

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Миллер О.Н., Скурихина О.Н., Гусятникова Т.А., Субраков Г.Е.
Новосибирский государственный медицинский университет

Резюме

Исследование посвящено оценке сроков и динамики объема и индекса объема левого предсердия после купирования пароксизмальной или персистирующей форм фибрилляции на фоне применения липофильного (34 пациента) и гидрофильного (38 пациентов) иАПФ, включенных в «традиционную» антигипертензивную терапию.

После восстановления синусового ритма у 95,8% пациентов имеет место нарушение механической функции этого отдела сердца и «стандартная» антигипертензивная терапия, включающая либо липофильный, либо гидрофильный иАПФ, приводит к улучшению механической функции левого предсердия, к ремоделированию камер сердца у 82,1% пациентов. Гидрофильный иАПФ лизиноприл (Даприл) не уступает липофильному — эналаприлу, а по срокам и динамике восстановления механической функции левого предсердия превосходит последний.

Даприл продемонстрировал высокую и равную эналаприлу эффективность и практически отсутствие побочных реакций (0% против 14% соответственно), что увеличивает приверженность пациента к постоянной медикаментозной терапии основного заболевания.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, объем и индекс объема левого предсердия, ингибиторы АПФ.

По данной медицинской статистики, в России имеет место колоссальная гипердиагностика ИБС у больных с фибрилляцией предсердий (ФП). В исследовании ALFA, проведенном в 1999 году во Франции, основными заболеваниями, являющимися причиной ФП, были: артериальная гипертензия — у 39% пациентов, хроническая сердечная недостаточность — у 30%, ИБС — только у 17%, ревматический порок сердца — у 15%, гипертиреоз — у 3% больных, а при пароксизмальной ФП наличие «изолированного» варианта диагностировано у 50% обследованных, причем средний возраст больных составил 69 лет [7]. Если представить, у какого количества больных был бы установлен диагноз ИБС при подобном исследовании в России, то, несомненно, цифра была бы около 100%, в том числе, даже у больных с артериальной гипертензией.

К сожалению, многие кардиологи считают, что если у больного артериальной гипертензией имеется ФП, то причиной является ИБС. В этом плане представляют интерес данные коронароангиографических исследований Haddah A. et al. (1978), которые выявили наличие ФП только у одного из 496 больных с коронарной болезнью сердца, что составило 0,2%.

Таким образом, в настоящее время этиологические причины возникновения ФП претерпели значительные изменения, т. к. среди больных с ФП значительно уменьшилась доля пациентов с ревматическими пороками сердца и увеличилась доля больных, прежде всего, артериальной гипертензией (АГ) [1,10].

Сегодня ни у кого не вызывает сомнения, что перегрузка давлением и объемом предсердных камер с по-

следующей их дилатацией является основной причиной возникновения ФП. Но до сих пор нет ясности в вопросе о взаимосвязи нарушений гемодинамики, сократительной способности и электрофизиологии миокарда с механизмом возникновения и поддержания ФП у больных с приобретенной патологией сердца.

Дилатация левого предсердия может быть как следствием, так и причиной ФП. При структурных изменениях левого желудочка, которые осложняются его систолической и диастолической дисфункцией, сопровождающейся повышением давления в левом предсердии, дилатация такового, вероятнее всего, является фактором, предрасполагающим к развитию этого нарушения сердечного ритма [6, 11].

С другой стороны, ФП сама по себе вызывает дилатацию левого предсердия [2, 4, 8], а повышение внутрисердечного давления приводит к нарушениям электрических процессов в миокарде отдельных камер, испытывающих наиболее высокую нагрузку давлением и объемом, и может являться первопричиной нарушения электрофизиологии миокарда этих отделов и инициировать процесс возникновения нарушений ритма сердца [3, 5, 6, 9]. Однако надо учитывать то, что электрические процессы в миокарде начинаются несколько раньше, чем механические, и экспериментальные работы последних лет подтвердили данное заключение.

