

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЛИЗИНОПРИЛОМ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Астахова З.Т., Гатагонова Т.М., Мосин Л.М., Коцоева О.Т., Плиева А.С., Осипова Л.В.
Северо-Осетинская медицинская академия, Владикавказ

Резюме

Работа посвящена изучению влияния ингибитора АПФ II поколения — лизиноприла (Диротона) — на центральную и периферическую гемодинамику больных дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). Обследовано 39 больных ДКМП в возрасте от 35 до 55 лет с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью. Дозу Диротона подбирали методом титрования, начиная с малых доз (2,5 мг) и увеличивая до 10 мг/сутки. Длительность наблюдения — 12 месяцев.

Показано, что при длительном применении Диротона в составе комплексной медикаментозной терапии достоверно улучшились показатели общей и регионарной гемодинамики у больных ДКМП: повысилась ФВ ЛЖ, уменьшились объемы и размеры дилатированного миокарда; среди реографических показателей наблюдалась тенденция к уменьшению временных и увеличению скоростных величин. Также отмечено позитивное влияние препарата на клиническое течение хронической сердечной недостаточности и подтверждена известная эффективность Диротона в отношении нормализации суточного профиля АД.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, длительная терапия, Диротон, центральная и периферическая гемодинамика, реография.

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), по сведениям комитета ВОЗ, является наиболее распространенной формой кардиомиопатий во всех странах мира (примерно 7,3–8,3 случая на 100000 населения) и на ее долю приходится 60 % всех идиопатических КМП (1, 4). Среди синдромов, закономерно развивающихся при ДКМП, главными являются кардиомегалия и прогрессирующая сердечная недостаточность, ведущие к ранней инвалидизации больных, снижению качества и продолжительности их жизни.

Целью настоящего исследования стало изучение эффектов длительной терапии Диротоном на показатели центральной и периферической гемодинамики, а также клиническое состояние и качество жизни больных ДКМП.

Материалы и методы

Диротон, являющийся ингибитором АПФ второго поколения, был применен в составе комплексной медикаментозной терапии в исследуемой группе из 39 больных ДКМП в возрасте от 35 до 55 лет (мужчин — 33, женщин — 6 человек). Средний возраст больных составил 39,2 года, а средняя продолжительность заболевания — 4,7 года. Пациенты, участвующие в исследовании, проходили полное клиническое обследование: учитывались возраст, пол, масса тела, рост, сопутствующие заболевания и проводимая терапия. Течение основного заболевания во всех случаях было осложнено развитием хронической сердечной недостаточности разной степени выраженности.

Доза Диротона подбиралась методом титрования, начиная с малых доз (2,5 мг), при однократном приеме в сутки. Постепенно доза препарата увеличива-

лась и составила, в среднем, 10 мг в сутки. Сопутствующая терапия включала сердечные гликозиды, антиагреганты, мочегонные и метоболические препараты. Контрольное обследование проводилось до и после 12 месяцев медикаментозной терапии и включало в себя оценку динамики клинического течения заболевания и данных, полученных при эхокардиографии (ЭхоКГ), реоэнцефалографии (РЕГ) и реопульмонографии (РПГ). У всех больных отмечалась хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов в течение всего периода наблюдения.

Группу контроля составили лица без клинических признаков сердечно-сосудистой патологии (30 человек), сопоставимые с исследуемой группой по возрасту и полу.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel 97. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При обследовании у всех больных было выявлено значительное увеличение линейных размеров и объемов левого желудочка (КДО, КСО), правого желудочка и левого предсердия, давления в легочной артерии. Определено четкое уменьшение фракции выброса ЛЖ, что говорит о систолической дисфункции миокарда, снижении его глобальной и регионарной сократимости. Выявлено повышение МОК, видимо, за счет тахикардии на фоне сопутствующей хронической сердечной недостаточности.

