

**Е.А. Олейник\*, Р.А. Либис**

ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия», кафедра госпитальной терапии им. Р.Г. Межебовского, г. Оренбург

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ ПЕРИНДОПРИЛА И АМЛОДИПИНА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЁННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

### Резюме

В настоящее время проблема лечения пациентов с ХСН-СФВ до конца не решена. Авторы оценили эффективность 12-недельного применения комбинации периндоприла и амлодипина у этой категории пациентов. Было проанализировано изменение толерантности к физической нагрузке, тяжести клинического состояния, КЖ, параметров Эхо-КГ до и после лечения.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса, периндоприл, амлодипин.

### Abstract

Until now problem of treatment of patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction (CHF-PEF) is not decided completely. Efficiency of application of combination of perindopril and amlodipin during 12 weeks was estimated in this group of patients. Changes of tolerance to physical activity, clinical state, quality of life, parameters of echocardiography was analysed before and after treatment.

**Key words:** chronic heart failure with preserved ejection fraction, perindopril, amlodipine.

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСН-СФВ — ХСН с сохранённой ФВ, СД — сахарный диабет, КЖ — качество жизни, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой, ПП — правое предсердие, ПЖ — правый желудочек, ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗС — задняя стенка, КСР — конечный систолический размер, КДР — конечный диастолический размер, E — максимальная скорость раннего диастолического наполнения, A — скорость позднего диастолического наполнения в систолу ЛП, IVRT — время изоволюмического расслабления ЛЖ, DT — время замедления раннего диастолического наполнения, ММ — масса миокарда, ОТС — относительная толщина стенки.

ХСН занимает лидирующие позиции среди всех сердечно-сосудистых заболеваний по инвалидизации и смертности больных. По данным российского эпидемиологического исследования ЭПОХА-О-ХСН, в РФ 56,8% пациентов с очевидной ХСН имеют практически нормальную сократимость миокарда (ФВ ЛЖ > 50%) [2]. Проведённое в США исследование показало постоянное увеличение числа таких больных, что позволяет назвать ХСН-СФВ неинфекционной эпидемией XXI в. [4]. Проблема адекватной терапии данной категории больных остаётся нерешённой ввиду отсутствия достаточного количества рандомизированных проспективных исследований по применению препаратов у этой группы пациентов.

**Целью исследования** было изучить эффективность применения комбинации периндоприла и амлодипина у пациентов с ХСН-СФВ.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включались пациенты с ХСН I–IIА стадий, I–III функциональных классов, развившейся на фоне АГ, ИБС, с ФВ ЛЖ более 45% по данным ЭхоКГ, возрастом от 40 до 80 лет.

Диагноз ХСН-СФВ устанавливался в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр, 2013) и верифицировался на основании наличия следующих критериев:

- симптомы, типичные для СН;
- клинические признаки, типичные для СН;
- нормальная или слегка сниженная ФВ ЛЖ и отсутствие расширения ЛЖ;
- соответствующие структурные изменения сердца (гипертрофия ЛЖ / расширение ЛП) и/или диастолическая дисфункция ЛЖ.

\* Контакты. E-mail: alpha-87@mail.ru. Телефон: (5532) 35-70-15

Критериями исключения являлись: клапанные пороки сердца с нарушением гемодинамики, воспалительные заболевания сердца, СД в стадии декомпенсации, тяжёлые нарушения функции печени и почек, тяжёлая лёгочная патология в стадии декомпенсации, перенесённое острое коронарное событие менее чем за 3 месяца до исследования, постоянная форма мерцательной аритмии, заболевания опорно-двигательного аппарата, затрудняющие проведение ТШХ, онкологические заболевания, беременность, кормление грудью, противопоказания к назначению иАПФ, антагонистов кальция, предполагаемые затруднения последующего наблюдения больных.

Первичному скринингу было подвергнуто 60 пациентов. В соответствии с вышеуказанными критериями в исследование были включены 45 пациентов, которые были разделены на 2 группы методом конвертов: основная — 28 пациентов (62,2%), контрольная — 17 пациентов (37,8%).