Клинические испытания по использованию антигипертензивных препаратов различных классов, в том числе иАПФ, проводятся уже почти 30 лет и, несомненно, имеется большая доказательная база эффективности у пациентов с артериальной гипертензией и

Таблица 1

Характеристика больных и данные о применении исследуемых препаратов

Характеристика	Группа лизиноприла (n=38)	Группа эналаприла (n=34)	Значение p**
Возраст, годы*	54,1±2,7	54,7±3,5	0,02
Индекс массы тела, кг/м ²	29,1±3,8	29,5±4,6	0,15
I степень АГ (n=18) Уровень АД, мм рт.ст.: систолического диастолического	152,5±4,3 94,4±3,8	154,1±5,9 96,7±3,6	0,73 0,56
II степень (n=31) Уровень АД, мм рт.ст.: систолического диастолического	171,8±5,2 102,3±5,9	173,2±4,6 106,4±2,8	0,66 0,52
III степень (n=23) Уровень АД, мм рт.ст.: систолического диастолического	196,5±12,5 114,1±5,6	197,8±9,5 116,5±7,4	0,71 0,48
ХСН I ФК (NYHA)	12 (31,6 %)	11 (32,4 %)	0,78
ХСН II ФК (NYHA)	21 (55,3 %)	16 (47,1 %)	0,68
ХСН III ФК (NYHA)	5 (13,1 %)	7 (20,5 %)	0,45
Наличие в анамнезе сахарного диабета, число больных в %	8 (21,1 %)	6 (17,6 %)	0,43
Данные о применении препаратов: достижение полной желаемой дозы, число больных (%)	33 (87,6 %)	29 (86,4%)	0,01
применяемая доза, мг	10,2 (2,0)	18,4 (3,6)	-
прекращение приема, число больных (%)	0 (0 %)	5 (14,7 %)	0,04
Применение сопутствующей терапии, число больных (%):			
статины	5 (13,2 %)	4 (11,8 %)	0,52
диуретики	36 (94,7 %)	30 (88,2 %)	0,61
β-блокаторы	17 (44,7 %)	12 (35,3 %)	0,68
блокаторы рецепторов ангиотензина II	0 (0 %) 13	5 (14,7 %)	-
антагонисты кальция	(34,2 %)	9 (26,5 %)	0,56

хронической сердечной недостаточностью. Показано, что подавление активности РААС и САС у данной категории больных с систолической дисфункцией ЛЖ или с бессимптомной дисфункцией ЛЖ, приводит к увеличению выживаемости и снижению частоты развития неблагоприятных исходов. Однако только в некоторых работах оценивалась динамика показателей функции предсердий у больных АГ и наличием пароксизмальной или персистирующей форм фибрилляции на фоне проводимой терапии [1].

Целью исследования явилась оценка динамики объема и индекса объема левого предсердия после купирования пароксизмальной или персистирующей форм фибрилляции на фоне применения липофильного и гидрофильного иАПФ, включенных в «традиционную» антигипертензивную терапию.

Материал и методы

В исследование включено 72 пациента (средний возраст — 54,2±3,7 года), из них 27 мужчин и 45 женщин с артериальной гипертонией различной степени и наличием документированных пароксизмальной и персистирующей форм ФП. Критериями исключения

были пациенты с клапанными пороками сердца, болезнями легких, заболеваниями щитовидной железы, ИБС, любой патологией желудочно-кишечного тракта, кардиомиопатиями и миокардиодистрофиями. Больных распределили на две группы: 1-ю составили 38 пациентов, которым после купирования ФП был назначен лизиноприл (Даприл); во 2-ю группу вошли 34 пациента, которым был назначен эналаприл. Используемые иАПФ добавляли к стандартной терапии АГ (тиазидоподобные диуретики, бета-блокаторы, при необходимости — антагонисты кальция и статины в соответствии с клиническими рекомендациями). С целью сохранения синусового ритма 45 пациентам (62,5%) назначали пропанорм в суточной дозе 450 мг и 27 больным (37,5%) — амиодарон (поддерживающая доза — 200 мг/сут). Исходные характеристики больных, данные о применении исследуемых препаратов и сопутствующей терапии представлены в табл. 1.

