

## ВЛИЯНИЕ СПИРАПРИЛА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Берая М. М., Петрий В. В., Бувальцев В. И., Сергушкина Н. Г., Маколкин В. И.

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова, кафедра факультетской терапии № 1

### Резюме

Обследовано методом эхокардиографии и доплер-кардиографии 62 больных с мягкой и умеренной артериальной гипертонией. В течение 12 недель больные получали 6 мг спираприла в сутки. Под влиянием терапии уменьшалась выраженность гипертрофии левого желудочка, уменьшалось количество патологических типов ремоделирования сердца.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, ремоделирование, гипертрофия левого желудочка, спираприл.

В настоящее время хорошо известно, что уменьшение массы миокарда гипертрофированного левого желудочка (ГЛЖ) под влиянием антигипертензивной терапии при эссенциальной артериальной гипертонии (АГ) является благоприятным прогностическим фактором, указывающим на уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений [1,2,9]. Обратное развитие ГЛЖ рассматривается как одна из суррогатных, но весьма важных конечных точек антигипертензивной терапии [3,4]. Однако эффективность антигипертензивных препаратов разных классов в отношении обратного развития ГЛЖ различается, несмотря на сходный антигипертензивный эффект. По данным больших эпидемиологических исследований [1,5,8,9], иАПФ оказались наиболее эффективными в воздействии на гипертрофированный миокард ЛЖ у больных АГ. За последние годы был проведен целый ряд исследований по оценке антигипертензивного действия спираприла (II В класс иАПФ) в условиях реальной клинической практики [3,7]. В то же время до сих пор не получено ответа на некоторые принципиальные вопросы. Сегодня недостаточно изучена естественная динамика изменений типов ремоделирования левого желудочка во времени, типов ремоделирования у пациентов с разными формами АГ, а также возможности трансформации различных видов ремоделирования один в другой при антигипертензивной терапии.

Целью данной работы было изучение динамики типов ремоделирования ЛЖ у пациентов с мягкой и умеренной формами АГ на фоне терапии иАПФ II В класса спираприлом (Квадроприл®, Германия).

### Материал и методы

Было обследовано 62 пациента (средний возраст —  $51,7 \pm 6,7$  года), страдавших эссенциальной АГ, из них 29 (46,8 %) мужчин (средний возраст —  $51,3 \pm 6,8$  года) и 33 (53,2 %) женщины (средний возраст —  $56,7 \pm 5,3$  года).

I степень повышения АД — мягкая гипертензия [по классификациям ЕОК/ЕОГ (2003), а также второго пересмотра отечественных Рекомендаций (2004)] была выявлена у 20 (32,3 %) пациентов; II степень повышения АД (умеренная гипертензия) — у 42 (67,7 %) пациентов. Длительность заболевания составляла от 10 до 15 лет (в среднем — 12,3 года).

Наследственная предрасположенность к артериальной гипертензии, хотя бы по одной из родительских линий, выявлена у 100 % больных. Факторы сердечно-сосудистого риска отмечались со следующей частотой: курение — у 29 (46,7 %) больных, избыточная масса тела — у 32 (51,6 %) больных, нарушение толерантности к глюкозе — у 10 (16 %) больных.

Кроме того, у пациентов имелись сопутствующие заболевания: ИБС — у 38 (61,3 %), хронический бронхит вне обострения — у 16 (25,8 %), сахарный диабет 2-го типа в состоянии компенсации углеводного обмена — у 7 (11,3 %), нарушения ритма сердца — у 12 (19,4 %) больных. Имеющиеся хронические заболевания во время исследования не требовали медикаментозной коррекции. Пациенты с ИБС принимали нитраты пролонгированного действия и аспирин.

8 (13 %) пациентов ранее не получали антигипертензивную терапию, 36 (58 %) принимали антигипертензивные средства постоянно и 18 (29 %) лечились эпизодически (в случае ухудшения самочувствия или значительного повышения АД).

Клиническая характеристика обследованных больных представлена в табл. 1.

Критерием включения больных в исследование были: уровень АД при офисном измерении больше 140/90 мм рт.ст либо превышение одного из нормативов СМАД и наличие ГЛЖ, которая диагностировалась на основании стандартного способа оценки гипертрофии по вольтажным критериям на ЭКГ или по ЭхоКГ).