Обследование пациентов проводилось на этапе включения в исследование и после 12 недель лечения. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Для оценки клинического статуса пациентов использовалась ШОКС (Cody, 1993, в модификации В.Ю. Мареева, 2000). КЖ оценивалось с помощью Миннесотского опросника КЖ больных ХСН (T. Rector и соавт., 1987).

ТШХ проводился по общепринятой методике с измерением расстояния (в метрах), пройденного пациентом за 6 минут по размеченному коридору. Всем пациентам выполнялось определение в сыворотке крови NT-проВНР. Всем участникам исследования выполнялось ЭКГ исследование по стандартной методике в соответствии со стандартным протоколом [3].

Пациенты основной группы помимо стандартной лекарственной терапии получали комбинацию периндоприла и амлодипина в средней суточной дозе  $5,8 \pm 1,9$  мг и  $5,7 \pm 1,8$  мг соответственно. Пациенты контрольной группы принимали стандартную терапию ХСН в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр, 2013), включающую один или несколько препаратов из нижеприведённого списка: иАПФ/АРА II,  $\beta$ -адреноблокаторы, мочегонные препараты, спиронолактон.

Во время 12-недельного периода наблюдения пациенты осматривались с периодичностью от 1 раза в неделю до 1 раза в 4 недели по необходимости. В основной группе завершили 12-недельное лечение 23 пациента (3 отказались от повторного обследования по причине нехватки времени, 2 были исключены из-за возникновения кашля и кожного зуда от иАПФ); в контрольной группе 12-недельное лечение завершили 15 пациен-

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика морфо-функциональных показателей основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p
Средний возраст, годы (M $\pm$ m)	59,6 $\pm$ 7,8	62,3 $\pm$ 6,5	0,15
Мужчины (%)	10 (43,5%)	6 (40%)	0,21
ИБС (%)	14 (60,9%)	10 (66,7%)	0,5
СД (%)	3 (13%)	2 (13,3%)	0,63
ПИКС (%)	5 (21,7%)	3 (20%)	0,59
ТШХ, м (M $\pm$ m)	417,5 $\pm$ 77,9	390,9 $\pm$ 41,4	0,19
ПП, мм (M $\pm$ m)	51,2 $\pm$ 3,3	50,3 $\pm$ 4,0	0,42
ПЖ, мм (M $\pm$ m)	32,5 $\pm$ 2,8	32,5 $\pm$ 1,9	1,0
ЛП, мм (M $\pm$ m)	53,5 $\pm$ 5,0	51,7 $\pm$ 4,5	0,20
ТМЖП, мм (M $\pm$ m)	13,3 $\pm$ 1,5	13,3 $\pm$ 1,4	0,99
ЗС, мм (M $\pm$ m)	11,6 $\pm$ 2,1	11,6 $\pm$ 1,5	0,91
КДР ЛЖ, мм (M $\pm$ m)	51,8 $\pm$ 5,6	51,6 $\pm$ 5,3	0,94
КСР ЛЖ, мм (M $\pm$ m)	33,8 $\pm$ 6,3	32,5 $\pm$ 5,6	0,86
ФВ ЛЖ, % (M $\pm$ m)	66,6 $\pm$ 7,9	66,4 $\pm$ 8,4	0,93
E	0,54 $\pm$ 0,16	0,54 $\pm$ 0,13	0,70
A	0,66 $\pm$ 0,11	0,73 $\pm$ 0,15	0,19
E/A	0,90 $\pm$ 0,48	0,79 $\pm$ 0,27	0,35
DT	238,7 $\pm$ 74,0	261,1 $\pm$ 83,6	0,33
IVRT	120,5 $\pm$ 20,5	119,6 $\pm$ 37,9	0,92
OTC	0,49 $\pm$ 0,08	0,49 $\pm$ 0,06	0,94
ММ ЛЖ, г (M $\pm$ m)	267,6 $\pm$ 57,8	268,6 $\pm$ 69,3	0,95
Индекс ММ ЛЖ (M $\pm$ m)	138,5 $\pm$ 27	134,1 $\pm$ 27,9	0,41
КЖ (M $\pm$ m)	40,8 $\pm$ 19,5	37,4 $\pm$ 21,5	0,57
ФА (M $\pm$ m)	18,5 $\pm$ 9,7	17,1 $\pm$ 10,1	0,63
СЭ (M $\pm$ m)	12,4 $\pm$ 6,4	10,9 $\pm$ 6,3	0,78
ПЭ (M $\pm$ m)	9,8 $\pm$ 6,0	9,2 $\pm$ 6,8	0,30
ШОКС (M $\pm$ m)	3,5 $\pm$ 1,2	2,8 $\pm$ 0,9	0,06

тов (2 отказались от повторного обследования по причине нехватки времени). Итого, 38 пациентов полностью прошли протокол исследования.

