

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ЛЕЧЕНИЕ РАННИХ СТАДИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ

Вишневский В.И.

Кафедра внутренних болезней № 2 (зав. – проф. Н.И. Громнацкий) Курского государственного медицинского университета.

Резюме

У 108 больных с постинфарктным кардиосклерозом и ХНК I ст. и исходным синусовым ритмом проведено комплексное исследование центральной, внутрисердечной, периферической регионарной гемодинамики (ПРГ), активности нейрогуморальных систем, толерантности к дозированной физической нагрузке, оценка качества жизни и сравнительная оценка длительной (12 мес.) монотерапии эналаприлом, атенололом, нитросорбидом и верапамилом. Показано, что эналаприл к исходу 1-й нед. лечения положительно влиял на систолическую и диастолическую функцию миокарда левого желудочка (ЛЖ), показатели центральной гемодинамики, тромбоксан-простаглин-овый дисбаланс, усиливал ПРГ, снижал активность норадреналина (НА) и альдостерона (ААП) плазмы крови. Атенлол улучшал систолическую и диастолическую функцию миокарда ЛЖ к исходу 2-3-го мес. лечения, стабильно снижал ЧСС, концентрацию НА, повышал толерантность к ДФН, умеренно усиливал ПРГ. Нитросорбид умеренно влиял на параметры центральной и внутрисердечной гемодинамики, не влиял на активность нейрогуморальных систем, диастолическую функцию миокарда ЛЖ, к исходу 3-4-го мес. исследуемые показатели были сопоставимы с исходными. Верапамил не влиял на систолическую и диастолическую функцию миокарда ЛЖ, улучшал ПРГ, преимущественно артериального отдела сосудистого русла, увеличивал ААП. Эналаприл и атенолол являются препаратами выбора в лечении ХНК I ст. у больных с постинфарктным кардиосклерозом, поскольку оказывают положительное влияние на большинство патогенетических звеньев ХНК, улучшают качество жизни больных.

Ключевые слова: хроническая недостаточность кровообращения, терапия бета-адреноблокаторами, АПФ-ингибиторами, антагонистами кальция, внутрисердечная гемодинамика, гуморальная регуляция.

Ранняя диагностика и лечение хронической недостаточности кровообращения (ХНК) являются весьма актуальными проблемами современной практической кардиологии [3]. В последнее время среди основных причин ХНК на первое место выходит ишемическая болезнь сердца (ИБС), в том числе перенесенный инфаркт миокарда [5, 10]. При этой патологии ХНК имеет, как правило, прогрессирующий характер и неблагоприятное течение. В литературе не сложилось определенного мнения о выборе типа медикаментозного лечения для инициальной терапии и о целесообразности ее проведения в ранние периоды развития ХНК [4, 9].

Для уточнения этих вопросов мы поставили в работе цель - провести сравнительную оценку и изучить целесообразность проведения при ХНК I ст. длительной монотерапии нитросорбидом, эналаприлом, атенололом, верапамилом.

Материал и методы

Обследовано 108 больных с постинфарктным склерозом (ПК) с исходным синусовым ритмом в возрасте 38-65 лет, которые более 6 мес. назад перенесли инфаркт миокарда, осложнившийся ХНК I ст. (по классификации Н.Д.Стражеско, В.Х.Василенко). Функциональное состояние пациентов (функциональный класс - ФК) оценивали по шкале специфической активности - ШкСА (Goldman L. et al., 1982).

В исследование включали только тех больных, у которых физическая нагрузка сопровождалась появлением одышки, усталости, сердцебиения, а не возникновением более ангинозного характера. Лица с сопутствующей артериальной гипертензией, стабильной стенокардией напряжения III-IV ФК, признаками дыхательной, почечной, печеночной недостаточности в выборку не включались. В зависимости от типа принимаемых препаратов больных подразделили на 4 группы: 1-я (27 чел.) - получала эналаприл в дозе 12,3+2,5 мг/сут, 2-я (26 чел.) - атенолол в дозе 31,2+6,2 мг/сут, 3-я (27 чел.) - нитросорбид в дозе 40 мг/сут, 4-я (28 чел.) - верапамил в дозе 128+24,9 мг/сут. Длительность лечения составила 12 мес.

