исследуемых функций у больных I и III, особенно у больных I и II групп, отличия носили статистически достоверный характер. Полученные результаты исследований монотерапевтического действия лозартана не отличаются также от данных литературы, посвященных сопоставлению клинической эффективности различных блокаторов рецепторов АТ-II [3, 5]. Схожесть же клинических результатов во II и III группах может быть связана со способностью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и БАР влиять на определяющий фактор исходов – ремоделирование миокарда.

Динамика эхоКГ-параметров у больных исследуемых групп показана в табл. 2.

Анализ динамики показателей ТМЖП ЛЖ и ТЗС ЛЖ и ИММ выявил более выраженные статистически достоверные изменения через 6 месяцев у больных исследуемой II группы, что свидетельствует об активном корригирующем влиянии комбинированной терапии эналаприлом с лозартаном на толщину стенок ЛЖ. Исследуемые сдвиги данных показателей у больных трех групп выразились соответственно в процентах так: уменьшение ТМЖП ЛЖ — на 9,1, 15,2, 10,7%; уменьшение ТЗС ЛЖ — на 4, 8, 5,21%; снижение ИММ ЛЖ — на 10, 16,9, 13,1%.

В условиях монотерапевтического применения лозартана оказалось, что данный препарат также вызывает истончение стенок ЛЖ, но в сравнительно меньшей степени, чем в случае его совместного действия с одним из исследуемых ИАПФ. При изучении динамики объемов ЛЖ установлено также достоверное уменьшение КДОИ и КСОИ у больных в группах, получавших в комбинации лозартан и ИАПФ. Так, показатель КДОИ ЛЖ через 6 месяцев достоверно уменьшился у больных II и III групп соответственно на 16,1 и 17,5%, а показатель КСОИ — на 18,4 и 19,6%. В то же время в группе, получавшей лозартан, показатели КДОИ, КСОИ ЛЖ через 6 месяцев достоверно изменялись с гораздо меньшей амплитудой (9,7 и 13,2%). Таким образом, оказалось достоверным более

активное воздействие комбинированного применения ИАПФ и БАР, чем их монотерапевтическое влияние, на динамику показателей КДОИ, КСОИ ЛЖ. Известно, что ранние изменения объемов ЛЖ имеют важное прогностическое значение для пациентов с обсуждаемой патологией. Дилатация полости ЛЖ является адаптивной реакцией желудочков на повреждающее воздействие гипертензии и направлена на сохранение нормального ударного объема за счет увеличения КДО расширенного желудочка. Есть сообщения, что даже относительно небольшое увеличение, в частности КСО и КДО ЛЖ, увеличивает риск смерти, особенно у больных после инфаркта миокарда. В проведенных нами исследованиях получены различающиеся данные о влиянии ингибиторов АПФ и антагонистов ангиотензивных рецепторов на размеры объема ЛЖ. Обширных исследований по влиянию антагонистов рецепторов АТ-II на объем ЛЖ нет. Но в известных нам небольших исследованиях показано положительное влияние лозартана на объем ЛЖ у больных ГБ [1, 2, 9]. Полученные нами данные свидетельствуют о более благоприятном влиянии комбинированного применения лозартана с эналаприлом или с лизинаприлом на показатели объема ЛЖ в сравнении с монотерапевтическим влиянием лозартана на эти показатели, что может быть обусловлено более активной блокадой РАС [10]. Следовательно, комбинированное применение ИАПФ и БАР уменьшает гипертрофию ЛЖ, оказывает корригирующее действие на толщину стенок ЛЖ в зависимости от их исходного состояния, улучшает сократительную функцию ЛЖ в исследуемых группах уже через 6 месяцев после начала лечения. Вместе с тем все большее число исследователей указывают на то, что длительное присутствие высокого миокардиального стресса в неинфартированном миокарде способствует переходу от гипертрофии сердечной мышцы к ее дисфункции [4, 5], снижению сократимости миокарда, расстройствам расслабления и уменьшению диастолической растяжимости ЛЖ. При сопоставлении результатов осуществленного нами исследования с ранее полученными данными других авторов [3, 6] выясняется, что индекс относительной толщины стенок в соотношении к объему полости ЛЖ в группе больных, получавших лозартан с эналаприлом, через 6 месяцев после начала лечения достоверно

уменьшился. В то же время в группе, получавшей только лозартан, данный показатель почти не изменился. Недостоверны положительные сдвиги по этому показателю через 6 месяцев и у больных III группы.

