

**А.Г. Душина\*, Р.А. Либис**

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

## ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМБИНАЦИИ АНТАГОНИСТА КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ И БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРОВ К АНГИОТЕНЗИНУ II В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЁННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

### Резюме

Использование комбинации АКК и БРА II в лечении пациентов с ХСН-СФВ улучшает клиническое состояние, толерантность к физической нагрузке, КЖ. На фоне лечения отмечалось снижение степени гипертрофии ЛЖ. Изучаемая комбинация не влияла на ЧСС в течение суток и желудочковую эктопическую активность.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса, диастолическая дисфункция.

### Abstract

Use of combination of the antagonist of calcium channels and angiotensin II receptor blocker in patients with CHF-PEF improve a clinical state, tolerance to physical activity, quality of life. In the course of the treatment left ventricular hypertrophy decreased. This combination didn't influence on heart rate within a day and ventricular ectopic activity.

**Key words:** chronic heart failure with preserved ejection fraction, diastolic dysfunction.

АГ — артериальная гипертензия, АКК — антагонисты кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОТ — окружность талии, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСН-СФВ — ХСН с сохранённой ФВ, ДД — диастолическая дисфункция, 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, КДО — конечный диастолический объём, КСО — конечный систолический объём, Е — максимальная скорость раннего диастолического наполнения, А — 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, КЖ — качество жизни, ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой.

ХСН, несмотря на значительные успехи, достигнутые за последние десятилетия в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, продолжают относить к числу самых актуальных проблем здравоохранения, учитывая её распространённость и связанную с ней высокую смертность [5]. Значительную группу больных с ХСН составляют лица с ХСН-СФВ. По данным исследования ЭПОХА-О-ХСН, в Российской Федерации 56,8% пациентов при очевидной ХСН имеют ФВ ЛЖ > 50% [2].

Долгое время считалось, что пациенты с ХСН-СФВ, в отличие от пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, имеют более благоприятный прогноз. Однако данные

последних эпидемиологических исследований показывают, что кривые их выживаемости достоверно не расходятся [12]. К тому же в ряде клинических исследований (PEP-CHF, I-PRESERVE, SENIORS) было показано, что если при ХСН со сниженной ФВ проводимое лечение может улучшать прогноз, то в случае ХСН-СФВ этого не наблюдается [6, 8]. Всё это свидетельствует о недостаточной эффективности лечения данной категории больных.

Согласно существующим Национальным рекомендациям (Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН, 4-й пересмотр) лечение пациентов с ХСН-СФВ носит пред-

\* Контакты. E-mail: al.dushina@yandex.ru. Телефон: (353) 235-70-15

**Таблица 1.** Исходные клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование

Показатель	Исследуемая группа (n = 35)
Возраст (годы), M ± SD	60,9 ± 8,1
Пол (мужчины/женщины), n (%)	15 (43) / 20 (57)
Этиология ХСН, n (%):	
• АГ	19 (54,3)
• АГ + ИБС	16 (45,7)
Функциональный класс ХСН, n (%):	
• I	11 (31,4)
• II	19 (54,3)
• III	5 (14,3)
Степень АГ, n (%):	
• 1	1 (2,9)
• 2	9 (25,7)
• 3	25 (71,4)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	5 (14,3)
Сахарный диабет, n (%):	9 (25,7)
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> ), M ± SD	35,1 ± 5,5
ОТ (см), M ± SD	106,9 ± 15,3

положительный характер и направлено на коррекцию всех факторов и заболеваний, способствующих развитию диастолических расстройств, появлению и прогрессированию ХСН-СФВ. Препаратов для лечения ХСН-СФВ с эффективностью, доказанной в крупных рандомизированных клинических исследованиях, в настоящее время нет [4].

Считается, что в большинстве случаев в основе ХСН-СФВ лежит нарушение диастолической функции ЛЖ. С учётом этого идеальными для длительного лечения представляются средства, способные улучшать активное расслабление и растяжимость миокарда [9]. Наибольшие перспективы в отношении улучшения механических свойств миокарда связывают с препаратами, блокирующими активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), поскольку именно ангиотензину II и альдостерону принадлежит ключевая роль в образовании фиброзной ткани [4]. Их эффективность в предотвращении и регрессе фиброза показана в ряде исследований [7]. По степени положительного влияния на гипертрофию ЛЖ и выраженность фиброза БРА II не уступают ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента, а по способности устранять диастолические расстройства могут даже их превосходить [3]. АКК способны улучшать активное расслабление миокарда и увеличивать диастолическое наполнение желудочков.