На фоне терапии Диротоном (уже спустя 1,5–2 месяца) наблюдались признаки субъективного улучше-

Таблица 1

**Динамика показателей общей и внутрисердечной гемодинамики
на фоне приема Диротона у больных ДКМП (n= 39)**

Показатели	Больные ДКМП до лечения	Больные ДКМП после лечения	$\Delta S\%$	p
ЧСС	92±1,28	85,39±1,29	-11,1	0,01
АД ср.	96,12±1,7	85,3±1,6	-12,6	0,001
ОПСС	886,5±24,27	750,6±19,7	-15,3	0,001
МОК	9792±297,43	9089,±194,41	-7,2	0,05
КДР	72,36±0,73	70,27±0,72	-2,9	0,05
КСР	59,18±0,69	57,18±6,83	-3,3	-
КДО	276,1±5,02	254,6±6,45	-7,8	0,01
КСО	174,1±4,34	159,1±3,43	-8,9	0,001
УО	101,5±2,67	102,8±3,05	1,2	-
ФВ %	36,61±0,61	39,16±0,89	6,9	0,02
ТМЖП	10,76±0,22	10,98±0,2	2	-
ТЗСЛЖ	10,64±0,15	10,73±1,87	0,84	-
ЛП	53,48±1,31	50,07±1,89	-6,4	0,001
ПП	53,6±0,17	51,4±0,11	-4,1	0,001
ПЖ	42,12±0,36	41,11±0,19	2,3	0,02

ния состояния больных. По данным ЭхоКГ обнаружено достоверное увеличение ФВ с 36,6 % до 39 % ($p<0,001$), что клинически проявилось в уменьшении одышки, приступов удушья (особенно по ночам), слабости и отеков на нижних конечностях. Наблюдалась тенденция к уменьшению КДО и КСО ($p<0,001$), КДР, КСР ($p<0,05$), увеличение УО ЛЖ ($p<0,01$), уменьшение линейных размеров ПП ($p<0,001$) и ПЖ ($p<0,02$), снижение ОПСС и МОК (табл. 1). У большинства из 39 больных был достигнут положительный эффект. Хороший эффект был отмечен у 19 больных (48,7 %), удовлетворительный — у 10 (25,6 %), неудовлетворительный — у 9 больных (23 %). При этом результаты наших исследований выявили связь между тяжестью сердечной недостаточности и эффективностью терапии. Наиболее значительно и статистически достоверно изменились показатели у больных с ХСН I, II А стадии. Эти изменения касаются, в основном, показателей, отражающих процесс дезадаптивного ремоделирования миокарда (прежде всего — дилатации полостей сердца). Так, у больных с ХСН I, и II А стадии КСР уменьшился на 2,1 % и 3,2 % соответственно, КДО — на 5 % в обоих случаях, КСО — на 7 % и 7,5 %. Прием Диротона привел к достоверному снижению ОПСС на 8 % у больных с ХСН I стадии и на 3,4 % — у больных с ХСН II А стадии. В этой же группе больных увеличивается ФВ на 6 % и 5,8 % соответственно.

У больных с более выраженными признаками ХСН — IIБ и III стадий изменения указанных показателей были менее значительными или даже отрицательными. Так, например, в группе больных с недостаточностью кровообращения III стадии замечена тенденция к ухудшению показателей внутрисердечной и общей гемодинамики: возрастают значения КСР и КДР на 9,2 % и 1,3 % соответственно и, как

следствие, увеличивается КСО и КДО на 18 % и 3,4 %; катастрофически снижается ФВ — на 26 %, УО — на 23,6 %, ведущие к снижению МОК у данной категории больных. Указанные изменения, по-видимому, являются результатом тяжелого диффузного поражения миокарда с его прогрессирующей дилатацией и систолической дисфункции, резистентной к медикаментозной терапии.

Анализ изменений периферической гемодинамики (церебральной и малого круга кровообращения) проводился по изучению временных и скоростных показателей. У больных основной группы, по сравнению с контрольной, с высокой степенью достоверности удлинено время распространения пульсовой волны Qa, (Q-рпг); снижены реографический индекс (РИ) и скоростные показатели (Vb макс, и Vm ср.), повышено давление в легочной артерии (СДЛА), что говорит о снижении кровенаполнения органа и затруднении притока крови по артериям как крупного, так и мелкого калибра.

В зависимости от степени выраженности этих изменений больные основной группы были разделены на три подгруппы. В первую подгруппу вошли 5 человек (16 %) с неизмененными показателями РЭГ и РПГ и нормальной формой реографической кривой. Средний возраст этих больных составил $35 \pm 0,48$ лет, средняя продолжительность заболевания — $2,1 \pm 0,69$, СДЛА — 29,8 мм рт.ст. Клинические признаки начальной стадии ХСН определялись у всех больных. Вторую подгруппу составили 18 человек с «умеренными» нарушениями церебральной гемодинамики и гемодинамики малого круга кровообращения (58,06 %). Их средний возраст составил $40 \pm 1,02$ лет, средняя продолжительность заболевания — $4,15 \pm 0,63$ лет, СДЛА — 38,59 мм рт.ст. Умеренная артериальная гипертензия сопутствовала основному за-