Всем больным проводилось детальное ЭхоКГ и доплер — ЭхоКГ исследование. Основным показателем, на который было обращено наше внимание — это динамика объема, индекса объема левого предсердия и сроки таковых на фоне применения липофильного иАПФ —

Таблица 2

Функциональные показатели ЭхоКГ после восстановления синусового ритма в зависимости от наличия диастолической или систоло-диастолической дисфункции левого желудочка

Показатель	Группа лизиноприла (n=38)		Группа эналаприла (n=34)	
	ДД ЛЖ ФВ>45%, Е/А<1,0 (n=29)	СД ЛЖ ФВ<45%, Е/А<1,0 (n=9)	ДД ЛЖ ФВ>45%, Е/А<1,0 (n=27)	СД ЛЖ ФВ<45%, Е/А<1,0 (n=7)
ФВ ЛЖ, %	53,2±0,3	35,4±0,2	52,8±0,2	37,1±0,2
Е/А	0,87±0,04	0,74±0,02	0,88±0,03	0,75±0,03
ММЛЖ, г	187,4±9,7	156,2±5,7	186,6±8,5	155,4±4,1
ИММЛЖ, г/м ²	145,1±3,5	127,4±4,3	144,3±2,9	131,2±3,7
Объем ЛП, см ³	42,3±1,3	44,4±2,4	43,7±2,2	43,6±3,1
Индекс объема ЛП, см ³ /м ²	20,5±2,2	22,3±3,2	20,8±2,7	22,1±2,4
ФПН, %	26,4±1,6	25,2±2,6	27,5±2,4	25,3±2,1

Сокращения: ДД ЛЖ – диастолическая дисфункция ЛЖ, СД ЛЖ – систолическая дисфункция ЛЖ, ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ, ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ, ФПН – фракция предсердного наполнения.

эналаприла и гидрофильного – лизиноприла (Даприла). ЭхоКГ проводилась сразу после восстановления синусового ритма, через 2 недели и через 1 месяц при условии сохранения синусового ритма.

Анализ данных проводили исходя из допущения, что все больные получали назначенное лечение. Исходные показатели представлены в виде средней и стандартного отклонения, либо в виде процентов, а различия между ними определялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа или χ^2 . Парное сравнение изменений связанных показателей исследуемых препаратов проводили с помощью логрангового теста. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Все виды статистического анализа проводили с помощью пакета программ SAS версия 8.2 (SAS Institute, Inc, Cary, NC).

Результаты и обсуждение

Между группами не было существенных различий в основных исходных характеристиках больных (табл. 1). Количественные показатели ЭхоКГ зависели от уровня повышения АД, то есть от степени АГ, и в обеих группах не имели статистически достоверных различий (табл. 2). Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) была представлена, в основном, концентрической формой – 55 (76,4%) случаев, и в относительно равном количестве случаев была выявлена эксцентрическая форма – 9 (12,5%) и асимметричная форма – 8 (11,1%). Частота встречаемости различных функциональных классов ХСН зависела от степени АГ, т. е. чем выше степень АГ, тем чаще у пациентов выявлялись наиболее тяжелые клинические варианты ХСН (табл. 1).

Из 72 наблюдаемых пациентов у 16 (22,2%) имела место систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ ниже 45%). Диастолическая дисфункция ЛЖ выявлена у всех пациентов, и определялась как I тип этого патологического состояния.

В настоящее время имеются данные о различном вкладе систолической и диастолической дисфункции

ЛЖ у больных АГ и нарушениях сердечного ритма. При этом нарушению диастолического наполнения сердца отводится не меньшая, а, может быть, даже главная роль, нежели систолическим расстройствам. Встречаемость диастолической дисфункции у больных с АГ согласуется с данными, представленными в рекомендациях ЕОК, подчеркивающих роль диастолических нарушений у пациентов с АГ и гипертрофией ЛЖ, приводящих к возникновению ХСН, расширению левого предсердия и способствующих запуску нарушений сердечного ритма.