АД измеряли по методу Короткова. Суточное мониторирование АД выполнялось портативной систе-

Таблица 1

**Клиническая характеристика обследованных больных**

Исходные данные	АБС	%
Всего больных	62	100
Мужчины/Женщины	29/ 33	46,8/ 53,2
Средний возраст	51,7±2,7	32,3
Длительность ГБ	12,3	
Формы АГ:		
Мягкая	20	
Умеренная	42	67,7
Регулярное лечение до госпитализации	36	58
ИБС	38	61,3
Желудочковая экстрасистолия	12	19,4
Сахарный диабет 2 типа	7	11,3
Гипертрофия миокарда ЛЖ	62	100
Курение	29	46,7
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32	51,6

мой BR 102 фирмы «Shiller» (Германия), которая обеспечивала автоматические измерения аускультативным и осциллометрическим методами одновременно.

Эхокардиографическое исследование выполнялось на приборе ACUSON 128 XP10 (США) в трех основных режимах (М-режим, В-режим и доплерэхокардиография) в соответствии со стандартным протоколом (Gosse et al 1990, Devereux 1990).

При М-модальном режиме определяли конечный диастолический размер (КДР) и конечный систолический размер (КСР), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) в см. Индекс относительной толщины стенок (ИОТС) ЛЖ рассчитывался по формуле  $ИОТС = (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДР$ . Вычисление ММЛЖ проводилось по формуле Devereux R.A. (1977), ИММЛЖ рассчитывался как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, определяемой по формуле Dubois D. В качестве верхней границы ИММЛЖ использовали значения, полученные De Simone: 104 г/см<sup>2</sup> для женщин и 117 г/см<sup>2</sup> для мужчин.

На основании значений ИММЛЖ и ОТС выделяли следующие геометрические типы ЛЖ: нормальная геометрия – ИММЛЖ < N, ОТС < 0,45; концентрическое ремоделирование – ИММЛЖ < N, ОТС > 0,45; концентрическая гипертрофия – ИММЛЖ > N,

ОТС > 0,45; эксцентрическая гипертрофия – ИММЛЖ > N, ОТС < 0,45.

Эхокардиографическое обследование выполняли исходно и через 6 месяцев лечения спираприлом в дозе 6 мг в сутки однократно.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета статистических программ Excel-97 и StatGraph. Результаты обрабатывались в соответствии с правилами вариационной статистики. Достоверность межгрупповых различий средних величин оценивали при помощи критерия t Стьюдента. Различия считались достоверными при уровне  $p < 0,05$ , обладали тенденцией к различию при  $0,05 < p < 0,1$ .

**Результаты и обсуждение**

В работе установлено, что тип геометрии ЛЖ обусловлен формой и тяжестью АГ. У 20 пациентов с мягкой формой АГ нормальная геометрия выявлялась у 12 (60 %), КР ЛЖ – у 5 (25 %) и КГ ЛЖ – у 3 (15 %) больных. У 42 пациентов с умеренной формой АГ: КР ЛЖ наблюдался у 11 (26,2 %), КГ ЛЖ – у 16 (38,1 %) и ЭГ ЛЖ – у 15 (35,7 %) человек.

Динамика типов ремоделирования на фоне 6-месячной терапии спираприлом представлена в табл. 2.

Через 6 месяцев непрерывной терапии спираприлом количество пациентов с нормальной формой ЛЖ увеличилось с 12 (60 %) до 15 (75 %) за счет

Таблица 2

**Динамика типов ремоделирования ЛЖ у пациентов с разными формами АГ на фоне терапии спираприлом**

Показатель	Мягкая форма АГ (n=20)		Умеренная форма АГ (n=42)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
Норма	12 (60 %)	15 (75 %)	-	
КР ЛЖ	5 (25 %)	3 (15 %)	11 (26,2 %)	15 (35,7 %)
КГ ЛЖ	3 (15 %)	2 (10 %)	16 (38,1 %)	12 (28,6 %)
ЭГ ЛЖ	-	15 (35,7 %)	15 (35,7 %)	

уменьшения количества пациентов с КР с 5 (25 %) до 3 (15 %) и с КГ с 3 (15 %) до 2 (10 %) при мягкой форме АГ. Количество пациентов с КР увеличилось с 11 (26,2 %) до 15 (35,7 %) за счет уменьшения количества пациентов с КГ с 16 (38,1 %) до 12 (28,6 %) при умеренной форме АГ. Количество лиц с ЭГ осталось неизменным на протяжении 6 мес. терапии.

Динамика морфо-функциональных параметров сердца представлена в табл.3.