Таким образом, применение комбинации БРА II и АКК, при доказанной диастолической дисфункции, является оправданным, но данных, позволяющих судить об эффективности комбинации у пациентов с ХСН-СФВ, недостаточно.

**Цель работы:** оценить эффективность и безопасность комбинированного приёма АКК (Амлодипин) и БРА II (Валсартан) у пациентов с ХСН-СФВ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 35 пациентов с ХСН-СФВ ЛЖ (ФВ > 50%), I–IIА стадий, I–III функциональных классов, которым в схему лечения была включена комбинация АКК (S(-) Амлодипин, средняя доза 2,5 мг/сут) и БРА II (Валсартан, средняя доза 160 мг/сут). Исходные клинико-демографические характеристики представлены в табл. 1.

Обязательными условиями при включении в исследование были: информированное согласие на участие, возраст 40–80 лет, наличие ХСН-СФВ, развившейся на фоне АГ или АГ в сочетании с ИБС. Критериями исключения из исследования были: гиперчувствительность к препаратам изучаемой комбинации; исходная артериальная гипотензия (АД < 100 мм рт. ст.); перенесённый инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия давностью менее 3-х месяцев; гемодинамически значимый врождённый или приобретённый порок сердца; гемодинамически значимые нарушения ритма; воспалительный процесс в сердце любого генеза (эндокардит, миокардит, перикардит); вторичная АГ (почечного, эндокринного, стрессового, лекарственного генеза и т.д.); тяжёлая лёгочная, почечная или печёночная патология с выраженным нарушением функции; любое состояние с предполагаемой продолжительностью жизни менее 3-х лет; беременность; кормление грудью; психические расстройства.

Диагноз ХСН-СФВ устанавливался на основе Национальных рекомендаций ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр, 2013). Верификация диагнозов ИБС, АГ происходила по общепринятым диагностическим критериям, рекомендованным экспертами ВНОК (2009).

С целью оценки эффективности и безопасности проводимого лечения обследование всех пациентов происходило при включении в исследование и через 12 недель. В течение 12 недель терапии 5 пациентов выбыли из исследования: у 2 пациентов потребовалась отмена приёма Амлодипина из-за развития побочных эффектов (один пациент отмечал появление болей в грудной клетке, не требующих дополнительного лечения, другой – отёки стоп и лодыжек); 3 пациентов отказались от дальнейшего участия в исследовании.

Обследование включало сбор жалоб и анамнеза, клинический осмотр, измерение массы тела, роста с последующим вычислением индекса массы тела, измерение ОТ. Выраженность клинических проявлений заболевания устанавливалась при общеклиническом

**Таблица 2.** Клиническая и структурная динамика на фоне лечения комбинацией АКК и БРА II у пациентов с ХСН-СФВ ( $M \pm SD, Me[LQ;UQ]$ )

