

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Игорь Иосифович Шапошник, Дмитрий Владимирович Богданов*

Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск

Реферат

Цель. Оценка влияния медикаментозной терапии на течение гипертрофической кардиомиопатии при длительном диспансерном наблюдении.

Методы. Длительно наблюдали за 90 больными гипертрофической кардиомиопатией, из них мужчин — 55, женщин — 35, средний возраст больных составил $42,0 \pm 1,5$ года. Необструктивная форма заболевания была диагностирована у 72 (80%), обструктивная — у 18 (20%) пациентов. Средняя длительность наблюдения составила $15,0 \pm 0,73$ года. Медикаментозную терапию получали 54 пациента, из них β -адреноблокаторы — 21, верапамил — 16 больных. Методы исследования включали электрокардиографию в покое, суточное мониторирование электрокардиограммы, эхокардиографию по стандартной схеме.

Результаты. Лечение получали исходно более тяжёлые больные с выраженной клинической картиной. Приём верапамила у некоторых пациентов устранял жалобы на нарушения ритма, приём β -адреноблокаторов — приступы стенокардии. β -Адреноблокаторы объективно уменьшали частоту желудочковых экстрасистол. Достоверные различия получены по параметру средней градации желудочковых экстрасистол (при приёме β -адреноблокаторов — $2,40 \pm 0,54$, без приёма — $1,05 \pm 0,22$, $p < 0,01$), частоте желудочковых экстрасистол за сутки (708 ± 327 и $87,3 \pm 58,4$, $p < 0,05$). Значимого влияния лечения на структурно-функциональные параметры не выявлено, назначение верапамила снижало градиент давления на лёгочной артерии, но увеличивало градиент обструкции. Влияния медикаментозной терапии на частоту внезапной смерти в исследованной группе не выявлено.

Вывод. Медикаментозное лечение при гипертрофической кардиомиопатии целесообразно назначать больным с выраженной клинической картиной ввиду возможного (у ряда пациентов) положительного влияния на клиническую картину. Существенного положительного влияния такой терапии на структурно-функциональные параметры не отмечено.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, лечение, длительное наблюдение.

EXPERIENCE OF DRUG THERAPY IN HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY I.I. Shaposhnik, D.V. Bogdanov. South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. **Aim.** To assess the impact of drug therapy on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in long term. **Methods.** 90 patients with hypertrophic cardiomyopathy (males — 55, females — 35, mean age $42,0 \pm 1,52$ years) were observed for a long period of time. Non-obstructive form of the disease was diagnosed in 72 (80%) patients, obstructive — in 18 (20%) patients. Average follow-up duration was $15,0 \pm 0,73$ years. Drug therapy was received by 54 patients, 21 patients were treated with beta-blockers, 16 patients — with verapamil. Research methods included a resting ECG, 24-hour ECG monitoring, echocardiography according to the standard protocol. **Results.** The treatment was initially started in primarily in more severe patients with severe clinical picture. Verapamil intake reduced complains on palpitations beta-blockers reduced clinical signs of angina. Beta-blockers have objectively reduced the number of ventricular extrasystoles. Significant differences were obtained in average grades of ventricular extrasystoles ($2,40 \pm 0,54$ in patients receiving beta-blockers, $1,05 \pm 0,22$ in patients not receiving beta-blockers, $p < 0,01$), in ventricular extrasystole number per day (708 ± 327 and $87,3 \pm 58,4$, $p < 0,05$). No significant effect of treatment on the structural and functional parameters were identified, verapamil reduced the pressure gradient at the pulmonary artery, but increased the obstruction gradient. No effects of drug therapy on the sudden death incidence in the study group were found. **Conclusion.** Medical treatment for hypertrophic cardiomyopathy is advisable to patients with severe clinical picture because of the possible (in some patients) positive impact on the clinical signs. No significant positive effects of treatment with beta-blockers and verapamil on structural and functional parameters were observed. **Keywords:** hypertrophic cardiomyopathy, treatment, long-term follow-up.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — одно из самых частых генно-обусловленных заболеваний миокарда. В настоящее время в лечении ГКМП большее внимание уделяют немедикаментозным методам (таким, как абляция межжелудочковой перегородки, сегментарная миктотомия, имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов и т.д.). Исследования в области медикаментозной терапии ГКМП направлены на поиск принципиально новых препаратов [7]. В то же время существует круг медикаментов, рекомендованных для лечения ГКМП. Первое место среди них занимают β -адреноблокаторы (ББ), затем — дигоксин и верапамил. Несмотря на общепризнанную роль