К 6 месяцам терапии отмечена тенденция к снижению ср.КСР на 5,2 % и ср. КДО на 3,8 %, что привело к незначительному, но достоверному повышению ФВ на 6,3 % ( $p<0,05$ ). Незначительное, но достоверное уменьшение толщины МЖП составило 5 % ( $p<0,05$ ). Также отмечено достоверное уменьшение ММЛЖ на 9 % ( $p<0,05$ ), ИММЛЖ на 10 % ( $p<0,05$ ) и ИОТС ЛЖ на 9 % ( $p<0,05$ ).

Таким образом, на фоне 6-месячной терапии спираприлом выявлено достоверное снижение толщины МЖП, уменьшение ММЛЖ, ИММЛЖ и ИОТС ЛЖ, увеличение количества пациентов с нормальной формой ЛЖ и уменьшение количества пациентов с концентрической гипертрофией и концентрическим ремоделированием ЛЖ.

Результаты данной работы согласуются с таковыми ряда мета-анализов, которые демонстрируют, что иАПФ уменьшают массу гипертрофированного миокарда ЛЖ. Это обусловлено тем, что названные препараты обладают перmissiveм антиадренергическим действием, эффективно устраняют механический стресс (высокое АД) и воздействие на миокард ангиотензина II. Последнее обстоятельство связано со способностью иАПФ подавлять активность как плазменной, так и тканевой миокардиальной ренин-ангиотензиновой системы [3, 5, 6, 7, 8].

### Литература

1. Devereux RB, Agabiti-Rosei E, Dahlöf B. Regression of left ventricular hypertrophy as surrogate end-point for morbid events in antihypertensive treatment trials // J Hypertens 1996, 14: S95–101.
2. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension// Physiol. Rev. 1982, 62: 347–504.
3. Guizard C, Sassano P. Placebo-controlled comparison of spirapril at 6 mg/day in mild essential hypertension// Ibid. 61–68.
4. Lagagh G. Cardiac pathophysiology and its heterogeneity in patients with established hypertensive disease// Am. J. Med. 1988,84: 3–11.
5. Muiesan MI, Salvetti M, Rizzoni D. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment// J. Hypertens 1995, 13:1091–1097/
6. Regression of cardiovascular structural changes by antihypertensive treatment// Hypertension 1984, 6: 150–157.
7. Roman O, Bunout D, Prats H. Efficacy and safety of spirapril a new ACE inhibitor. A long term study on hypertensive patients// J. Hypertens. 1994, 12:165.
8. Safar ME, Laurent SL, Bouthier JD. Effect of converting enzyme inhibitors on hypertensive large arteries in humans// J. Hypertens. 1986, 5: S285–289.
9. Vedecchia P, Schillaci G, Borgioni C. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension// Circulation 1998, 97:48–54.

### Abstract

*In total, 62 patients with mild to moderate arterial hypertension underwent echocardiography and Doppler cardiography. For 12 weeks, all participants received spirapril, 6 mg/d. Spirapril therapy was associated with reduced left ventricular hypertrophy and pathological heart remodeling type number.*

**Keywords:** Arterial hypertension, remodeling, left ventricular hypertrophy, spirapril.

Таблица 3

Динамика морфо-функциональных параметров сердца при эхокардиографии на фоне терапии Квадроприлом®

Показатель	Исходно	6 мес. терапии
КСР, мм	29,4±0,7	27,9±0,5
КДР, мм	44,2±0,8	43,9±0,6
КСО, мл	33,8±1,6	32,7±1,2
КДО, мл	89,2±3,1	86,6±2,9
ФВ (%)	57,5±2,2	61,1±2,3
ЗСЛЖ, мм	9,7±0,3	9,3±0,2
МЖП, мм	10,1±0,3	9,6±0,3
ОТС	0,44±0,02	0,40±0,03
ММЛЖ, г	194,7±6,9	178,3±7,5
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	108,5±3,9	97,6±3,8

### Выводы

1. У пациентов с различной степенью повышения АГ выявляются различные типы ремоделирования ЛЖ.
2. У пациентов с мягкой АГ нормальная форма ЛЖ выявлялась в 60 % случаев, концентрическое ремоделирование – в 25 % и концентрическая гипертрофия – в 15 %.
3. У пациентов с умеренной АГ в равной степени обнаруживались концентрическая (38 %) и эксцентрическая (35 %) гипертрофия при незначительном количестве концентрического ремоделирования.
4. Длительный прием Квадроприла® способствует торможению процессов гипертрофического ремоделирования, достоверно снижает толщину МЖП, уменьшает ММЛЖ и ИММЛЖ, увеличивает количество пациентов с нормальной формой (геометрией ЛЖ) и уменьшает количество пациентов с концентрической гипертрофией и концентрическим ремоделированием.

Поступила 13/02-2007