Признак	Исходно	Через 12 недель лечения	Достоверность, $p$
ФВ, %	65,4 ± 7,2	64,4 ± 7,1	0,56
ПЖ, мм	31,1 ± 3,3	33,7 ± 3,0	0,30
ПП, мм	49,7 ± 5,3	51,1 ± 5,4	0,18
ЛП, мм	50,5 ± 7,5	53,0 ± 4,8	0,10
КДР, мм	52,1 ± 4,1	52,7 ± 4,4	0,49
КСР, мм	33,6 ± 4,9	33,9 ± 4,7	0,76
МЖП, мм	13,7 ± 1,5	13,0 ± 1,0	< 0,01
ЗС, мм	12,3 ± 1,3	11,8 ± 1,0	0,046
ОТС	0,50 ± 0,06	0,47 ± 0,05	0,02
ММ ЛЖ, г	295,0 ± 65,2	273,4 ± 51,7	0,03
Индекс ММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	151,3 ± 26,0	140,3 ± 19,3	0,03
Е, см/сек	0,53 ± 0,17	0,59 ± 0,31	0,71
А, см/сек	0,76 ± 0,19	0,75 ± 0,27	0,97
Е/А	0,74 ± 0,29	0,83 ± 0,45	0,59
IVRT, мс	115,1 ± 21,3	124,4 ± 49,7	0,86
DT, мс	234,2 ± 56,5	227,4 ± 64,9	0,87
ШОКС, балл	4,0 [3,0; 4,0]	2,0 [1,0; 3,0]	< 0,01
КЖ, балл	40,0 [18,0; 58,0]	30,5 [17,0; 48,0]	< 0,01
ФА, балл	22,0 [7,0; 30,0]	14,0 [6,0; 22,0]	0,02
СЭ, балл	12,0 [6,0; 17,0]	8,5 [4,0; 13,0]	0,03
ПЭ, балл	8,0 [3,0; 14,0]	7,0 [2,0; 11,0]	0,13
ТШХ, м	401,0 ± 86,9	446,6 ± 101,3	< 0,01
Лестничные пробы, Вт	73,0 [45,0; 108,0]	89,0 [56,0; 117,0]	0,1
NT-proBNP, пг/мл	109,0 [12,0; 354,0]	36,0 [0,0; 249,5]	0,35

обследовании с оценкой по шкале ШОКС (R. Cody, 1993 в модификации В.Ю. Мареева, 2000). Для определения толерантности к физической нагрузке выполнялся ТШХ, а также проводилась оценка мощности выполняемой физической нагрузки при проведении лестничных проб по результатам суточного мониторинга ЭКГ. КЖ оценивалось с помощью Миннесотского опросника КЖ при сердечной недостаточности (MLHFQ).

Для оценки структурно-функционального состояния миокарда использовалось стандартное эхокардиографическое исследование в соответствии со стандартным протоколом. Всем пациентам регистрировалась электрокардиограмма (ЭКГ) в 12-ти стандартных отведениях с последующим расчётом ЭКГ-признаков гипертрофии: признака Соколова-Лайона, Корнельского произведения и Корнельско-

го вольтажного индекса. Уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови определялся с помощью иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка данных, полученных в результате исследования, проводилась с помощью компьютерной программы Statistica 6.1. Для сравнения количественных, нормально распределённых признаков, имеющих равенство дисперсий, использовались параметрические методы (t-критерий для зависимых и независимых выборок). В остальных случаях для оценки достоверности различия данных использовались непараметрические методы (критерий Вилкоксона в зависимых группах, критерий Манна-Уитни в независимых группах). Для исследования взаимосвязи между показателями использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая исходные клинико-демографические характеристики пациентов, представленные в *табл. 1*, можно сказать, что наиболее часто ХСН-СФВ страдают женщины, а также лица с сопутствующим сахарным диабетом и (или) абдоминальным ожирением, что согласуется с имеющимися литературным данным [11].

Ведущей жалобой до начала лечения у 97% пациентов была одышка при физической нагрузке, у 3% — в покое. Реже отмечалась пастозность стоп и голеней (58,8%), отёки (29,4%), гепатомегалия (20,6%), хрипы в лёгких (17,6%). После 12 недель лечения уменьшение одышки отмечали 74,1% пациентов, у 25,9% наблюдалась пастозность стоп и голеней, у 7,4% — отёки, у 11,1% — хрипы в лёгких.

Исходно, по данным эхокардиографического исследования, все пациенты имели нерестриктивные нарушения диастолической функции: 77,4% — по гипертрофическому типу, 22,6% — по псевдонормальному. Значимых различий в клиническом состоянии, КЖ, структурно-функциональных показателях сердца между группами не было. Отмечалась тенденция к лучшей переносимости физической нагрузки по результатам ТШХ у пациентов с псевдонормальным типом ДД в сравнении с гипертрофическим: 446,2 ± 76,4 против 384,2 ± 76,4 м ( $p = 0,087$ ) соответственно. Уровень NT-proBNP снижался по мере ухудшения диастолической функции: его медиана составила у пациентов с гипертрофическим типом 183,0 пг/мл, с псевдонормальным — 12,0 пг/мл при  $p = 0,02$ . После 12 недель лечения соотношение типов ДД существенным образом не изменилось и было 73,1 и 26,9% для гипертрофического и псевдонормального типа ДД соответственно.