В настоящее время появляется все больше информации о том, что важная роль в определении как клинического статуса, так и тенденций развития ГБ принадлежит механизмам, определяющим диастолическую дисфункцию [6, 8, 9]. Одним из важнейших патогенетических механизмов диастолической дисфункции миокарда является нарушение его расслабления. Показатели, отражающие диастолическую функцию ЛЖ, такие как максимальная скорость потока крови в фазу быстрого наполнения (пик Е, см/сек), максимальная скорость потока в систолу предсердия (пик А, см/сек), отношение Е/А, у больных в исследуемых группах достоверно увеличились в основном за счет увеличения показателя пика Е соответственно на 16,3 и 28,8, 17,7%. Показатели пика А изменились через 6 месяцев после начала лечения на 1,8, 3,4, 3,6% (во всех случаях $P > 0,05$). Отношение Е/А достоверно ($P < 0,05$) увеличилось соответственно на 17,44, 33,3, 22,5%. Как видно из полученных данных, у больных, получавших комбинированно эналаприл и лозартан, показатели диастолической функции ЛЖ претерпели наибольшие позитивные сдвиги. Таким образом, в нашем исследовании на фоне лечения лозартаном с эналаприлом процесс ремоделирования претерпел некоторый адаптивный уклон. Это проявилось уменьшением объемов ЛЖ, поддержанием позитивных тенденций в изменениях исследуемых показателей и уменьшением миокардиального стресса ЛЖ. Превалирующее влияние лозартана в комбинации с эналаприлом на ремоделирование миокарда, повидимому, связано со способностью воздействовать на тканевую РАС.

В данном исследовании выявлено выраженное благоприятное влияние комбинированной терапии лозартаном с эналаприлом на систолическую и диастолическую функции сердца, на процессы ремоделирования ЛЖ, что свидетельствует о целесообразности сочетанного воздействия ИАПФ и БАР на РАС по сравнению с эффектом их монотерапевтического воздействия.

Поступила 30.06.03

Լոզարտանի և Էնալապրիլի համակցված ազդեցությունը ձախ փորոքի ֆունկցիայի վրա զարկերակային հիպերտենզիայի ժամանակ

Լ.Ն. Դիրարյան

Աշխատանքում հետազոտվել է լոզարտանի և Էնալապրիլի համակցված ազդեցությունը զարկերակ-

կային հիպերտենզիայի ժամանակ ձախ փորոքի ռեմոդելացման պրոցեսների վրա: Հետազոտված 48

հիվանդների մոտ հաստատվել է համալիր բուժման հավաստի դրական ազդեցությունը սրտի սխտուրիկ

ֆունկցիայի և ձախ փորոքի ռեմոդելացման վրա:

The combined effect of losartan and enalapril on the left ventricular function at arterial hypertension

R.K. Dilbaryan

In 48 patients with arterial hypertension the combined influence of losartan and enalapril on the processes of remodeling of the left ventricle was studied. A reliable

favourable effect of the combined therapy on the cardiac systolic function and the processes of remodeling of the left ventricle was revealed.

Литература

1. Визир В.А., Березин А.Е. Клиническая медицина, 2000, 2, с. 36.
2. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Сополева Ю.В. и др. Кардиология, 1998, 10, с. 11.
3. Dickstein K., Chang P. et al. J. Am. Coll. Cardiol., 1995, v. 26, p. 438.
4. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Am. J. Cardiol., 1986, v. 57, p. 450.
5. Foy S.G., Crosier I.G., Turner J.G., Riachards A.M. et al. Am. J. Cardiol., v. 73, p. 1180.
6. Greenberg B., Quinones M.A., Koipillai C., Limacher M., Shindler D., Benedict C., Shelton B. II Circulation, 1995, v. 91, p. 2573.
7. Konstam M.A., Rousseau M.F., Kronenberg M.B. et al. Circulation, 1992, v. 80, p. 431.
8. Pfeffer M.A., Braunwald E. Circulation, 1990, v. 8.
9. Pitt B., Segal R., Martinez P. et al. Lancet, 1997, v. 349, p. 747.
10. Sigurdsson A., Held P., Swedberg K., Wall B. Eur. Heart J., 1993, v. 14, p. 1110.