Таблица 2

Изменение показателей малого круга кровообращения у больных ДКМП на фоне терапии Диротоном (n=39)

Показатели	Больные ДКМП до лечения	Больные ДКМП после лечения	ΔS	p
РИ	$0,68 \pm 0,06$	$0,97 \pm 0,07$	42,65	0,01
Q-РПГ	$0,2 \pm 0,01$	$0,18 \pm 0,01$	-10	н.д.
СДЛА	$41,79 \pm 1,95$	$36,51 \pm 1,61$	-12,63	0,05
V быстр.	$0,61 \pm 0,05$	$0,89 \pm 0,06$	48,33	0,01
V медл.	$0,42 \pm 0,03$	$0,51 \pm 0,03$	21,43	0,05

болеванью у 8 человек (44 %) в этой подгруппе. В анамнезе перенесённый вирусный миокардит определялся у 5 человек (27,7 %). Клинические признаки сердечной недостаточности также определялись у всех больных в данной группе, но более выраженные, чем в предыдущей. Характеризуя форму реографических кривых, отметили снижение амплитуды, более пологий подъём, закруглённая вершина, сглаженность или отсутствие инцизуры (12,66 %), встречались так же и платообразная (4-22 %) и горбовидная (2-11 %) формы кривой.

В третью подгруппу вошли 16 человек со значительными нарушениями регионарной гемодинамики (25 %) в возрасте $53 \pm 0,85$ лет, продолжительностью заболевания $6,4 \pm 0,52$ года и СДЛА $41,9$ мм рт.ст. У всех больных данной подгруппы отмечены клинические признаки тяжелой степени ХСН (у 8 человек определена ХСН III). Сглаженность или отсутствие инцизуры реографической волны зарегистрировано у 48,6 %, платообразная форма — у 35,1 % и горбовидная — у 16,2 % больных. Таким образом, определяется взаимосвязь степени выраженности изменений реографических показателей с возрастом больных, продолжительностью заболевания, стадией ХСН, сопутствующей АГ и уровнем систолического давления в легочной артерии.

При контрольном обследовании, спустя 12 месяцев, относительно регионарной гемодинамики (ма-

лого круга кровообращения и церебральной гемодинамики) можно отметить: увеличились скоростные показатели (РИ, Vб, Vм), уменьшились СДЛА и Q-а, что свидетельствует об улучшении периферической гемодинамики (табл. 2, 3). Примечателен тот факт, что при оценке эффективности лечения “хороший” и “удовлетворительный” результат были отмечены в основном в I и II подгруппах больных, тогда как “неудовлетворительный” результат преимущественно характеризовал больных III подгруппы.

Таким образом, можно предположить, что ключевая роль иАПФ — Диротона — в лечении ДКМП скорее связана не только с гемодинамическими эффектами, а со всем многообразием положительного влияния на разные звенья патогенеза сопутствующей ХСН. Кроме того, что очень важно, Диротон отличается хорошей переносимостью и безопасностью. Так, в нашей работе применение Диротона не сопровождалось сколько-нибудь выраженной гипотонией, свойственной препаратам этого класса, и особо опасной для больных ДКМП: среднее снижение систолического и диастолического АД не превышало 4 мм рт.ст. Это могло быть связано как с хорошей переносимостью Диротона, так и, скорее всего, с правильной тактикой применения препарата — медленным титрованием, начиная с малых доз.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что ингибиторы АПФ, в частности, Диротон

Таблица 3

Показатели церебральной гемодинамики на фоне лечения Диротоном у больных ДКМП (n= 39)