**Таблица 3.** Гендерные различия клинической и структурной динамики при лечении комбинацией АКК и БРА II ( $M \pm SD, Me[LQ;UQ]$ )

Признак	Исходно		Через 12 недель лечения		Достоверность, $p$	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
ОТ, см	114,0 ± 16,9	100,8 ± 12,2*	112,8 ± 16,8	95,8 ± 24,5**	0,15	0,22
ФВ, %	62,0 ± 6,8	67,7 ± 6,8*	63,5 ± 8,3	65,1 ± 6,4	0,62	0,16
ПЖ, мм	32,3 ± 3,0	30,3 ± 3,3	33,8 ± 2,2	30,3 ± 2,5**	0,02	0,94
ПП, мм	51,0 ± 5,9	48,8 ± 4,7	54,2 ± 5,6	48,9 ± 3,0**	0,16	0,83
ЛП, мм	51,7 ± 8,5	49,7 ± 6,8	54,5 ± 6,2	52,1 ± 3,3	0,22	0,27
КДР, мм	54,4 ± 3,4	50,6 ± 4,0*	55,0 ± 4,2	51,1 ± 4,0**	0,59	0,67
КСР, мм	36,6 ± 4,5	31,5 ± 4,0*	35,9 ± 5,6	32,4 ± 3,6**	0,62	0,38
МЖП, мм	14,8 ± 1,8	13,1 ± 0,7*	13,6 ± 1,1	12,6 ± 0,72	0,03	0,06
ЗС, мм	13,1 ± 1,5	11,9 ± 0,9*	12,2 ± 1,3	11,5 ± 0,6	0,08	0,27
КДО, мл	150,3 ± 24,0	125,3 ± 23,8*	148,5 ± 25,7	125,2 ± 22,0**	0,55	0,67
КСО, мл	61,2 ± 16,7	42,6 ± 15,2*	55,9 ± 19,7	43,1 ± 11,2**	0,66	0,41
ОТС	0,48 ± 0,008	0,49 ± 0,05	0,47 ± 0,06	0,48 ± 0,04	0,06	0,15
ММ ЛЖ, г	347,2 ± 59,0	262,9 ± 44,1*	308,6 ± 50,4	249,2 ± 37,5**	0,05	0,18
Индекс ММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	164,7 ± 22,6	143,7 ± 25,5*	148,0 ± 19,8	135,0 ± 17,6	0,05	0,18
Е, см/сек	0,46 ± 0,13	0,54 ± 0,16	0,66 ± 0,48	0,54 ± 0,18	0,35	0,92
А, см/сек	0,74 ± 0,19	0,77 ± 0,20	0,78 ± 0,41	0,74 ± 0,16	0,50	0,71
Е/А	0,67 ± 0,26	0,73 ± 0,27	0,94 ± 0,67	0,77 ± 0,28	0,40	0,86
IVRT, мс	124,0 ± 24,8	115,9 ± 17,0	107,0 ± 24,1	134,1 ± 57,9	0,35	0,41
DT, мс	226,6 ± 77,4	238,0 ± 45,2	206,7 ± 65,2	239,1 ± 63,7	0,74	0,60
ШОКС, балл	4,0 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 4,0]	2,0 [2,0; 4,0]	2,0 [1,0; 2,0]	< 0,01	< 0,01
КЖ, балл	23,0 [8,0; 58,0]	54,0 [35,0; 57,0]	48,0 [14,0; 50,0]	35,5 [28,5; 53,0]	0,21	0,03
ФА, балл	10,0 [2,0; 33,0]	26,0 [19,0; 28,0]	7,0 [2,0; 28,0]	15,0 [13,5; 24,0]	0,17	0,04
СЭ, балл	9,0 [3,0; 16,0]	12,0 [9,0; 17,0]	7,0 [2,0; 13,0]	9,0 [6,5; 15,0]	0,26	0,04
ПЭ, балл	3,0 [1,0; 9,0]	10,0* [5,0; 16,0]	4,0 [0,0; 10,0]	8,5 [6,0; 12,0]	0,74	0,03
ТШХ, м	418,9 ± 101,2	389,9 ± 78,1	472,7 ± 116,4	430,3 ± 90,7	< 0,01	< 0,01
Лестничные пробы, Вт	91,0 [81,0; 118,0]	53,0* [34,0; 71,0]	119,0 [95,0; 155,0]	76,0** [46,0; 99,0]	0,47	0,07

Примечание: \* —  $p < 0,05$  по сравнению с мужчинами до начала лечения; \*\* —  $p < 0,05$  по сравнению с мужчинами после 12 недель лечения.