В ряде работ показано, что при артериальной гипертензии развитие ФП возможно лишь у больных гипертрофией ЛЖ, когда нарушается его наполнение в диастолу и повышается давление в левом предсердии [11]. Связь развития ФП с гипертрофией ЛЖ и сопутствующей ей диастолической дисфункцией подтверждается результатами электро-и эхокардиографических исследований [2].

В нашем исследовании гипертрофия миокарда ЛЖ имела место у 97,2% пациентов, что выражалось в увеличении ММЛЖ и индекса ММЛЖ и приводило к повышению конечного диастолического давления, усилению степени митральной регургитации, нарастанию давления в левом предсердии и, в конечном итоге, к дилатации этого отдела сердца.

Объем ЛП у больных с ФП в среднем был равен 44,3±9,2 см³, индекс объема равнялся 22,5±6,2 см³/м². Средний показатель по группе больных превышал средний показатель нормы более чем на 98,7%, а индекс объема – более чем на 75,8%. Таким образом, у всех пациентов имела место дилатация ЛП, что согласуется с данными Manyari D.E. et.al. (1990), показавшими, что уменьшение податливости стенок желудочков приводит к увеличению предсердий и что, как оказалось, предрасполагает к возникновению ФП.

Через две недели синусовый ритм сохранялся у всех больных, и проведенное ЭхоКГ исследование показало, что основные параметры систолической и диасто-

Таблица 3

Динамика морфофункциональных показателей ЭхоКГ в период наблюдения

Показатель	Группа лизиноприла (n=37)		Группа эналаприла (n=29)	
	Исходно	Через 1 мес	Исходно	Через 1 мес
ФВ, %	47,2±2,9	51,4±2,1	48,3±2,3	50,8±2,4
Е/А	0,89±0,03	1,02±0,04*	0,88±0,01	1,05±0,02*
КДР ЛЖ, мм	54,2±2,7	53,4±2,1	53,3±2,4	52,2±2,3
КСР ЛЖ, мм	37,2±2,4	36,3±2,3	37,4±3,1	36,3±2,6
Объем ЛП, см ³	44,1±2,2	36,2±2,7*	43,5±1,8	37,3±2,5*
Индекс объема ЛП, см ³ /м ²	21,4±3,3	19,4±1,7*	21,2±2,3	19,2±2,1*
ФПН, %	25,1±2,6	34,1±4,2*	25,3±3,4	31,3±3,2*

Примечание: * – $p < 0,05$.

лической функции ЛЖ не претерпевали каких-либо достоверно значимых изменений, хотя клинически произошло улучшение течения основного заболевания (тенденция к нормализации АД) и уменьшение проявлений ХСН внутри каждого функционального класса: у 17 (44,7%) пациентов в группе лизиноприла и у 15 (44,1%) – в группе эналаприла.

Что касается объема и индекса объема ЛП, то у 23 больных группы эналаприла (67,4%) объем ЛП уменьшился на 8,7% ($p > 0,05$), индекс объема – на 10,4% ($p > 0,05$), ФПН увеличилась и составила 29,6% ($p < 0,05$). У 29 больных на фоне приема лизиноприла (76,3%) объем ЛП уменьшился на 12,1% ($p < 0,05$), индекс объема – на 17,3% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными показателями, а ФПН составила 30,1% ($p < 0,05$).

Таким образом, через 2 недели терапии в обеих группах отмечена тенденция к ре-ремоделированию полости левого предсердия, однако в группе лизиноприла (Даприла) эти изменения носили достоверный характер.

Через 1 месяц синусовый ритм сохранялся у 71 пациента, что составило 98,6%, у одного вновь возник пароксизм фибрилляции предсердий, и этот пациент был исключен из исследования. Также из исследования выбыли еще 5 пациентов (14,7%), у которых на фоне приема эналаприла появился сухой непродуктивный кашель, что расценено нами как побочное действие препарата. По мнению врачей, проводивших исследование, все случаи побочных явлений на фоне эналаприла не носили характера серьезных. Подобный побочный эффект в виде кашля встречается довольно часто у пациентов на фоне иАПФ эналаприла (Y sil S. et al., 1994), что требует либо его отмены, либо перевода больного на блокатор рецепторов ангиотензина II, что и было осуществлено в нашем исследовании. Таким образом, через 4 недели в группе лизиноприла обследовано 37, а в группе эналаприла – 29 больных.

