

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КАРДИЛОПИНА ПРИ НАРУШЕНИЯХ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ СКОЛИОЗОМ

Еналдиева Р.В. <sup>1</sup>, Автандилов А.Г. <sup>1</sup>, Ветрилэ С.Т. <sup>2</sup>, Кулешов А.А. <sup>2</sup>, Махакова Г.Ч. <sup>1</sup>, Крутовцев И.А. <sup>1</sup>, Велитченко И.В. <sup>3</sup>

Российская медицинская академия последиplomного образования<sup>1</sup>, Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова<sup>2</sup>, Городская клиническая больница № 813, Москва

### Резюме

*Работа посвящена изучению эффективности антагонистов кальция пролонгированного действия — Кардилопина у больных тяжелым грудным сколиозом, осложнившимся легочной гипертензией и диастолической дисфункцией миокарда правого желудочка.*

*В исследование были включены 43 человека 18-39 лет, с детства страдающие сколиозом IV степени. У 24 из них при ДЭхоКГ были выявлены признаки легочной гипертензии, гипертрофии и дилатации ПЖ, а также нарушение диастолической функции ПЖ I типа. Этой группе больных был проведен курс лечения Кардилопином (амлодипин, фирма «Эгис», Венгрия) по 5 мг/сут в течение 12 нед. Ежемесячный контроль давления в легочной артерии показал, что тенденция к снижению СрДЛА наблюдалась уже в конце первого месяца лечения и к концу исследования СрДЛА статистически достоверно уменьшилось. К концу 12-й недели приема препарата отмечено статистически достоверное уменьшение размера и толщины передней стенки ПЖ, а также улучшение диастолической функции ПЖ.*

*Таким образом, кардилопином возможна фармакологическая коррекция легочной гипертензии и морфо-функциональных нарушений ПЖ у больных тяжелым грудным сколиозом.*

**Ключевые слова:** Кардилопин, сколиоз, легочная гипертензия, гипертрофия правого желудочка, диастолическая дисфункция.

Грубая кифосколиотическая деформация грудной клетки с ротацией сердца, сужением межреберных промежутков и уменьшением области ультразвукового окна затрудняют эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование больных сколиозом. Тем не менее, этот неинвазивный высокоинформативный метод исследования кардиогемодинамики приобретает все большее значение как в раннем выявлении нарушений легочного кровотока и диастолической функции правых отделов сердца у больных грудным сколиозом, так и для контроля эффективности различных методов лечения [1].

При тяжелой степени сколиоза установлено развитие легочной гипертензии и кифосколиотического (легочного) сердца [2-4], которые увеличивают инвалидизацию и летальность больных сколиозом в молодом наиболее трудоспособном возрасте [5, 6]. Показано, что при снижении сердечного выброса менее 2 л/мин ожидаемая продолжительность жизни больных с легочным сердцем без лечения — около 1 года [7]. В связи с этим актуальна разработка медикаментозной терапии сколиотического легочного сердца при тяжелых деформациях грудного отдела позвоночника. Однако возможности фармакологической коррекции легочной гипертензии и морфофункциональных нарушений сердечной деятельности при сколиозах практически не изучены, хотя в единичных исследованиях представлены данные об эффективности использования антагонистов кальция в терапии легочного сердца при сколиозе [8, 9].

Антагонисты кальция (АК) — это препараты, широко используемые для лечения больных артериальной гипертензией (АГ), причем в настоящее время для длительной терапии используют АК пролонгированного действия (амлодипин, фелодипин и др.). Наиболее часто применяют амлодипин, который показал высокую эффективность и хорошую переносимость в многочисленных клинических исследованиях. В настоящей работе был использован Кардилопин, выпускаемый фармацевтической фирмой «Эгис» (Венгрия). По данным фармакологических исследований этот препарат проявил полную биоэквивалентность с оригинальным амлодипином, не уступая по переносимости и антигипертензивному эффекту Норваску (США) [10]. Однако в доступной литературе не представлены работы, исследующие влияние Кардилопина на легочный кровоток и морфофункциональные нарушения правых отделов сердца у больных с тяжелым грудным сколиозом, в том числе и при длительном назначении препарата. Между тем подобные работы представляют интерес для практического здравоохранения, так как доказано, что при легочном сердце пятилетняя выживаемость среди пациентов, постоянно принимающих АК, составляет 94%, а среди пациентов, не использующих эти препараты в схеме лечения — всего 55% (цит. по 7).