ББ и верапамила в лечении ГКМП, нет чётких данных об их влиянии на регресс гипертрофии и смертность [8]. В связи с этим исследования, отражающие длительное наблюдение за больными ГКМП на фоне медикаментозной терапии, представляют существенный интерес.

Цель исследования — описание итогов применения медикаментозной терапии ГКМП при длительном диспансерном наблюдении с оценкой возможного влияния лечения на течение заболевания.

Обследованы 90 больных ГКМП, мужчин — 55, женщин — 35, средний возраст $42,0 \pm 1,52$ года. Необструктивная ГКМП была установлена у 72 (80%, из них мужчин — 45, женщин — 27), обструктивная ГКМП — у 18 (20%). Наблюдение

в срок менее 5 лет проведено за 20 (22%) больными, до 10 лет — за 25 (28%), более 10 лет — за 45 (50%). Средняя длительность наблюдения составила $15,0 \pm 0,73$ года.

Диагноз ГКМП устанавливали согласно рекомендациям экспертов Всемирной организации здравоохранения [8] путём исключения других заболеваний, которые могли привести к гипертрофии и дисфункции миокарда. Критерием включения было наличие признаков ГКМП: гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) более 1,5 см, для необструктивной ГКМП — градиент давления в выносящем тракте ЛЖ ниже 30 мм рт.ст. Критерии исключения: данные о другой кардиологической патологии (клапанные пороки сердца, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, вторичные кардиомиопатии), способной привести к развитию гипертрофии и дисфункции ЛЖ.

Методика динамического наблюдения: ежегодный осмотр больных, физическое и инструментальное исследование, учёт результатов первого и последнего осмотров. Каждый больной за время наблюдения был осмотрен от 2 до 4 раз. Инструментальные методы исследования: электрокардиография, эхокардиография по стандартной методике, доплеровская эхокардиография по общепринятой схеме, суточное мониторирование данных электрокардиографии.

Эхокардиографию исходно и в динамике проводил один и тот же исследователь. За изменение линейного размера в динамике принимали его значение, отличающееся от предыдущего на 0,2 см и более, для прочих показателей — более чем на 25%. Из структурно-функциональных параметров оценивали толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, экскурсию межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, конечный диастолический размер полости ЛЖ, массу миокарда ЛЖ, размеры правого желудочка, размеры полости левого предсердия в диастолу и систолу. Рассчитывали давление заклинивания лёгочных капилляров, фракцию выброса ЛЖ. Оценивали региональную диастолическую функцию стенок ЛЖ на различных уровнях путём расчёта регионального индекса расслабления. С помощью доплерографии измеряли скорости потоков и внутрисердечные градиенты давления, оценивали диастолическую функцию по стандартной методике.

Все больные подписали информированное согласие на проведение исследования (протокол этического комитета Челябинской государственной медицинской академии №3 от 02.03.2010). Тип исследования — ретроспективное обсервационное.

Статистическая обработка: непараметрические критерии согласия (Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни, парный тест Уилкоксона). Количественные показатели представлены в виде $M \pm m$, где m — ошибка средней. За величину статистической значимости различий принимали $p < 0,05$.

