

Динамика структурно-функционального состояния сердца у больных артериальной гипертензией на фоне терапии периндоприлом

✉ С.В. Иванова, Ю.А. Васюк, А.Б. Хадзегова, Е.А. Нестерова, Е.Ю. Шупенина

*Кафедра клинической функциональной диагностики
Факультета последипломного образования Московского государственного
медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова*

В статье представлены результаты 6-месячного применения периндоприла у больных артериальной гипертензией. Оценены безопасность применения препарата и его влияние на уровень артериального давления, показатели его суточного профиля, структурно-функциональное состояние левых и правых отделов сердца, уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, структурно-функциональное состояние правых и левых отделов сердца, периндоприл, NT-proBNP.

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из самых актуальных проблем современного здравоохранения как из-за большой распространенности, так и за счет значимого вклада в общую структуру смертности и инвалидизации населения. Цель лечения больных АГ — максимальное снижение общего риска развития сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности. Краткосрочными задачами лечения (1–6 мес от начала лечения) являются снижение **систолического артериального давления (САД)** и **диастолического артериального давления (ДАД)** на 10% и более от исходных показателей или достижение целевого уровня **артериального давления (АД)**, улучшение качества жизни, воздействие на модифицируемые факторы риска. К промежуточным задачам (более 6 мес от начала лечения) относят достижение целевого уровня АД, профилактики поражения органов-мишеней и регресс

имеющихся осложнений. Стабильное поддержание АД на целевом уровне, отсутствие прогрессирования поражения органов-мишеней, компенсация или обратное развитие имеющихся сердечно-сосудистых осложнений — таковы долгосрочные задачи лечения АГ.

Правильный выбор антигипертензивного препарата определенного класса в адекватной дозировке способствует эффективному решению поставленных задач, повышению приверженности пациентов к лечению, снижению сердечно-сосудистого риска и улучшению прогноза у больных АГ. Препаратами первого ряда для профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений среди средств, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему, были и остаются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Периндоприл — особый представитель этой группы, который помимо основного гипотензивного эффекта обладает рядом дополнительных свойств в отношении сердечно-сосудистой системы.

Контактная информация: Иванова Светлана Владимировна, svivanova@rambler.ru

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности терапии и изучение структурно-функциональных параметров левых и правых отделов сердца на фоне 6-месячной терапии периндоприлом.

Материал и методы

Обследовано 29 больных АГ (6 мужчин, 23 женщины) и 24 здоровых добровольца. Диагностика АГ проводилась в соответствии с критериями Российского медицинского общества по артериальной гипертонии/Всероссийского научного общества кардиологов (2008 г.). В исследование включались пациенты с эссенциальной АГ, синусовым ритмом сердца и фракцией выброса **левого желудочка (ЛЖ) $\geq 50\%$** . **Критериями исключения** были: клинически значимая ишемическая болезнь сердца; заболевания миокарда; приобретенные или врожденные пороки сердца; относительная митральная регургитация 2-й степени и выше; сахарный диабет, требующий назначения инсулинотерапии; острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 12 мес; хронические обструктивные заболевания органов дыхания; беременность; лактация; онкологические заболевания.

Всем участникам исследования проводили клиническое и лабораторное обследование, включавшее физикальный осмотр, клинический анализ крови, определение уровня общего холестерина и его фракций, триглицеридов, глюкозы, калия, мочевины и креатинина, электрокардиографию покоя в 12 общепринятых отведениях; **суточное мониторирование артериального давления (СМАД)**; двухмерную **эхокардиографию (ЭхоКГ)**; доплер-ЭхоКГ и тканевую доплер-ЭхоКГ. Диагностика скрытых проявлений коронарной недостаточности (ишемической болезни сердца) осуществлялась с помощью тредмил-теста, толерантность больных к физической нагрузке определяли при помощи теста с 6-минутной ходьбой. Также определяли концен-

трацию высокомолекулярного предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме крови. Количественное определение NT-proBNP проводили методом конкурентного иммуноферментного анализа биологических жидкостей фирмы Biomedica (Австрия).