Цель работы — изучение изменений легочного кровотока и диастолической функции правых отделов сердца у больных с тяжелой степенью грудного

сколиоза в динамике длительного применения антагониста кальция – кардилопина.

### Материал и методы

Обследованы 43 пациента в возрасте 18-39 лет с тяжелой степенью грудного сколиоза (средний угол основной дуги искривления –  $93,7 \pm 10,30$ ); соотношение мужчины/женщины соответствовало 1:7. Контрольная группа состояла из 35 практически здоровых лиц, сопоставимых с больными по полу, возрасту и антропометрическим данным, у которых при обследовании были исключены сколиотическая болезнь и заболевания легких и сердца.

Допплерэхокардиологическое исследование (ДЭхоКГ) сердца выполняли на аппарате «Vivid 3» (США) по стандартной методике. Определяли размер правого желудочка (ПЖ, см) и толщину передней стенки правого желудочка в диастолу (ТПС ПЖ, см) в М-режиме; максимальную скорость раннего наполнения ( $V_e$ , м/с) и позднего наполнения правого желудочка ( $V_a$ , м/с) и их отношение (Е/А) с помощью импульсно-волнового доплера. Определяли временные параметры: время замедления кровотока в фазу раннего наполнения правого желудочка ПЖ (DTE), время ускорения потока из ПЖ в легочную артерию (AccT, мс), продолжительность изгнания крови из правого (RVET, мс) и вычисляли отношение AccT/ RVET. Количественное определение среднего гемодинамического давления в легочной артерии (СрДЛА, мм рт. ст.) выполняли по A.Kitabatake et al. (1983) с использованием общепринятой специальной таблицы соответствия определенного значения СрДЛА определенному отношению между временем ускорения потока и периодом изгнания (AccT/RVET). В норме это отношение составляет 0,40-0,45, что соответствует значениям СрДЛА 12-18 мм рт. ст. Уменьшение этого показателя указывает на увеличение давления в ЛА [11, 12].

Кардилопин назначали больным, у которых при исследовании были выявлены признаки легочной гипертензии и морфо-функциональные нарушения ПЖ. Курс лечения продолжался в течение 12 нед, суточную дозу препарата назначали после титрования (в течение 2-4 дней по 2,5 мг однократно под контролем системного артериального давления и пульса). При нормальной переносимости и стабильных цифрах АД больной принимал Кардилопин по 5 мг/сутки однократно. В течение всего периода исследования пациенты вели дневник оценки самочувствия, самоконтроля АД и пульса.

До лечения, в ходе лечения и в конце 12-недельного курса лечения Кардилопином больным проводили клинический осмотр и ДЭхоКГ. Эффективность лечения оценивали по степени снижения легочной гипертензии и регрессу патологических морфо-функциональных изменений правого желудочка.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы Exell for Windows. Данные представлены в виде  $M \pm m$ . Достоверность различий оценивали с использованием t-критерия Стьюдента. Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

В результате исследования, проведенного до начала лечения, у 55,8% пациентов было установлено увеличение ПЖ до  $1,53 \pm 0,04$  см/м<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ) при IY степени сколиоза в сравнении с группой здоровых лиц, у которых размер ПЖ в диастолу, нормализованный к площади поверхности тела, составил  $1,27 \pm 0,07$  см/м<sup>2</sup>. Толщина передней стенки правого желудочка, нормализованная к площади поверхности тела, также существенно увеличилась у больных, составляя при IY степени  $0,34 \pm 0,01$  см/м<sup>2</sup>, в группе сравнения –  $0,21 \pm 0,04$  см/м<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ).