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 6.0. Полученные показатели представлены в виде M  $\pm$  m. Для оценки достоверности различий использовался t-критерий Стьюдента для рядов с нормальным распределением

Таблица 2. Динамика показателей ЭхоКГ, КЖ, ШОКС, ТШХ в основной группе

Показатель	До лечения	После 12 недель лечения	p
ПП, мм (M ± m)	51,4 ± 3,7	50,2 ± 3,3	0,35
ПЖ, мм (M ± m)	32,6 ± 2,7	31,3 ± 3,3	0,09
ЛП, мм (M ± m)	53,7 ± 4,7	51,7 ± 5,1	0,20
ТМЖП, мм (M ± m)	13,1 ± 1,6	12,9 ± 1,1	0,38
ТЗС, мм (M ± m)	11,6 ± 2,4	11,7 ± 1,6	0,79
КДР ЛЖ, мм (M ± m)	51,4 ± 5,8	50,5 ± 5,6	0,06
КСР ЛЖ, мм (M ± m)	32,5 ± 6,8	31,9 ± 6,7	0,40
ФВ ЛЖ, % (M ± m)	66,7 ± 8,8	66,7 ± 9,4	0,98
E, см/с (M ± m)	0,54 ± 0,16	0,61 ± 0,14	0,18
A, см/с (M ± m)	0,66 ± 0,11	0,67 ± 0,12	0,70
E/A (M ± m)	0,84 ± 0,27	0,94 ± 0,29	0,19
DT, мс (M ± m)	231,2 ± 42,5	241,953,3	0,41
IVRT, мс (M ± m)	119,1 ± 18,3	113,3 ± 25,4	0,33
ОТС, мм (M ± m)	0,49 ± 0,1	0,49 ± 0,1	0,57
ММ ЛЖ, г (M ± m)	261,3 ± 56,5	252,5 ± 50,7	0,17
Индекс ММ ЛЖ (M ± m)	135,2 ± 27,3	130,5 ± 23,0	0,18
КЖ (M ± m)	41,9 ± 20,1	34,3 ± 20,8	< 0,05
ФА (M ± m)	20,4 ± 9,4	17,4 ± 10,5	0,08
СЭ (M ± m)	12,2 ± 6,6	9,7 ± 6,2	< 0,05
ПЭ (M ± m)	10,1 ± 6,3	6,3 ± 5,4	< 0,05
ШОКС (M ± m)	3,4 ± 1,3	1,8 ± 1,0	< 0,05
ТШХ, м (M ± m)	422,8 ± 65,9	460,2 ± 70,8	< 0,05

переменных. Различия считались достоверными при значениях  $p < 0,05$ . Зависимость показателей оценивалась методом Спирмана с расчётом коэффициента корреляции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Все пациенты, включённые в исследование, имели АГ. В основной группе у 60,9% была ИБС, у 13,0% — СД. В контрольной группе распространённость ИБС составила 66,7%, СД — 13,3%. В обеих группах количество женщин преобладало над количеством мужчин,

что отражает ситуацию в общей популяции, по данными литературы [1, 2]. Не было выявлено достоверных различий между группами на этапе первичного обследования по клиническим характеристикам, структурно-функциональному состоянию миокарда по данным ЭхоКГ, КЖ. Исходные данные основной и контрольной групп пациентов представлены в табл. 1.