Медикаментозное лечение постоянно получали 54 больных: 21 человек — монотерапию ББ (преимущественно пропранолол, метопролол и атенолол в дозах от 80 до 120 мг/сут), 16 — монотерапию верапамилом в дозах 80–320 мг/сут, 17 — другие препараты (амиодарон, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, дигоксин, диуретики). 36 больных терапии не получали. Среди получавших лечение пациентов с обструктивной ГКМП было 9 человек, среди не получавших — 9. Разделение на подгруппы по градиенту обструкции не проводили ввиду малого числа больных с обструктивной ГКМП. Следует отметить, что исследование у ряда больных было начато в 1990-х годах, до появления современных клинических рекомендаций по ведению больных ГКМП. Дизопирамид (ритмилен) не назначали, в случаях тяжёлых нарушений ритма сердца использовали амиодарон (кордарон), данный препарат получали 3 пациента.

При назначении терапии мы во многом ориентировались на результаты исследований нашей кафедры, в частности на группы диспансерного наблюдения больных ГКМП, предложенные И.И. Шапошником с соавт. [6]. Терапию назначали при наличии у пациента значимых клинических проявлений и/или тяжёлых нарушений ритма сердца (желудочковая экстрасистолия высоких градаций) по данным суточного мониторирования электрокардиограммы. В табл. 1 представлена сравнительная характеристика двух групп пациентов по клиническим проявлениям. Для оценки последних использован показатель «среднего числа жалоб», где каждый вид клинических проявлений (например, кардиалгии, синкопальные состояния и т.д.) принимали за единицу.

Как видно из табл. 1, лечение не назначали больным, не имеющим клинических симптомов. Наиболее частым поводом для начала терапии были жалобы на нарушения ритма сердца, стенокардию и кардиалгии. Признаки хронической сердечной недостаточности также становились причиной начала лечения. В целом лечившиеся больные предъявляли достоверно больше жалоб и отличались большей выраженностью хронической сердечной недостаточности. Из 54 пациентов исходно I функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности выявлен у 17 (31%) больных, II ФК — у 28 (52%), III ФК — у 9 (17%). Из 36 не лечившихся пациентов исходно I ФК выявлен у 23, II ФК — у 13 человек. Таким образом, I ФК СН у не лечившихся пациентов был установлен статистически значимо чаще ($p < 0,05$).

При оценке динамики клинических проявлений в обеих группах достоверно увеличилось количество пациентов с жалобами на одышку. Это оказалось единственным клиническим проявлением, в отношении которого зарегистрирована динамика.

Следует отметить, что бессимптомным больным ГКМП медикаментозная терапия не по-

Таблица 1

Клинические проявления и структурно-функциональные показатели у больных с гипертрофической кардиомиопатией в зависимости от лечения

Показатель	Лечившиеся (n=54)		Не лечившиеся (n=36)	
	Исходное	Динамика	Исходное	Динамика
Бессимптомное течение, число больных	0	0	13*	8
Одышка, число больных	8	32	2	10
Обмороки, число больных	10	13	4	4
Нарушения ритма сердца, число больных	36	34	8*	7
Стенокардия, число больных	20	20	5*	5
Кардиалгии, число больных	26	20	13	15
Среднее число жалоб	2,67±0,37	2,91±0,48	1,21±0,23*	1,69±0,28
Средний функциональный класс хронической сердечной недостаточности	1,81±0,16	2,00±0,18	1,36±0,07*	1,52±0,08
Размер полости левого предсердия в систолу, см	2,90±0,12	3,04±0,15	2,51±0,09*	2,79±0,08
Экскурсия задней стенки левого желудочка, см	0,97±0,03	1,00±0,05	1,09±0,03*	1,07±0,04
Масса миокарда левого желудочка, г	365±30,6	400±30,3	316±13,1	318±13,3
Давление заклинивания лёгочных капилляров, мм рт.ст.	13,4±0,55	14,3±0,70	11,2±0,37*	11,7±0,43

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении исходных значений у лечившихся и не лечившихся пациентов; количественные показатели представлены в виде $M \pm m$, где m — ошибка среднего.