Время ускорения кровотока из правого желудочка (AccT, мс) у больных с тяжелым искривлением позвоночника оказалось ниже, чем в контрольной группе: в контроле –  $141,1 \pm 2,4$  мс, при IY степени –  $106,2 \pm 3,3$  мс ( $p < 0,001$ ). Общая продолжительность изгнания крови из правого желудочка (RVET) у больных с тяжелой деформацией позвоночника достоверно увеличилась до  $309,4 \pm 4,6$  мс; в группе сравнения RVET соответствовала  $291,3 \pm 3,1$  мс ( $p < 0,01$ ). Вследствие этого отношение AccT/RVET оказалось значительно сниженным при сколиозе: в контрольной группе –  $0,48 \pm 0,01$ , при IY степени искривления позвоночника –  $0,35 \pm 0,02$  ( $p < 0,001$ ). При определении СрДЛА у больных с тяжелым грудным сколиозом установлено достоверное повышение до  $24,6 \pm 0,9$  мм рт.ст. против  $12,7 \pm 0,5$  мм рт.ст. в группе сравнения ( $p < 0,001$ ).

У обследованных больных было выявлено значительное уменьшение максимальной скорости раннего трикуспидального потока  $V_e$  до  $0,54 \pm 0,01$  м/с (в группе сравнения –  $0,63 \pm 0,01$  м/с),  $p < 0,05$ . При этом повышалась скорость позднего наполнения правого желудочка в систолу правого предсердия  $V_a$  до  $0,43 \pm 0,02$  м/с (в контроле –  $0,38 \pm 0,02$  м/с),  $p < 0,05$ , что привело к достоверному снижению отношения Е/А до  $1,26 \pm 0,05$  (в группе сравнения последний составил  $1,66 \pm 0,03$ ),  $p < 0,001$ . Также в этой группе больных было выявлено достоверное увеличение времени замедления скорости потока быстрого наполнения DTE до  $223,05 \pm 12,04$  мс (в контроле –  $180,01 \pm 2,31$  мс),  $p < 0,001$ . Эти изменения могли быть связаны с замедлением снижения давления в правом желудочке в результате нарушения его активного расслабления в диастолу.

Таким образом, до лечения при ДЭхоКГ у 24 больных (55,8%) с IY степенью сколиоза было выявлено повышение среднего гемодинамического дав-

Таблица

Динамика ЭхоКГ-показателей у больных сколиозом на фоне лечения Кардилопином

Показатели	Кардилопин		
	до лечения (n=24)	через 12 недель приема Кардилопина (n=17)	Δ%
ПЖд, см/м <sup>2</sup>	1,53±0,04	1,32±0,02**	-13,5
ТПСПЖ, см/м <sup>2</sup>	0,34±0,01	0,28±0,01**	-17,6
Асст, мс	106,2±3,3	120,3±5,1*	+13,1
RVET, мс	309,4±4,6	300,0±3,2	-3,1
Асст/ RVET	0,35±0,02	0,40±0,01*	+14,2
СрдЛА, мм рт.ст.	24,6±0,9	19,1±1,0**	-22,3
Ve, м/с	0,54±0,01	0,59±0,04	+9,1
Va, м/с	0,43±0,02	0,40±0,03	-7,1
E/A	1,26±0,05	1,47±0,03**	+16,7
DTE, мс	223,05±12,04	191,09±17,01	-14,3

**Примечание:** Δ% - изменение показателя через 12 недель; \* - p<0,05, \*\* - p<0,001 относительно исходного уровня.

ления в легочной артерии, дилатация и гипертрофия миокарда ПЖ, признаки диастолической дисфункции ПЖ 1 типа, то есть грубая сколиотическая деформация позвоночника и грудной клетки создает условия для нарушения легочного кровотока, развития легочной гипертензии и формирования «кифосколиотического» (легочного) сердца. Эти 24 пациента были отобраны для проведения курса лечения Кардилопином.