При включении в исследование ремоделирование ЛЖ по типу концентрической гипертрофии наблюдалось у 90,6% пациентов, по типу эксцентрической гипертрофии — у 6,3%, концентрическое ремоделирование отмечалось у 3,1%. Через 12 недель лечения изучаемой комбинацией их соотношение составило 59,3, 29,6, 11,1% соответственно.

В ходе исследования нами оценивалась динамика клинического состояния пациентов, КЖ, толерантность к физической нагрузке, структурно-функциональные показатели миокарда (табл. 2). При анализе данных, приведённых в табл. 2, установлено, что через 12 недель после включения в схему лечения комбинации АКК и БРА II достоверно улучшалось клиническое состояние пациентов по результатам ШОКС, их толерантность к физиче-

ской нагрузке, КЖ за счёт физического и социально-экономического компонентов, происходило уменьшение степени гипертрофии.

При оценке эффективности лечения у мужчин и женщин выявлен ряд гендерных особенностей. Из табл. 3 видно, что на фоне лечения изучаемой комбинацией и у мужчин, и у женщин происходило улучшение клинического состояния и повышение толерантности к физической нагрузке по результатам ТШХ. Лестничные пробы выявили лишь тенденцию к улучшению переносимости физической нагрузки. У мужчин в ходе лечения достоверно уменьшалась толщина МЖП, ММ ЛЖ и индекс ММ ЛЖ, что свидетельствует об уменьшении степени гипертрофии. У женщин при тенденции к их уменьшению, данные изменения были не достоверны.

**Таблица 4.** Коэффициенты корреляции ОТ и структурно-функциональных показателей миокарда

Показатель	Коэффициент корреляции	Достоверность, $\rho$
<b>ФВ</b>	-0,52	< 0,01
<b>ПЖ</b>	0,55	< 0,01
<b>ПП</b>	0,46	< 0,01
<b>ЛП</b>	0,58	< 0,01
<b>КДР</b>	0,38	0,03
<b>КСР</b>	0,48	< 0,01
<b>МЖП</b>	0,64	< 0,01
<b>ЗС</b>	0,51	< 0,01
<b>IVRT</b>	0,46	0,02
<b>ММ ЛЖ</b>	0,64	< 0,01

Размеры ЛЖ (КДР, КСР), ММ ЛЖ, индекс ММ ЛЖ до и после 12 недель лечения были достоверно больше у мужчин, чем у женщин, что также подтверждают литературные данные [8]. Толщина МЖП, ЗС до начала лечения была достоверно выше у мужчин, после — различия между мужчинами и женщинами не отмечались, что, вероятно, связано с более значительным регрессом гипертрофии у мужчин.

Суммарные баллы, характеризующие КЖ в целом и отдельные его компоненты, полученные по Миннесотскому опроснику, у мужчин были ниже, чем у женщин, что соответствовало более высокому КЖ на фоне имеющейся сердечно-сосудистой патологии. Однако данные различия не были достоверны и требуют дальнейшего наблюдения.

Обращает на себя внимание тот факт, что на фоне лечения изучаемой комбинацией у женщин КЖ достоверно улучшалось за счёт всех его компонентов, в то время как у мужчин его изменения не были значимыми.

При проведении корреляционного анализа установлено, что на КЖ оказывали влияние клинический статус, определяемый по ШОКС, и толерантность к физической нагрузке.

Так, получена прямая связь средней силы между КЖ и состоянием по ШОКС ( $r = 0,40$ ;  $\rho = 0,02$ ), обратная связь средней силы между КЖ и результатами ТШХ и лестничных проб ( $r = -0,52$ ;  $\rho = 0,002$  и  $r = -0,52$ ;  $\rho = 0,009$  соответственно). Данный вид связи получен не только между общим суммарным баллом, характеризующим КЖ в целом, но и баллами, характеризующими физический и социально-экономический статус пациента. Достоверного влияния на психоэмоциональное состояние пациента не установлено.