После 12 недель лечения в основной группе (табл. 2) отмечено достоверное улучшение общего КЖ на 18,3% преимущественно за счёт повышения социально-экономического и психоэмоционального компонентов на 20,5 и 37,6% соответственно. Произошло улучшение клинического состояния, оцениваемого по ШОКС, на 47,1%, а также повышение толерантности к физической нагрузке, по данным ТШХ, на 8,8%. В то же время размеры полостей сердца и показатели диастолической функции существенно не изменились. Схожая картина наблюдалась и в контрольной группе (табл. 3): при практически неизменных структурно-функциональных параметрах миокарда КЖ повысилось на 37,9% за счёт тех же компонентов (социально-экономический компонент повысился на 47,9%, психоэмоциональный — на 35,0%). Клиническое состояние и толерантность к физической нагрузке также улучшились на 30 и 3% соответственно.

При сравнении данных второго этапа обследования основной и контрольной групп пациентов достоверных различий в толщине стенок, размерах полостей сердца, показателях диастолы, а также в оценке клинического состояния и КЖ не получено. В основной группе была выявлена более выраженная прибавка в расстоянии, полученном по результатам ТШХ, при значении  $p = 0,075$ .

При разделении пациентов по гендерному признаку получены следующие данные: у мужчин в основной группе за период лечения улучшились следующие показатели: КДР 57,0 ± 7,9 против 54,8 ± 8,4 мм,  $p = 0,03$ ; ММ ЛЖ 293,0 ± 7,9 против 266,4 ± 71,6 мг,  $p = 0,07$ ; индекс ММ ЛЖ 141,8 ± 29,0 против 128,3 ± 31,2 мг/м<sup>2</sup>,  $p = 0,07$ . У мужчин в контрольной группе динамики не получено.

У женщин основной группы была выявлена положительная динамика в отношении следующих показателей: ТШХ 416,9 ± 65,5 против 454,1 ± 63,9 м,  $p < 0,05$ ; ПЖ 32,3 ± 2,4 против 31,3 ± 2,9 мм,  $p = 0,04$ ; МЖП 13,4 ± 0,01 против 13,1 ± 0,8 мм,  $p = 0,05$ ; суммарный балл КЖ по Миннесотскому опроснику 46,1 ± 19,1 против 37,9 ± 21,5,  $p = 0,05$ ; социально-экономический компонент КЖ 13,6 ± 6,3 против 10,3 ± 6,5,  $p = 0,004$ ; эмоциональный компонент КЖ 11,7 ± 5,8 против 7,3 ± 5,7,  $p = 0,002$ ; суммарный балл по ШОКС 3,8 ± 1,1 против 1,9 ± 0,1,  $p < 0,05$ . В контрольной группе у женщин получена положительная динамика в суммарном балле КЖ по Миннесотскому опроснику 46,0 ± 10,7 против 30,2 ± 12,9,  $p = 0,04$ ; социально-экономическом компоненте КЖ 11,4 ± 3,2 против 6,2 ± 2,4,  $p = 0,008$ ;

**Таблица 3.** Динамика показателей ЭхоКГ, КЖ, ШОКС, ТШХ в контрольной группе

Показатель	До лечения	После 12 недель лечения	P
ПП, мм (M ± m)	49,3 ± 4,3	48,1 ± 2,8	0,24
ПЖ, мм (M ± m)	31,9 ± 1,5	30,7 ± 2,1	0,16
ЛП, мм (M ± m)	53,7 ± 4,7	51,7 ± 5,1	0,20
ТМЖП, мм (M ± m)	13,4 ± 1,0	12,7 ± 1,3	0,05
ЗС, мм (M ± m)	11,9 ± 1,6	11,7 ± 1,5	0,69
КДР ЛЖ, мм (M ± m)	48,7 ± 6,4	49,1 ± 4,5	0,78
КСР ЛЖ, мм (M ± m)	31,2 ± 6,6	29,2 ± 5,6	0,15
Е, см/с (M ± m)	0,53 ± 0,17	0,61 ± 0,16	0,42
А, см/с (M ± m)	0,72 ± 0,15	0,76 ± 0,11	0,43
Е/А (M ± m)	0,71 ± 0,31	0,80 ± 0,16	0,88
ДТ, мс (M ± m)	252,1 ± 49,1	246,4 ± 17,5	0,79
IVRT, мс (M ± m)	142,9 ± 39,0	105,7 ± 26,2	0,07
ОТС, мм (M ± m)	0,53 ± 0,08	0,50 ± 0,06	0,30
ММ ЛЖ, г (M ± m)	248,9 ± 63,7	259,7 ± 54,8	0,38
Индекс ММ ЛЖ (M ± m)	134,7 ± 30,1	130,2 ± 28,3	0,44
КЖ (M ± m)	42,0 ± 12,3	26,1 ± 12,6	< 0,05
ФА (M ± m)	20,0 ± 7,3	13,4 ± 7,9	0,08
СЭ (M ± m)	11,7 ± 3,7	6,1 ± 2,0	< 0,05
ПЭ (M ± m)	10,3 ± 5,3	6,7 ± 4,2	< 0,05
ШОКС (M ± m)	3,0 ± 1,0	2,1 ± 0,7	< 0,05
ТШХ, м (M ± m)	393,5 ± 56,5	405,5 ± 62,0	< 0,05