Всем больным АГ была назначена терапия периндоприлом в виде оригинального препарата Престариум А (Servier, Франция). Периндоприл назначался 1 раз утром в дозе 5 мг, при отсутствии адекватного снижения АД через 2 нед дозу повышали до 10 мг. Период наблюдения составил 6 мес. Периндоприл в суточной дозе 5 мг получали 8 больных (27,6%), а в дозе 10 мг – 21 больной (72,4%). Переносимость терапии была хорошей. Побочные эффекты были выявлены у 1 пациента (3,4%), принимавшего периндоприл в дозе 10 мг. Возникший сухой кашель и чувство першения в горле потребовали отмены препарата у этого пациента.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программы STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc., США). При выборе метода сравнения данных учитывалась нормальность распределения признака. Для проверки гипотезы о равенстве средних для двух групп использовали непарные критерии Стьюдента (t-критерий) или непараметрический критерий Манна–Уитни. Для изучения распределения дискретных признаков в различных группах применяли χ^2 по Пирсону. Достоверность подсчитывалась с точностью до 0,0001. Вероятность того, что статистические выборки отличаются друг от друга, существовала при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст больных АГ составил $50,2 \pm 8,2$ года и достоверно не отличался от группы контроля ($48,8 \pm 6,9$ года). Длительность АГ составила 5,0 (2,0–10,0) лет. Средние значения офисного САД составили $148,4 \pm 21,4$ мм рт. ст., ДАД – $92,0 \pm$

$\pm 12,0$ мм рт. ст. В зависимости от степени тяжести АГ пациенты распределились следующим образом: АГ 1-й степени выявлена у 8 (27,6%), 2-й степени – у 17 (58,6%), 3-й степени – у 4 (13,8%) пациентов. Среди факторов риска у больных АГ наиболее часто встречался отягощенный семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний – у 20 (69,0%), курение – у 5 (17,2%), гиперхолестеринемия – у 11 пациентов (37,9%). Стратификация пациентов по степени риска выявила низкий риск развития осложнений АГ у 2 (6,9%), средний риск – у 22 (75,9%), высокий риск – у 3 (10,3%), очень высокий риск – у 2 больных (6,9%). До включения в исследование регулярную гипотензивную терапию получали 3 (10,3%) из обследованных пациентов. Расстояние, пройденное в тесте с 6-минутной ходьбой в группе больных АГ, составило $522,4 \pm 53,1$ м и достоверно не отличалось от такового в группе контроля ($536,5 \pm 54,1$ м). Однако индекс массы тела был достоверно выше у больных АГ и составил $30,9$ (28,7; 32,9) vs $23,5$ (20,3; 21,0) $\text{кг}/\text{м}^2$ в группе контроля ($p < 0,0001$). При проведении СМАД у больных АГ отмечена систоло-диастолическая гипертензия преимущественно в дневные часы. При оценке структуры суточного профиля АД адекватная степень ночного снижения САД на 10–20% (тип *dipper*) выявлена у 18 пациентов (62,1%), недостаточное снижение САД в ночные часы менее 10% (тип *non-dipper*) – у 11 больных (37,9%).

На фоне 6-месячной терапии периндоприлом отмечено достоверное снижение средних значений офисного САД до $130,4 \pm 12,6$ мм рт. ст. ($p = 0,0004$) и ДАД до $83,4 \pm 8,1$ мм рт. ст. ($p = 0,006$). Частота сердечных сокращений достоверно не изменилась. Целевые значения АД достигнуты у 19 пациентов (67,9%).

При изучении динамики данных, характеризующих тяжесть АД по данным СМАД, на фоне лечения установлено достоверное снижение максимальных значений АД в дневные часы: для САД со $181,4 \pm 27,6$ до