Скоростные показатели диастолы также влияли на КЖ: общий суммарный балл, полученный по Миннесотскому опроснику, достоверно коррелировал со

скоростью позднего диастолического наполнения в систолу предсердий ( $r = -0,42$ ;  $\rho = 0,03$ ) и с соотношением скоростей раннего и позднего наполнения ( $r = 0,45$ ;  $\rho = 0,02$ ).

Субстратом для развития ХСН-СФВ у пациентов была АГ и АГ в сочетании с ИБС. Динамика показателей, позволяющих судить об эффективности проводимого лечения, у данных групп пациентов отличалась. У пациентов, имеющих в анамнезе только АГ, достоверно улучшалось КЖ, в то время как у пациентов с АГ и ИБС значимым было уменьшение массы миокарда (по величине ММ ЛЖ, индекс ММ ЛЖ), толщины МЖП, ЗС и ОТС. Улучшение клинического состояния, толерантности к физической нагрузке происходило в обеих группах.

Абдоминальное ожирение наблюдалось у 94,2% пациентов, что само по себе служило неблагоприятным прогностическим фактором. При корреляционном анализе выявлена связь между ОТ и результатами ТШХ ( $r = -0,39$ ;  $\rho = 0,03$ ), а также ОТ и рядом структурно-функциональных показателей сердца, которые представлены в *табл. 4*.

Прямая корреляционная связь средней силы получена между IVRT и ПЖ ( $r = 0,50$ ,  $\rho = 0,007$ ), IVRT и ЛП ( $r = 0,39$ ,  $\rho = 0,04$ ), IVRT и МЖП ( $r = 0,50$ ,  $\rho < 0,01$ ), IVRT и ОТС ( $r = 0,41$ ,  $\rho = 0,03$ ). Также при проведении корреляционного анализа получена прямая связь между IVRT и ЭКГ-признаками ГЛЖ, в частности с Корнельским произведением ( $r = 0,52$ ,  $\rho = 0,04$ ) и Корнельским вольтажным индексом ( $r = 0,58$ ,  $\rho < 0,01$ ). Среди скоростных показателей диастолической функции корреляционная связь установлена между Е/А и ПЖ ( $r = -0,38$ ,  $\rho = 0,04$ ), Е/А и индексом ММ ЛЖ ( $r = -0,39$ ,  $\rho = 0,046$ ).

С увеличением возраста выявлена тенденция к ухудшению скоростных показателей: увеличению пика А ( $r = 0,32$ ,  $\rho = 0,09$ ), уменьшению соотношения Е/А ( $r = -0,33$ ,  $\rho = 0,09$ ), что во многом объясняет рост распространённости ХСН-СФВ с возраста [13].

Измерение уровня NT-proBNP продолжает занимать важное место в диагностике сердечной недостаточности, однако его уровень непостоянен и подвержен влиянию ряда факторов, что ограничивает возможности его применения. В нашем исследовании также выявлена его достоверная связь с некоторыми из них.

Как видно из *табл. 5*, уровень NT-proBNP увеличивался с возрастом, по мере нарастания массы миокарда, а также зависел от времени изоволюмического расслабления. С целью оценки зависимости между факторами проводился множественный регрессионный анализ. Зависимой переменной был уровень NT-proBNP, независимыми — возраст, IVRT, индекс ММ ЛЖ, Корнельское произведение и Корнельский



**Таблица 5.** Коэффициенты корреляции уровня NT-proBNP с возрастом и показателями состояния миокарда

Показатель	Коэффициент корреляции	Достоверность, р
Возраст	0,54	< 0,01
Индекс ММЛЖ	0,42	0,02
IVRT	0,52	0,01
Корнельское произведение	0,49	0,01
Корнельский вольтажный индекс	0,53	< 0,01

вольтажный индекс. Независимо от других факторов на уровень NT-proBNP оказывало влияние только IVRT ( $\beta = 0,47$ ,  $\rho = 0,02$ ).