За время наблюдения САД у 32 больных в группе лизиноприла (86,5%) и у 23 в группе эналаприла (79,3%) снизилось на 17,2±0,8 и 14,4±0,6 мм рт.ст. соответственно ($p = 0,21$), ДАД – на 11,0±0,4 и 10,3±0,5 мм рт.ст. соответственно ($p = 0,47$). Результаты ретроспек-

тивного анализа свидетельствовали о достижении желаемого уровня АД < 140/90, а у больных сахарным диабетом АД < 130/80 мм рт.ст. у большинства больных группы лизиноприла и эналаприла (67% и 65% соответственно).

Таким образом, через 4 недели изучаемые препараты в сочетании с «традиционной» антигипертензивной терапией приводили к достоверному снижению САД и ДАД, к улучшению показателей систолической и диастолической функций ЛЖ, хотя различия между двумя стратегиями лечения были статистически незначимыми (табл. 3).

Что касается процесса обратимости электрического ремоделирования, то решение этой проблемы видится в исследовании процесса анатомического ремоделирования (гипертрофия и дилатация), поскольку эти два процесса взаимосвязаны. Но надо понимать, что клинические проявления электрофизиологического ремоделирования проявляются раньше, чем процесс анатомического ремоделирования перейдет в необратимую стадию.

Допплер-ЭхоКГ показала, что в обеих группах отмечено улучшение показателей диастолической функции (Е/А) ЛЖ ($p < 0,05$). Объем и индекс объема ЛП у 29 из 37 больных группы лизиноприла (78,4%) уменьшились на 17,9% и 9,4% соответственно ($p < 0,05$), а ФПН увеличилась до 34,1% ($p < 0,05$). У 24 из 29 пациентов группы эналаприла (82,8%) отмечено уменьшение объема и индекса объема ЛП на 14,6% и 9,4% соответственно ($p < 0,05$) по сравнению с показателями в первые сутки после восстановления синусового ритма, а ФПН составила 31,3% ($p < 0,05$).

Хочется обратить внимание на среднюю суточную дозу лизиноприла, которая составила 10,2 мг, тогда как доза эналаприла была равна 18,4 мг и именно такие дозы на фоне «традиционной» медикаментозной терапии обеспечивали контроль уровня АД, стабилизацию и уменьшение функционального класса ХСН.

Таким образом, после успешного восстановления синусового ритма у 95,8% больных имело место угнетение механической функции ЛП, восстановление которой требует определенного промежутка времени (3-4 недели), несмотря на сохраняющийся

синусовый ритм. Результаты данного исследования, в котором лечение изучаемыми препаратами продолжалось всего 4 недели, показали, что назначение как липофильного (эналаприл), так и гидрофильного иАПФ (лизиноприл) приводит к процессам ремоделирования камер сердца, в частности, левого предсердия. И можно считать оправданным, если для лечения пациентов с артериальной гипертонией, ИБС, ХСН ремоделирования миокарда врач выбирает не липофильный, а гидрофильный иАПФ, так как имеются объективные доказательства терапевтической эквивалентности этих двух лекарственных средств. И не менее важным моментом является то, что побочные эффекты проводимой терапии должны быть минимальными.

Выводы

1. После восстановления синусового ритма у 95,8% пациентов имеет место дилатация левого предсердия и нарушение механической функции этого отдела сердца, что может являться пусковым механизмом рецидива тахикардии.

2. «Традиционная» антигипертензивная терапия, включающая либо липофильный, либо гидрофиль-

ный иАПФ, приводит к улучшению показателей систолической и диастолической функций ЛЖ, механической функции левого предсердия, к ремоделированию камер сердца у 82,1% пациентов.