Анализ показателей легочного кровотока и морфо-функционального состояния ПЖ в динамике лечения показал, что в конце первого месяца у них сохранялись гипертрофия передней стенки и дилатация ПЖ, однако наметилась тенденция к уменьшению легочной гипертензии и улучшению показателей трансстрикуспидального потока наполнения ПЖ. СрДЛА снизилось до 21,1 ± 0,8 мм рт. ст. (на 16,7% в сравнении с исходной величиной); Ve выросла на 5,5% и составила 0,57 ± 0,04 м/с; Va снизилась до 0,41 ± 0,03 м/с. Соответственно статистически достоверно увеличилось соотношение E/A до 1,39 ± 0,01 (p<0,05 в сравнении с исходной величиной).

Следует отметить, что прием препарата большая часть больных переносила хорошо, однако наблюдались и побочные эффекты в виде диспноэ (у 1 больного), сердцебиения и колебаний АД в первые часы после приема препарата (у 2 больных), системной гипотензии (у 1 больного). Кроме того, выбыли из исследования по разным причинам (нарушение режима лечения, невозможность самоконтроля АД, переезд в другой город) еще трое больных. Таким образом, завершили исследование 17 человек.

При оценке легочного кровотока, морфометрических и функциональных показателей ПЖ в конце 12-недельного курса лечения Кардилопином выявлено дальнейшее увеличение времени ускорения потока из легочной артерии с соответствующим ростом отношения Асст/RVET до 0,40 (табл.), что свидетельствовало статистически достоверном улучшении ле-

гочного кровотока вследствие уменьшения легочной гипертензии. СрДЛА снизилось в конце лечения на 22,3% в сравнении с исходными данными (p<0,001).

У пациентов, завершивших курс лечения Кардилопином, наблюдалось статистически достоверное увеличение максимальной скорости раннего трикуспидального потока Ve на 9,1% (p>0,05) и снижение скорости позднего наполнения ПЖ в систолу правого предсердия Va на 7,1% (p>0,05), что привело к статистически достоверному повышению отношения E/A до 1,47 ± 0,03 (в исходной группе указанный индекс составил 1,26±0,05). Также у больных было выявлено уменьшение DTE до 191,09 ± 17,01 мс. Полученные данные свидетельствовали об улучшении диастолической функции ПЖ, возможно, в связи с улучшением активного расслабления миокарда в диастолу в результате улучшения структуры ПЖ. Это подтвердилось при анализе динамики морфометрических изменений ПЖ. В конце 12-недельного курса лечения Кардилопином было установлено уменьшение ПЖ до 1,32 ± 0,02 см/м<sup>2</sup> (p<0,001 в сравнении с исходными данными), а ТПСПЖ – до 0,28 ± 0,01 см/м<sup>2</sup> (p<0,001 в сравнении с исходными данными).

**Обсуждение**

Проведенное исследование позволяет сделать вывод о наличии у больных с тяжелой степенью сколиоза легочной гипертензии и формировании у них «кифосколиотического сердца» с диастолической дисфункцией миокарда правого желудочка. Это значит, что для своевременной диагностики и профилактики ранней декомпенсации легочного сердца у больных сколиозом необходимо осуществлять постоянный контроль за состоянием сердечно-сосудистой системы, в том числе с использованием эхокардиографии и доплерографии, и своевременное включение в комплекс реабилитационных мероприятий фармакологических методов лечения. Поддержание нормальной сердечной деятельности больных сколиозом воз-

можно более длительное время — это основная задача врачей, направленная на обеспечение нормальной жизнедеятельности, физической работоспособности и социальной адаптации больных.