$158,2 \pm 14,5$ мм рт. ст. ($p = 0,003$), для ДАД со $126,6 \pm 24,3$ до $104,5 \pm 12,9$ мм рт. ст. ($p = 0,001$) и в среднем за сутки для САД со $178,8 \pm 30,8$ до $158,3 \pm 14,5$ мм рт. ст. ($p = 0,003$), для ДАД со $125,8 \pm 25,9$ до $106,4 \pm 18,4$ мм рт. ст. ($p = 0,003$). Данные изменения сопровождались достоверным снижением индекса времени гипертензии САД с $41,5 \pm 24,6$ до $29,9 \pm 15,5$ ($p = 0,03$) и ДАД с $38,8 \pm 23,9$ до $25,2 \pm 12,9$ ($p = 0,03$). Отмеченное снижение САД и ДАД в ночные часы не имело достоверной значимости, что, вероятно, обусловлено исходно более низкими значениями АД в ночные часы. При сравнении среднегрупповых значений вариабельности АД выявлено достоверное снижение вариабельности в дневные часы для САД с $15,1 \pm 4,1$ до $12,5 \pm 3,2$ ($p = 0,014$) и для ДАД с $12,2 \pm 3,4$ до $10,1 \pm 2,9$ ($p = 0,02$), тогда как вариабельность САД и ДАД в ночные часы достоверно не изменилась. Снижение вариабельности АД на фоне терапии свидетельствует о стабильности антигипертензивного эффекта периндоприла и отсутствии его неблагоприятного воздействия на лабильность АД. Кроме того, снижение вариабельности АД уменьшает риск развития и степень поражения органов-мишеней. Среднегрупповые значения степени ночного снижения САД и ДАД на начальном этапе и через 6 мес лечения значимо не различались. Не изменилась за время наблюдения и структура суточного профиля АД. При анализе динамики показателей, отражающих характер утренних изменений АД, выявлено достоверное снижение скорости утреннего подъема САД с $6,7 \pm 2,4$ до $3,9 \pm 1,4$ мм рт. ст./ч ($p = 0,0004$), что имеет важное значение для профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

При включении в исследование у больных АГ в сравнении с контрольной группой отмечалось достоверное увеличение линейного размера левого предсердия ($3,6 \pm 0,4$ и $3,3 \pm 0,4$ см соответственно, $p = 0,003$); толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) ($1,12 \pm 0,2$ и $0,97 \pm 0,1$ см соответ-

Таблица 1. Структурно-функциональные показатели левого предсердия и левого желудочка у больных АГ на фоне 6-месячной терапии периндоприлом ($M \pm SD$)

Показатель	Исходно (n = 29)	Через 6 мес (n = 28)	p
ЧСС, в 1 мин	68,4 ± 12,1	67,6 ± 7,8	н.д.
ЛП, см	3,6 ± 0,4	3,55 ± 0,4	н.д.
Индексированный объем ЛП, мл/м ²	30,3 ± 5,4	29,3 ± 4,7	н.д.
МЖП в диастолу, см	1,2 ± 0,19*	1,1 ± 0,19	0,003
ЗС ЛЖ в диастолу, см	1,02 ± 0,13*	0,98 ± 0,14	0,005
ОТС	0,44 ± 0,06	0,44 ± 0,06	н.д.
ИММЛЖ, г/м ²	100,8 ± 26,1*	92,7 ± 23,0	0,014
Систолический МС, г/см ²	71,0 ± 24,6*	57,7 ± 14,6	0,002
Диастолический МС, г/см ²	117,1 ± 23,1	107,5 ± 18,2	н.д.
ИКДО, мл/м ²	59,2 ± 11,4*	55,6 ± 8,0	0,025
ИКСО, мл/м ²	21,9 ± 3,9*	19,4 ± 3,9	0,002
ФВ ЛЖ, %	63,4 ± 4,4	65,1 ± 4,4	н.д.

* Различия достоверны ($p < 0,05$).

Обозначения: ЧСС – частота сердечных сокращений, ЛП – левое предсердие, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ОТС – относительная толщина стенок, МС – миокардиальный стресс, ИКДО – индексированный конечно-диастолический объем, ИКСО – индексированный конечно-систолический объем, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, н.д. – недостоверно.

ственно, $p < 0,0001$) и **задней стенки (ЗС) ЛЖ** ($1,02 \pm 0,1$ и $0,85 \pm 0,0$ см соответственно, $p < 0,0001$) с увеличением массы миокарда ЛЖ ($100,8 \pm 26,1$ и $79,8 \pm 10,7$ г/м² соответственно, $p < 0,0001$), а также относительной толщины стенок ($0,44 \pm 0,06$ и $0,37 \pm 0,05$ соответственно, $p < 0,0001$), свидетельствующее о ремоделировании сердца.