Показатели центральной гемодинамики исследовали методом тетраполярной грудной реографии по W.Kubicek в модификации Ю.Т.Пушкаря и соавт. на реоплетизмографе РПГ 2-02 с определением ударного индекса (УИ), минутного объема крови (МОК), систолического индекса (СИ), среднего АД (Аср), удельного периферического сопротивления (УПС). Показатели периферической регионарной гемодинамики (ПРГ) оценивали при помощи венозной окклюзионной плетизмографии на электромиоплетизмоанализаторе ЭМПА 2-01 [6]. Рассчитывали регионарный периферический кровоток в покое (ОСКп), регионарное сосуди-

стое сопротивление в покое (R_p), венозный тонус (ВТ). Показатели систолической функции левого желудочка (ЛЖ) определяли методами двухмерной и доплерэхокардиографии на аппарате "Aloka-600" - фракцию выброса (ФВ), конечный систолический (КСО) и конечный диастолический (КДО) объемы ЛЖ, время укорочения циркулярных волокон миокарда (V_{cf}), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) - по формуле L.E. Teichholz и соавт. Среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) рассчитывали по временным показателям систолического потока в выходном отделе правого желудочка по формуле A. Kitabatake и соавт. (1982). Диастолическую функцию миокарда ЛЖ оценили по данным доплерэхокардиографии трансмитрального диастолического потока с определением таких параметров, как: V_e - максимальная скорость потока крови в период раннего наполнения ЛЖ, V_a - максимальная скорость потока крови в период позднего наполнения ЛЖ, а также их соотношения - V_e/V_a . Комплексную оценку эффективности терапии проводили и инструментальными, и биохимическими методами, оценивая состояние тромбоксан-простагглиновой системы по уровню стабильных метаболитов простагглина - 6-кето-ПГФ_{1a}, тромбоксана A₂ - ТxB₂, радиоиммунным методом. Состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) исследовали наборами фирмы "ACE IRE Sorin" (Франция). Определяли активность ренина плазмы (АРП) и альдостерона (ААП). Концентрацию норадреналина (НА) в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета статистических компьютерных программ STATGRAPHICS 3.0. Изменения считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

У большинства больных ХНК лечение, с индивидуальным подбором препаратов и их дозировки, способствовало положительной клинической динамике. Несмотря на то, что практически все указанные препараты улучшали морфофункциональное состояние сердца и параметры центральной гемодинамики, наиболее быстрая регрессия клинических симптомов ХНК и улучшение ФК ШкСА наблюдались в тех случаях, когда, наряду с положительной динамикой центральной и внутрисердечной гемодинамики, снижались УПС, СрДЛА, активность нейрогуморальных систем, улучшались характеристики трансмитрального потока и ПРГ.

Ингибитор АПФ эналаприл может рассматриваться как препарат многофакторного действия при лечении больных (ПК) и ХНК I ст., поскольку улучшение клинического состояния пациентов наступало в короткие сроки (к исходу 1-й недели терапии) и сопровождалось снижением Адср (5,8%), УПС (40%), активности РААС, САС, усилением периферического регионального кровообращения, положительным влиянием на систолическую и диастолическую функцию левого желудочка, на тромбоксан-простагглиновый дисбаланс, повышением толерантности к дозиро-

ванной физической нагрузке (ДФН). Эналаприл оказывал действие на большинство патогенетических звеньев ХНК. Кроме того, он способствовал уменьшению ММЛЖ, при исходной гипертрофии межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка. Влияние эналаприла на ремоделирование ЛЖ носило корригирующий характер, что было отмечено ранее в ряде работ [7, 8]. Положительный эффект препарата сохранялся в течение 12 мес. лечения, что привело к достоверному снижению ФК ШкСА с 1,7 до 0,64 ($p < 0,001$).

При применении атенолола в течение первого мес. снижались МО и СИ (13,4 и 13,7%, соответственно) за счет урежения ЧСС, при отсутствии динамики ФВ и V_{cf} . Ухудшение сократительной функции миокарда ЛЖ отмечено и в других работах при назначении таких бета-блокаторов, как пропранолол и метопролол [2, 14]. Более длительное применение атенолола сопровождалось постепенным, начиная с 3-го мес. терапии, возрастанием ФВ (15,4%), УИ (17,5%), V_{cf} (5%), снижением КДО и КСО (6,2 и 10,8%, соответственно). Кроме того, улучшалась диастолическая функция ЛЖ за счет уменьшения V_a (12,8%), градиента V_e/V_a (15,9%), увеличивался кровоток (ОСКп на 32,1%) и снижались R_p и ВТ (32,6 и 17,5%, соответственно) в области предплечья. Атенлол стабильно снижал ЧСС (12,1%), концентрацию НА в плазме крови (40%), повышал толерантность к ДФН, мало влиял на СрДЛА, тромбоксан-простагглиновую систему.