казана. Согласно современным клиническим рекомендациям [8], этой группе пациентов необходимы стратификация риска внезапной смерти и коррекция обычных кардиологических факторов риска. Наличие стенокардии или одышки — показание для назначения ББ или (в случае их непереносимости) верапамила. В то же время для больных с тяжёлой внутрижелудочковой обструкцией (при градиенте обструкции более 50 мм рт.ст.) верапамил опасен ввиду увеличения градиента обструкции. В исследованной группе лечение назначали, исходя из перечисленных положений. Хотя достоверного уменьшения ФК хронической сердечной недостаточности и числа больных со стенокардией на фоне лечения не отмечено, прироста этих показателей также не было. У не лечившихся пациентов среднее число жалоб достоверно увеличилось ($p < 0,05$). Из 3 пациентов с внезапной смертью 1 больной получал лечение (верапамил в дозе 240 мг/сут), 2 больных — не получали.

В литературе есть наблюдения уменьшения частоты и выраженности кардиалгий, одышки при лечении ГКМП с помощью ББ, в то же время в ряде случаев ББ давали в начале лечения усугубление симптоматики [1]. Больные ГКМП зачастую не могли достичь достаточных доз ББ ввиду снижения артериального давления и ухудшения самочувствия при увеличении дозы препарата [4]. Таким образом, однозначного влияния на клинические проявления в исследованной группе лечение не оказало, хотя у не лечившихся больных зарегистрирован достоверный прирост количества жалоб. Клиническое прогрессирование в целом отмечено у 32 лечившихся пациентов. Из 36 не лечившихся больных ГКМП такая динамика выявлена у 14, различия не имеют статистической значимости. По дан-

ной литературы, положительное влияние медикаментозной терапии на общую выживаемость при ГКМП не доказано. Так, согласно наблюдениям В.Л. Магоп, среди больных ГКМП число долгожителей оказалось выше, чем в популяции. При этом лечение получали далеко не все пожилые пациенты [9].

Достоверной динамики изменений данных электрокардиографии в покое на фоне лечения не отмечено. Не выявлено достоверного снижения частоты сердечных сокращений, что указывает на трудность достижения целевых значений этого показателя при ГКМП в связи с исходно невысоким артериальным давлением и плохой переносимостью высоких доз ББ или верапамила.

Достоверные различия при сравнении групп лечившихся и не лечившихся пациентов отмечены для некоторых структурно-функциональных параметров. Динамика этих показателей также представлена в табл. 1. Как видно из таблицы, лечившиеся пациенты отличались исходно большими размерами левого предсердия, большей выраженностью гипертрофии миокарда ЛЖ и более выраженными нарушениями насосной функции сердца, что обусловлено большей тяжестью заболевания. Таким образом, лечение исходно получали пациенты с более выраженными клиническими и структурно-функциональными проявлениями заболевания. Достоверной динамики в ходе наблюдения не отмечено ни по одному из структурно-функциональных параметров. В литературе отсутствуют данные об уменьшении выраженности гипертрофии ЛЖ при ГКМП у человека в результате медикаментозного воздействия [5], за исключением исследований с назначением сартанов [4].

Проведено сравнение динамики у 21 па-

Структурно-функциональные параметры у больных с гипертрофической кардиомиопатией на фоне терапии β -адреноблокаторами или верапамилом ($M \pm m$)

Показатель	β -Адреноблокаторы (n=21)		Верапамил (n=17)	
	Исходное	Динамика	Исходное	Динамика
Размер полости левого предсердия в систолу, см	3,00 $\pm$ 0,07	3,24 $\pm$ 0,07	2,68 $\pm$ 0,07	3,45 $\pm$ 0,07*
Градиент обструкции, мм рт.ст.	20,6 $\pm$ 6,26	16,0 $\pm$ 6,26	16,2 $\pm$ 2,17	31,8 $\pm$ 2,17*
Градиент давления на лёгочной артерии, мм рт.ст.	4,25 $\pm$ 1,19	4,16 $\pm$ 1,19	4,63 $\pm$ 0,39	3,03 $\pm$ 0,39*

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении с исходными значениями.

циента с ГКМП, принимавшего ББ (из них 6 с обструктивной ГКМП), и 16 — принимавших верапамил (с обструктивной ГКМП — 3 человека). Динамики нарушений ритма сердца по субъективным проявлениям в первой группе не было, во второй положительная динамика выявлена у 4 пациентов. Стенокардия в динамике не отмечена у 3 больных первой группы, во второй группе динамики этой жалобы не было ($p < 0,05$).