При оценке динамики структурно-функциональных показателей левых отделов сердца, на фоне 6-месячной терапии периндоприлом выявлено достоверное уменьшение конечно-систолического и конечно-диастолического объемов ЛЖ, толщины МЖП, ЗС ЛЖ и индекса массы миокарда ЛЖ (табл. 1). Достоверно значимое снижение миокардиального стресса в систолу с $71,2 \pm 15,7$ до $57,7 \pm 14,6$ г/см² ($p = 0,002$) свидетельствовало о снижении гемодинамического стресса и напряжения на стенке сердца. Отмеченное уменьшение линейного размера и объема левого предсердия не имело достоверной значимости.

Согласно рекомендациям по оценке структуры и функции камер сердца в зависимости от индекса массы миокарда и относительной толщины стенок ЛЖ выделяют четыре типа его структурно-функциональной перестройки (ремоделирования). Ремоделирование по типу концентрической гипертрофии ЛЖ при включении в исследование наблюдалось у 8 пациентов (27,6%), по типу эксцентрической гипертрофии ЛЖ – у 4 (13,8%), концентрическое ремоделирование – у 11 (37,9%), нормальную геометрию ЛЖ имели 6 больных (20,7%). Достоверно значимое снижение индекса массы миокарда ЛЖ при отсутствии изменений относительной толщины стенок на фоне терапии периндоприлом привело к увеличению количества пациентов с нормальной геометрией ЛЖ до 10 (35,7%) за счет уменьшения количества пациентов с концентрическим ремоделированием ЛЖ. Количество пациентов с концентрической и эксцентрической гипертрофией ЛЖ не изменилось, вероятно,

Таблица 2. Ремоделирование ЛЖ у больных АГ на фоне 6-месячной терапии Престариумом А

Тип ремоделирования ЛЖ	Исходно (n = 29)	6 мес (n = 28)
Нормальная геометрия	6 (20,7%)	10 (35,7%)
Концентрическое ремоделирование	11 (37,9%)	6 (21,4%)
Концентрическая гипертрофия	8 (27,6%)	8 (28,6%)
Эксцентрическая гипертрофия	4 (13,8%)	4 (14,3%)

из-за небольшой продолжительности лечения (табл. 2).

Динамика показателей со стороны правых отделов сердца сопровождалась достоверным уменьшением индексированного объема правого предсердия с $25,2 \pm 5,3$ до $21,7 \pm 4,3$ мл/м² ($p = 0,009$) и толщины свободной стенки **правого желудочка** (ПЖ) с $0,47$ ($0,4-0,54$) до $0,43$ ($0,4-0,49$) см ($p = 0,0001$). Выявленные изменения со стороны правых и левых отделов сердца сопровождалось достоверным снижением уровня NT-proBNP с $337,6 \pm 71,2$ до $251,3 \pm 63,7$ фмоль/л ($p = 0,0003$), что свидетельствовало о снижении нейрогуморальной активации, уменьшении напряжения механизмов компенсации и улучшении структурно-функциональных показателей сердца.

Исходно показатели трансмитрального кровотока у больных АГ характеризовались достоверно более высокой пиковой скоростью позднего диастолического наполнения в сравнении с контрольной группой: $72,6$ ($62,1-84,1$) vs $55,9$ ($49,9-72,4$) см/с ($p = 0,002$); более длительным временем изоволюмического расслабления $95,0$ ($90,0-120,0$) vs $90,0$ ($70,0-110,0$) мс ($p = 0,013$) и уменьшением величины отношения пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения (Е/А): $1,0$ ($0,8-1,2$) vs $1,3$ ($1,0-1,6$) ($p = 0,004$), что при отсутствии возрастных различий между группами свидетельствовало о нарушении диастолической функции ЛЖ у больных АГ.

У больных АГ величина отношения Е/А трансмитрального и транстрикуспидально-го потоков на фоне терапии достоверно не менялась, хотя отмечалось некоторое увеличение пиковых скоростей раннего диастолического наполнения и снижение пиковых скоростей позднего диастолического наполнения желудочков сердца. Также была минимальной динамика временных показателей трансмитрального и транстрикуспидального потоков. Отсутствие глобального улучшения диастолической функции желудочков сердца, по-видимому, связано с непродолжительным периодом лечения.