Несмотря на наличие у атенолола отрицательного инотропного действия, его положительный гемодинамический эффект у больных с ХНК можно объяснить с нескольких позиций. Так, синусовая тахикардия, приводящая к резкому повышению потребности миокарда в кислороде, служит одним из факторов перегрузки сердечной мышцы. Уменьшение ЧСС под влиянием бета-адреноблокаторов является одной из важнейших особенностей их действия. Атенлол приводит к нейрогуморальной разгрузке сердца за счет уменьшения уровня НА в плазме крови, противодействует экзогенной симпатической активации [15]. Кроме того, при ХНК снижается аффинность бета-рецепторов кардиомиоцитов, которая возрастает при лечении бета-адреноблокаторами, что было отмечено ранее [13, 15]. Атенлол к исходу 12-го мес. терапии уменьшал ремоделирование миокарда ЛЖ, улучшал ФК ШкСА с 1,67 до 0,64 ($p < 0,001$) и его влияние на функциональное состояние больных ПК с ХНК I ст. было сопоставимо с действием эналаприла.

Нитросорбид оказывал умеренное влияние на параметры центральной и внутрисердечной гемодинамики, значительно снижал ВТ (13%), СрДЛА (27,4%), не влиял на активность нейрогуморальных систем, диастолическую функцию ЛЖ. Действие препарата было непродолжительным (1-2-го мес.), исследуемые показатели к исходу 3-4 мес. были сопоставимы с исходными данными.

Снижение эффективности действия нитратов и развитие толерантности к ним описано у больных стенокарди-

ей [1] и при ХНК [16]. По мнению J.T.Flaherty [12], более приемлем термин “ослабление действия”, поскольку полной потери эффективности этих препаратов почти никогда не наблюдается. Наиболее признанным объяснением этого феномена является окисление сульфгидрильных групп, расположенных в нитратных рецепторах гладких мышц сосудов, поскольку внутривенно введенный N-ацетилцистеин предотвращает или устраняет устойчивость к нитратам [11].

Антагонист медленных кальциевых L-рецепторов верапамил существенно не влиял на систолическую и диастолическую функцию ЛЖ, у больных ХНК умеренно снижал ЧСС (5,3%), Адср (5,8%), УПС (10,1%), улучшал ПРГ - уменьшал Рп (12,9%) и повышал ОСКп (12,6%), увеличивал активность РААС, что сопровождалось повышением толерантности ДФН и умеренным снижением ФК ШкСА с 1,69 до 1,39 к исходу 12-го мес. ($p < 0,05$).

Большие перспективы в плане снижения постнагрузки на сердце при ХНК связывались с применением антагонистов кальция (АК), вызывающих расширение резистивных сосудов и снижение общего периферичес-

кого сосудистого сопротивления. Однако результаты целого ряда крупных исследований эффективности АК, в частности верапамила, вызвали разочарование в связи с неблагоприятным воздействием АК на миокард больных с ХНК из-за развития отрицательного инотропного эффекта при торможении вхождения ионов Ca^{2+} в кардиомиоциты [11]. Нами этот эффект у больных ПК с ХНК I ст. не был выявлен, поскольку исходное снижение показателей контрактильной функции миокарда ЛЖ было умеренным.