эмоциональном компоненте КЖ  $12,2 \pm 5,1$  против  $7,8 \pm 4,4$ ,  $p = 0,02$  и суммарном балле по ШОКС  $3,4 \pm 0,5$  против  $2,4 \pm 0,5$ ,  $p = 0,03$ .

Полученные данные позволяют утверждать, что у мужчин основной группы положительный эффект от лечения проявился в первую очередь в виде снижения степени гипертрофии ЛЖ, тогда как у женщин — за счёт улучшения толерантности к физической нагрузке и повышения КЖ. У женщин контрольной группы, как и в основной, суммарный балл КЖ достоверно снизился.

В ходе выполнения корреляционного анализ в основной группе пациентов обнаружено наличие отрицательных связей средней силы между суточной дозой

амлодипина и размером полости ПЖ ( $R = -0,46$ ,  $p = 0,03$ ), а также показателями диастолической функции Е ( $R = -0,44$ ,  $p = 0,046$ ) и Е/А ( $R = -0,46$ ,  $p = 0,04$ ). Связей между суточной дозой периндоприла и морфофункциональными показателями у пациентов основной группы не выявлено.

Проведённый изолированный анализ в мужской и женской подгруппах показал наличие корреляционных связей между дозой периндоприла и ТШХ ( $R = 0,87$ ,  $p = 0,058$ ), ТЗС ( $R = 0,89$ ,  $p = 0,04$ ), индекс ММ ЛЖ ( $R = 0,87$ ,  $p = 0,058$ ) у мужчин и размером полости ПЖ ( $R = -0,59$ ,  $p = 0,04$ ) — у женщин; между дозой амлодипина и размером полости ПЖ ( $R = -0,51$ ,  $p = 0,04$ ), Е/А ( $R = -0,48$ ,  $p = 0,053$ ), ОТС ( $R = -0,49$ ,  $p = 0,05$ ) у женщин. В мужской подгруппе корреляционных связей с суточной дозой амлодипина не получено.

Таким образом, с увеличением суточной дозы амлодипина у пациентов с ХСН-СФВ уменьшался размер полости ПЖ и снижались скоростные показатели диастолы, в женской подгруппе в дополнение к этому уменьшалась ОТС. Увеличение суточной дозы периндоприла способствовало улучшению толерантности к физической нагрузке, уменьшению ТЗС и индекс ММ ЛЖ у мужчин и уменьшению размеров полости ПЖ у женщин.

## Выводы

Применение комбинации периндоприла и амлодипина у пациентов с ХСН-СФВ по эффективности не уступает стандартной терапии. Влияния данной комбинации на мужскую и женскую подгруппы различны: у мужчин преимущественно снижается степень гипертрофии ЛЖ, у женщин — улучшается КЖ и клиническое состояния ХСН. С повышением суточной дозы периндоприла повышается толерантность к физической нагрузке и уменьшается степень гипертрофии ЛЖ; увеличение суточной дозы амлодипина ведёт к снижению скоростных показателей диастолы.

Ⓐ

## Список литературы

1. Даниелян М.О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-летнего наблюдения) // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2001.
2. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН // Сердечная недостаточность. 2006. № 4. С. 164–171.
3. Шиллер Н., Осипов М. Клиническая эхокардиография. Москва, 1993. 347 с.
4. Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M. et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction // New England Journal of Medicine. 2006. Vol. 355. P. 251–259.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.