По данным **тканевой миокардиальной доплерографии** (ТМД), уменьшение толщины МЖП сопровождалось достоверным увеличением максимальной скорости ($7,59 \pm 1,4$ до $8,4 \pm 1,5$ см/с; $p = 0,032$) и длительности ($318,0 \pm 31,2$ до $333,6 \pm 28,9$ мс; $p = 0,003$) систолического движения, а также времени позднедиастолического движения (со $126,1 \pm 13,4$ до $141,0 \pm 12,6$ мс; $p < 0,0001$) левого атриовентрикулярного кольца по септальной стенке. Наиболее выраженная динамика по данным ТМД выявлялась в отношении временных показателей регионарной систолической и диастолической функции сердца. Так, применение периндоприла у больных АГ сопровождалось значимым увеличением длительности систолического движения левого атриовентрикулярного кольца с $318,6 \pm 26,7$ до $339,3 \pm 25,5$ мс ($p = 0,004$) по передней стенке и с $322,9 \pm 33,2$ до $345,5 \pm 24,0$ мс ($p = 0,014$) по нижней стенке, а также увеличением времени позднедиастолического движения по передней стенке со $118,8 \pm 13,0$ до $134,5 \pm 13,8$ мс ($p < 0,0001$), по боковой стенке — со $110,5 \pm 13,6$ до $121,0 \pm 13,0$ мс ($p = 0,006$), по нижней стенке — со $117,7 \pm 13,5$ до $127,5 \pm 14,4$ мс ($p = 0,005$). Достоверное уменьшение толщины свободной стенки ПЖ сопровождалось увеличением длительности систолического движения с $316,4 \pm 35,4$ до $336,9 \pm 37,0$ мс ($p = 0,03$)

и увеличением длительности позднего диастолического движения со $140,3 \pm 14,3$ до $155,5 \pm 13,8$ мс правого атриовентрикулярного кольца по боковой стенке. Данные изменения привели к улучшению регионарного индекса производительности миокарда (Tei-индекс), представляющего собой использование временных интервалов сердечного цикла для характеристики как систолической, так и диастолической функции. Наиболее значимое изменение Tei-индекса отмечено по септальной (с $0,46 \pm 0,13$ до $0,39 \pm 0,06$; $p = 0,035$), передней (с $0,49 \pm 0,17$ до $0,38 \pm 0,09$; $p = 0,004$) и нижней стенкам (с $0,44 \pm 0,14$ до $0,35 \pm 0,11$; $p = 0,01$) ЛЖ, а также по боковой стенке ПЖ (с $0,33 \pm 0,16$ до $0,24 \pm 0,14$; $p = 0,03$). Уменьшение регионарного Tei-индекса по данным ТМД является наиболее ранним маркером улучшения функционального состояния миокарда вследствие проводимой антигипертензивной терапии.

Таким образом, применение периндоприла у больных АГ достоверно снижает АД как по данным офисных значений, так и по данным СМАД. Периндоприл снижает вариабельность и скорость утренне-

го подъема АД, уменьшая тем самым риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, уже на ранних этапах применения периндоприл оказывает кардиопротективное действие, благоприятно влияя на структурно-функциональное состояние правых и левых отделов сердца: достоверно уменьшает индекс массы миокарда ЛЖ, толщину свободной стенки ПЖ, увеличивает количество пациентов с нормальной геометрией ЛЖ, уменьшает миокардиальный стресс, что сопровождается достоверным снижением уровня предшественника NT-proBNP и свидетельствует о снижении нейрогуморальной активации и уменьшении напряжения механизмов компенсации. Наиболее ранними маркерами улучшения функционального состояния миокарда на фоне терапии периндоприлом явились временные показатели систолической и диастолической функции левых и правых отделов сердца, что привело к улучшению регионарного Tei-индекса по данным ТМД.

С рекомендуемой литературой вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

The Effects of Perindopril on Heart Structure and Function in Patients with Arterial Hypertension

S.V. Ivanova, Yu.A. Vasyuk, A.B. Khadzegova, E.A. Nesterova, and E.Yu. Shupenina

The article deals with the results of 6-month perindopril therapy in patients with arterial hypertension. The study was aimed to assess the safety of perindopril and its effect on daily blood pressure profile, structure and function of left and right heart, NT-proBNP levels.

Key words: arterial hypertension, heart structure and function, perindopril, NT-proBNP.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Новости кардиологии”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 340 руб., на один номер – 170 руб.

Подписной индекс 37211.

Редакционную подписку на этот и любые другие журналы издательства можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51