Показатели	До лечения	После лечения	ΔS	p	
РИ	справа	$0,839 \pm 0,03$	$0,871 \pm 0,04$	3,8	-
	слева	$0,854 \pm 0,03$	$0,940 \pm 0,06$	10	-
Q РЭГ	справа	$0,212 \pm 0,003$	$0,200 \pm 0,006$	-5,6	0,1
	слева	$0,210 \pm 0,004$	$0,201 \pm 0,005$	-4,7	-
L	справа	$0,191 \pm 0,003$	$0,18 \pm 0,005$	-5,7	0,1
	слева	$0,182 \pm 0,003$	$0,177 \pm 0,006$	-2,7	-
$\alpha 1$	справа	$0,041 \pm 0,003$	$0,391 \pm 0,025$	853,6	0,001
	слева	$0,051 \pm 0,004$	$0,04 \pm 0,001$	-21,5	0,01
$\alpha 2$	справа	$0,152 \pm 0,003$	$0,145 \pm 0,003$	-4,6	0,01
	слева	$0,146 \pm 0,003$	$0,141 \pm 0,004$	-3,4	-
V быстр.	справа	$0,827 \pm 0,03$	$0,923 \pm 0,035$	11,6	0,05
	слева	$0,917 \pm 0,04$	$0,976 \pm 0,04$	6,4	-
V медл.	справа	$0,415 \pm 0,01$	$0,431 \pm 0,016$	3,8	-
	слева	$0,442 \pm 0,01$	$0,456 \pm 0,014$	3,1	-

в составе комбинированной медикаментозной терапии являются эффективным средством лечения больных ДКМП с сопутствующей ХСН. Они достоверно уменьшают ФК ХСН (на 17,5 %), повышают толерантность к физическим нагрузкам (на 21,7 %), замедляют процессы ремоделирования миокарда. Кроме того, улучшается клиническое состояние больных, их качество и продолжительность жизни, уменьшается частота госпитализаций [2, 3, 5].

Выводы

1. Терапия Диротоном в дозе 10–20 мг/сутки привела к достоверному улучшению показателей общей и регионарной гемодинамики у больных ДКМП (повысилась ФВ ЛЖ, уменьшились объемы и размеры дилатированного миокарда, ОПСС; сре-

ди реографических показателей наблюдалась тенденция к уменьшению временных и увеличению скоростных величин). Кроме того, Диротон способствовал нормализации суточного профиля АД при назначении его как в утреннее, так и в вечернее время.

2. Диротон повышает качество жизни, уменьшает клинические проявления ХСН, улучшает самочувствие больных, хорошо переносится. Ни в одном случае Диротон не вызвал нежелательных реакций. Препарат не оказывает отрицательного влияния на углеводный обмен и другие биохимические показатели.

3. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать Диротон в качестве препарата выбора при ДКМП.

Литература

1. Барт Б.Я., Беневакая В.Ф. Дилатационная кардиомиопатия в практике терапевта и кардиолога // Тер. архив. 2004. № 1; 12–17.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Влияние ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов к ангиотензину-II на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью и относительно сохранной систолической функцией левого желудочка: результаты исследования "ПИРАНЬя" // Сердечн. недост. 2005. Том 6. № 1; 4–14.
3. Гендлин Г.Е. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента // Сердечн. Недост. 2005, Том 6, № 1; 46.
4. Беленков Ю.Н., Белянко И.Э., Герасимова В.В. Имплантация экстракардиального сетчатого каркаса в лечении дилатационной кардиомиопатии. Рандомизированное клиническое исследование ТОЛК (Терапевтическое и Оперативное Лечение Кардиомиопатии) // Кардиология. 2005. Том 45; № 7; 4–9.
5. Moyssakis I, Pantazopoulos NJ, Hallag Y et al. Left ventricular systolic and diastolic indices in dilated cardiomyopathy with biventricular involvement versus isolated left ventricular involvement // Chest. 2003; 124 (Suppl 4): 185S.
6. Michels VV, Driscoll DJ, Miller FA et al. Progression of familial and non-familial dilated cardiomyopathy: long term follow up // Heart. 2003; 89 (7); 757–761.

Abstract

The study was aimed at investigating the effects of a second-generation ACE inhibitor, lisinopril (Diroton), on central and peripheral hemodynamics in patients with dilated cardiomyopathy (DCMP). In total, 39 persons with DCMP and chronic heart failure (CHF), aged 35–55 years, were examined. Diroton dose was titrated from low (2,5 mg/d) to high (10 mg/d). The treatment lasted for 12 months.

Long-term Diroton therapy, as a part of complex pharmaceutical treatment, was associated with significant improvement in total and regional hemodynamics in DCMP patients: left ventricular ejection fraction increased, dilated myocardium volumes and sizes reduced, together with reduction in temporal rheography parameters and increase in velocity ones. Diroton therapy also improved clinical course of CHF and circadian blood pressure profile.

Keywords: Dilated cardiomyopathy, chronic heart failure, long-term treatment, Diroton, central and peripheral hemodynamics, rheography.

Поступила 11/01-2008