Таким образом, для инициальной терапии сердечной недостаточности у больных с постинфарктным кардиосклерозом ХНК I ст. препаратами выбора являются эналаприл и атенолол. Они улучшают центральную, внутрисердечную, периферическую регионарную гемодинамику, уменьшают активность ряда нейрогуморальных систем, степень ремоделирования миокарда левого желудочка, увеличивают толерантность к физической нагрузке, улучшают качество жизни больных уже к исходу 1-3-го мес. лечения со стабилизацией в течение 12 мес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гасилин В.С., Сидоренко Б.А. Стенокардия. - М.: Медицина, 1987. - 223с.
2. Мареев В.Ю., Гхани Первез, Лопатин Ю.М. и др. Отрицательные инотропные средства как один из путей лечения сердечной недостаточности. Сравнительная эффективность метопролола и дилтиазема // Кардиология. - 1994. - Т.34, N.6. - С.99-105.
3. Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности: инотропная стимуляция или разгрузка сердца? (сообщение 2) // Там же. - 1994. - Т.34, N.12. - С.4-11.
4. Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности: инотропная стимуляция или разгрузка сердца (сообщение 3) // Там же. - 1995. - Т.35, N.12. - С.4-12.
5. Мареев В.Ю. Новые достижения в оптимизации лечения хронической сердечной недостаточности // Там же. - 1997. - Т.37, N.12. - С.4-10.
6. Мухарлямов Н.М., Сазонов Л.Н., Пушкарь Ю.Т. Исследование периферического кровообращения с помощью автоматизированной окклюзионной плетизмографии // Тер. арх. - 1981. - Т.53, N.12. - С.3-6.
7. Орлова Я.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Регулирующее влияние терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на процессы ремоделирования левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. - 1996. - Т.36, N10. - С.57-62.
8. Орлова Я.А., Мареев В.Ю., Синицын В.Е. и др. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла и сердечного гликозида дигоксина на ремоделирование левого желудочка // Там же. - 1997. - Т.37, N.2. - С.4-15.
9. Carson P.E. Pharmacologic Treatment of Congestive Heart Failure // Clin.Cardiol. - 1996. - Vol.19, N.4. - P.271-277.
10. Cowie M.R., Struthers A.D., Wood D.A., et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care // Lancet. - 1997. - Vol.350. - P.1349-1353.
11. Elcayam U., Amin J., Mehra A., et al. A prospective, randomized, double-blind crossover study to compare the efficacy and safety of chronic nifedipine therapy with that of isosorbide dinitrate and their combination in the treatment of chronic congestive heart failure // Circulation. - Vol.82, N.6. - P.1554-1562.
12. Flaherty J.T. Nitrate Tolerance. A Review of the Evidence // Drugs. - 1989. - Vol.37, N.4. - P.523-550.
13. Heilbrunn S.M., Shah P., Bristov M.R. et al. Increased beta-receptor density and improved hemodynamic response to catecholamine stimulation during long-term metoprolol therapy in heart failure from dilated cardiomyopathy // Circulation. - 1989. - Vol.79. - P.483-490.
14. Hempton G.R. Beta-blockers in heart failure - the evidence from clinical trials // Eur.Heart J. - 1996. - Vol.17, Suppl.B. - P.17-29.
15. Kupper W. Interrupting the adaptive changes in congestive heart failure // Amer.J.Cardiol. - 1991. - Vol.67, N.12. - P.20C-23C.
16. Packer M., Kessler P.D., Lee W.H. Calcium-channel blockade in the management of severe chronic congestive heart failure: A bridge too far // Circulation. - 1987. - V.75, Suppl.V. - P.V56-V64.

Abstract

We performed a complex study of central, cardiac and peripheral regional hemodynamics (PRH), neurohumoral activity, tolerance to dosed physical stress, as well as life quality evaluation and comparative efficacy of long-term (12 months) sole

treatment with enalapril, atenolol, nitrosorbid and verapamil in 108 patients with a history of MI and mild heart failure, with a sinus rhythm at the baseline. We have shown enalapril to influence beneficially LV systolic and diastolic function, central hemodynamics, thromboxan-prostacyclin misbalance, enhanced PRH, decreased plasma norepinephrin and aldosterone activities by the end of the 1st week. Atenolol increased LV systolic and diastolic function by the end of the 2-3th month of treatment, in a stable manner decreasing HR, norepinephrin concentration, increased tolerance to dosed physical stress and enhanced PRH moderately. Nitrosorbid influenced central and cardiac hemodynamics in a moderate way, had no effect on neurohumoral activity, LV diastolic function; the studied values by the end of the 3-4th month were comparable with those at baseline. Verapamil had no influence on LV systolic and diastolic function, enhanced PRH, mostly in the arterial part of the vasculature, increased plasma aldosterone activity. Enalapril and atenolol are the drugs of choice in treating mild heart failure in patients with a history of MI as they exert beneficial effect on most of the pathogenetic aspects of heart failure and improve life quality

Keywords: *chronic heart failure, treatment with β -blockers, ACE inhibitors, calcium antagonists, cardiac hemodynamics, humoral regulation.*

Поступила 11.02.2000 г.