В табл. 2 представлено сравнение ряда структурно-функциональных параметров, для которых отмечены достоверные различия, в указанных группах в динамике.

Как видно из табл. 2, в группе больных, принимавших ББ, достоверной динамики структурно-функциональных параметров не было. В группе, получавшей лечение верапамилом, в динамике статистически значимо увеличились градиент обструкции и размер левого предсердия в систолу ($p < 0,05$). Таким образом, приём верапамила не способствовал снижению выраженности обструкции, сопровождался усугублением нарушений насосной функции левого предсердия. В то же время при лечении верапамилом достоверно снизился градиент давления на лёгочной артерии.

В литературе существуют противоречивые данные о влиянии ББ на градиент обструкции при ГКМП. Есть мнение о возможности профилактического назначения ББ пациентам с нестойкой обструкцией [8]. Однако в одном из исследований при наличии обструкции в покое приём ББ градиент обструкции не снижал [1]. Интересно, что положительное влияние ББ на диастолическую функцию при ГКМП сомнительно [2]. В отношении верапамила есть прямые указания на опасность его назначения при высоком градиенте обструкции [8].

ВЫВОДЫ

1. В исследованной нами группе лечение получали исходно более тяжёлые больные с выраженной клинической картиной ГКМП.

2. У ряда больных лечение устраняло отдельные жалобы и в целом препятствовало увеличению их количества. Приём верапамила у некоторых пациентов устранял жалобы на нарушения ритма сердца, приём ББ — приступы стенокардии.

3. Значимого положительного влияния лечения на структурно-функциональные параметры не выявлено, назначение верапамила снижало градиент давления на лёгочной артерии, но увеличивало градиент обструкции.

4. Влияния медикаментозной терапии на частоту внезапной смерти в исследованной группе не выявлено.

5. Медикаментозное лечение при ГКМП целесообразно назначать больным с выраженной клинической картиной ввиду возможного (у ряда пациентов) положительного влияния на клиническую картину.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев Т.А., Аллаберганов О.Х., Марданов Б.У. Клинико-гемодинамические эффекты карведилола у больных гипертрофической кардиомиопатией // Кардиоваскулярн. терап. и профил. — 2011. — Т. 10, №8. — С. 57–62.
2. Джанашия П.Х., Маркелова И.В., Крылова Н.С. и др. Сравнительная оценка эффективности ивабрадина и атенолола у больных гипертрофической кардиомиопатией // Рос. кардиол. ж. — 2010. — №1. — С. 59–64.
3. Комиссарова С.М., Чакова Н.Н., Ниязова С.С. и др. Избирательная эффективность валсартана у больных с гипертрофической кардиомиопатией // Кардиология в Беларуси. — 2011. — №4. — С. 117–127.
4. Комиссарова С.М. Гипертрофическая кардиомиопатия: эффективность и безопасность применения бета-адреноблокатора Конкора // Мед. новости. — 2008. — №1. — С. 59–62.
5. Тихомирова Е.А., Куприянова О.О., Басаргина Е.Н. и др. Динамика показателей сердечно-сосудистой системы на фоне применения бета-адреноблокаторов у детей с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии // Педиатр. фармакол. — 2007. — №5. — С. 64–68.
6. Шапошник И.И., Богданов Д.В. Гипертрофическая кардиомиопатия. — М.: Медпрактика-М, 2008. — 128 с.
7. Ashrafian H., McKenna W.J., Watkins H. Disease pathways and novel therapeutic targets in hypertrophic cardiomyopathy // Circ. Res. — 2011. — Vol. 109, N 1. — P. 86–96.
8. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O. et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy // Circulation. — 2011. — Vol. 124. — P. 2761–2796.
9. Maron B.J., Casey S.A., Haas T.S. et al. Hypertrophic cardiomyopathy with longevity to 90 years or older // Am. J. Cardiol. — 2012. — Vol. 109, N 9. — P. 1341–1347.