В ходе исследования проводился также контроль ЧСС, наджелудочковой и желудочковой эктопической активности. Средняя ЧСС днём до начала лечения составила  $76,5 \pm 9,4$  в минуту, после —  $75,7 \pm 8,2$  в минуту ( $\rho = 0,3$ ), ночью —  $63,6 \pm 9,1$  и  $62,3 \pm 8,5$  в минуту ( $\rho = 0,74$ ) соответственно. При оценке циркадной динамики ЧСС также не было выявлено значительных различий: циркадный индекс до и после 12 недель лечения составил  $122,0 \pm 9,9$  и  $122,2 \pm 8,7\%$  ( $\rho = 0,75$ ) соответственно. Значимых изменений в количестве желудочковых и наджелудочковых экстрасистол в ходе лечения не было. Обращает на себя внимание факт, что до начала лечения только у 2 пациентов были зафиксированы единичные пароксизмы мерцания предсердий неустойчивой формы, после — у 7, и их частота составила от 1 до 4 в сутки ( $\rho = 0,051$ ).

## Выводы

Использование комбинации АКК и БРА II в лечении пациентов с ХСН-СФВ улучшает их клиническое состояние, толерантность к физической нагрузке, КЖ.

Отмечено достоверное снижение степени гипертрофии ЛЖ на фоне лечения, достоверной разницы между показателями диастолической функции до и после получено не было. Установлена связь скоростных показателей диастолической функции с индексом массы миокарда ЛЖ, возрастом, а также IVRT с размерами полостей сердца (ПЖ, ЛП), толщиной МЖП, ОТС и степенью гипертрофии по данным ЭКГ.

Изучаемая комбинация не влияла на ЧСС в течение суток и желудочковую эктопическую активность. Увеличение числа регистрируемых пароксизмов фибрилляции предсердий на фоне лечения требует дальнейшего изучения.

## Список литературы

1. Драпкина О.М., Ашихмин Я.И. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: патофизиология, диагностика, стратегия лечения // Кардиология. 2009. № 9. С. 90–95.
2. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных ХСН в зависимости от величины фракции выброса по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН: снова о проблеме ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка // Сердечная недостаточность. 2006. № 4. С. 164–171.
3. Мареев В.Ю., Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н. Влияние ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов к ангиотензину-II на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с относительно сохранной систолической функцией левого желудочка: результаты исследования «Периндоприл, ИРбесартан и Амлодипин у больных с ХСН и сохраненной систолической функцией левого желудочка (ПИРАНЬя)» // Сердечная недостаточность. 2005. № 1. С. 4–14.
4. Свирида О.Н., Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т. Патогенетический подход к терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией левого желудочка // Кардиологический вестник. 2011. № 1. С. 33–39.
5. Шарошина И.А., Сидоренко Б.А., Конев Ю.В., Романова Н.Е., Иванова Н.А., Преображенский Д.В. Течение, прогноз и медикаментозная терапия хронической сердечной недостаточности у больных с нормальной систолической функцией левого // Российский кардиологический журнал. 2003. № 6. С. 89–95.
6. Cleland J.G., Tendera M., Adamus J. et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study // European Heart Journal. 2006. Vol. 19. P. 2338–2345.
7. Cuocolo A., Storto G., Izzo R. et al. Effects of valsartan on left ventricular diastolic function in patients with mild or moderate essential hypertension: comparison with enalapril // Journal of Hypertension. 1999. Vol. 17. P. 1759–1766.
8. Ghio S., Magrini G., Serio A. et al. Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy // European Heart Journal. 2006. Vol. 5. P. 562–568.
9. Ha J.-W., Oh J.K. Therapeutic strategies for diastolic dysfunction: a clinical perspective // Cardiovascular Ultrasound. 2009. Vol. 17. P. 86–95.
10. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification // European Journal of Echocardiography. 2006. Vol. 2. P. 79–108.
11. Lenzen W., Reimer W., Bolrsma E. et al. Differens between patients with preserved and a depressed left ventricular function: a report from the Euro Heart Failure Survey // European Heart Journal. 2004. Vol. 14. P. 1214–1220.
12. 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. 3. P. 251–259.
13. Pernenkil R., Vincon J., Shan A. et al. Course and prognosis in patients > 70 years of age with congestive heart failure and normal vs abnormal left ventricular ejection fraction // American Journal of Cardiology. 1997. Vol. 79. P. 216–219.

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