Результат исследования показал, что использование антагонистов кальция, особенно длительно действующего Кардилопина, можно считать оправданным у больных с тяжелым грудным сколиозом, у которых выявлена легочная гипертензия и диастолическая дисфункция миокарда. Кардилопин способствовал эффективному снижению давления в легочной артерии, соответственно улучшались морфометрические параметры и функциональное состояние. В

конце 12-недельного курса лечения больные отмечали повышение физической активности, что отражалось на качестве их жизни.

К достоинствам препарата следует отнести хорошую переносимость, удобство применения (однократно в течение суток), отсутствие тяжелых осложнений и побочных эффектов при лечении больных подросткового и молодого возраста. Полученное в исследовании подтверждение его эффективности при грудном сколиозе с сопутствующей легочной гипертензией и «кифосколиотическим» сердцем позволяет рекомендовать его для лечения этой группы пациентов.

### Литература

1. Неманова Д.И. Состояние кардиореспираторной системы у подростков с различной степенью сколиоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000. — 21 с.
2. Казьмин А.И., Кон И.И., Бельский В.Е. Сколиоз. — М.: Медицина, 1981. — 272 с.
3. Фищенко В.Я. Патогенез «cor pulmonale» при сколиозе /Мат. международного симпозиума “Адаптация различных систем организма при сколиотической деформации позвоночника. Методы лечения”. — М., 2003. — С. 101-102.
4. Swank S.M., Winter R.B., Moe J.H. Scoliosis and cor pulmonary //Spine. — 1982. — V. 7, N 4. — P. 343-354.
5. Bjure J. Why is the fourth decade dangerous for non-treated patients with scoliosis //J. Bone Jt Surg. - 1974. — Vol. 56B, N 2. — P. 443.
6. Nilsson U., Lundgren K.D. Longterm prognosis in idiopathic scoliosis //Acta Orthop. Scand. — 1968. — V. 39. — P. 456-465. №21
7. Бачинская Е.Н. Ведение больных с легочной гипертензией //Компьютерная версия: www.rusmedserv.com/cardio/gip.htm-45k
8. Schroder A, Schumacher T, Tromm A. Kyphoscoliosis as a cause of pulmonary hypertension //Med Klin (Munich). — 2003. — Vol. 98, N 2. — P. 100-103.
9. Sturani C, Cornia BM, Corbascio M et al. Effects of nifedipine and oxygen on pulmonary haemodynamics in severe scoliosis //Eur J Respir Dis. — 1987. — Vol. 71, № 3. — P. 195-201.
10. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и др. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертензией. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования //Росс. кардиол журнал. — 2004. - № 4. — С. 53-57.
11. Воробьев А.С., Бугаев Т.Д. Клиническая эхокардиография у детей и подростков: Руководство для врачей. - СПб., 1999. — 423 с.
12. Щетинин В.В., Берестень Н.Ф. Кардиосовместимая доплерография. — М.: Медицина, 2002. — 240 с.

### Abstract

*The article is devoted to prolonged calcium antagonist, Cardilopin, effectiveness in patients with severe thoracic scoliosis, complicated by pulmonary hypertension and right ventricular diastolic dysfunction (RVDD).*

*The study involved 43 patients aged 18-39, with Stage IV scoliosis diagnosed in childhood. According to Doppler echocardiography data, 24 participants had pulmonary hypertension, RV hypertrophy and dilatation, Type 1 RVDD. These patients received Cardilopin (amlodipine, Egis, Hungary), 5 mg/d, for 12 weeks. Monthly control of pulmonary artery blood pressure (PA BP) demonstrated that the tendency towards mean PABP decrease manifested as early as by the end of the first month, lasting till the end of the study. Moreover, RV size and anterior wall thickness tended to decrease, and RV diastolic function — to improve.*

*Therefore, Cardilopin could be used for pharmaceutical correction of pulmonary hypertension and morpho-functional RV abnormalities in patients with severe thoracic scoliosis.*

**Keywords:** Cardilopin, scoliosis, pulmonary hypertension, right ventricular hypertrophy, diastolic dysfunction.

*Поступила 29/12-2005*