3. Гидрофильный иАПФ лизиноприл (Даприл), используемый в стандартной терапии больных артериальной гипертонией, не уступает липофильному иАПФ эналаприлу, а по срокам и динамике восстановления механической функции левого предсердия, превосходит последний.

4. Применение антиаритмического препарата Пропанорма в сочетании с гидрофильным иАПФ Даприлом позволило получить высокую эффективность в сохранении синусового ритма и поддержании «целевых» уровней АД, равную 97,4%.

5. Даприл продемонстрировал высокую и равную эналаприлу эффективность как у больных с систолической ХСН, так и у больных АГ с сохраненной систолической функцией сердца и симптомами декомпенсации, а побочные явления в виде кашля отсутствовали (0% против 14% соответственно), что увеличивает приверженность пациента к постоянной медикаментозной терапии основного заболевания.

Литература

1. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Медикаментозное лечение мерцания предсердий. Москва 2003. — С. 38-52
2. Aurigemma G.P., Gottdiener J.S., Shemanski L. et al. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study //Am. Coll. Cardiol. 2001. — Vol.37(4). — P. 1042-1048
3. Bustamante J.O., Rucnudin A., Sachs F. Stretch-activated channels in heart cells: relevance to cardiac hypertrophy //J. Cardiovasc. Pharmacol. 1991. — Vol.17(Suppl). — P. S110-S113
4. Cohen A., Chauvel C. The best of 2001. Echocardiography //Arch. Mal. Coeur. Vaiss. 2002. — Vol.95. — N 1(5 Spec 1). — P. 21-28
5. Duran N.E., Duran I., Sonmez K. et al. Frequency and predictors of atrial fibrillation in severe mitral regurgitation //Anadolu. Kardiyol. Derg. 2003. — Vol.3(2). — P. 129-134
6. Franz M.R., Cima R., Wang D. et al. Electrophysiological effects of myocardial stretch and mechanical determinants of stretch-activated arrhythmia //Circulation. 1992. — Vol.86. — P. 968-978
7. Levy S., Maarek M., Coumel P. et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists // Circulation 1999 Jun 15;99(23):3028-3035
8. Levy S. Atrial fibrillation, the arrhythmia of the elderly, causes and associated conditions //Anadolu. Kardiyol. Derg. 2002. — Vol.2(1). — P. 55-60
9. Lopez Gil M., Arribas F., Velazquez MT., Casas P. Hypertensive cardiopathy and arrhythmias //Rev. Esp. Cardiol. 1997. — Vol.50 (Suppl). — P. 68-73.
10. Rossi A., Enriquez-Sarano M., Burnett J.C. Jr. et al. Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation: a prospective hormonal and Doppler-echocardiographic study //J. Am. Coll. Cardiol. 2000. — Vol.5. — P. 1256-1262
11. Sarubbi B., Ducceschi V., Santangelo L. et al. Arrhythmias in patients with mechanical ventricular dysfunction and myocardial stretch: role of mechano-electric feedback //Can. J. Cardiol. 1998. — Vol.14(2). — P. 245-252

Abstract

The study is focused on assessing dynamics of left atrium volume and volume index after treatment of paroxysmal or persistent atrial fibrillation (AF), during ACE therapy with lipophilic (n=34) or hydrophilic (n=38) «standard» antihypertensive medications.

After sinus rhythm restoration, mechanical dysfunction of left atrium was observed in 95,8% of the participants. Standard antihypertensive therapy, including lipophilic or hydrophilic ACE inhibitors, resulted in improved left atrium mechanical function and heart remodeling in 82,1%. Hydrophilic ACE inhibitor (Dapril) was no less effective than lipophilic medication (enalapril), being even more effective in terms of duration and dynamics of left atrium mechanical function recovery.

Dapril demonstrated high effectiveness, no less than for enalapril, together with minimal adverse event rate (0% vs 14%, respectively). This could improve patients' compliance to persistent medication therapy of the principal pathology.

Keywords: Atrial fibrillation, left atrium volume and volume index, ACE inhibitors.

Поступила 10/03-2007