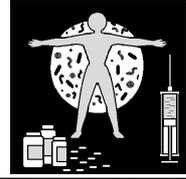


ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ



УДК 616.12-007:616-08-07

ВОЗМОЖНОСТИ РЕГРЕССА РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА И ИЗМЕНЕНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ЛИЗИНОПРИЛОМ

В.Р.Вебер, М.П.Рубанова, С.В.Жмайлова, П.М.Губская, М.Е.Евсеев, В.Е.Горицына,
Н.А.Кулик, Д.Р.Сулиманова

PROBABLE REGRESSION OF HEART REMODELING AND CHANGES OF AUTONOMOUS REGULATION UNDER USE OF LISINAPRIL IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

V.R.Veber, M.P.Rubanova, S.V.Zhmailova, P.M.Gubskaja, M.E.Evseev, V.E.Goritsyna, D.R.Sulimanova

Институт медицинского образования НовГУ, kafpdo@mail.ru

Исследованы возможности обратного развития ремоделирования сердца и изменения вегетативной регуляции у больных артериальной гипертензией (АГ) женщин при эффективной антигипертензивной терапии лизиноприлом. Показано, что отсутствие у части больных АГ на фоне проводимой антигипертензивной терапии регресса структурно-функционального ремоделирования миокарда левого желудочка, несмотря на достижение целевого уровня АД, сочетается с неблагоприятными вегетативными сдвигами. Авторами обоснована необходимость исследования у больных АГ динамики вегетативных показателей для оценки эффективности проводимой антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ремоделирование сердца, гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция сердца, вегетативный тонус, симпатикотония, ваготония, лизиноприл

The study investigated probable regression of heart remodeling and change in autonomous regulation under use of Lisinopril in women with essential hypertension, in which antihypertensive therapy with Lisinopril was effective. It is shown that remodeling of left ventricular myocardium combines with unfavorable changes in autonomous regulation in some patients with essential hypertension despite reaching desired levels of blood pressure. The authors have proved the necessity of researching autonomous regulation in patients with essential hypertension to evaluate efficiency of antihypertensive therapy.

Keywords: essential hypertension, heart remodeling, left ventricular hypertrophy, diastolic dysfunction, autonomic profile, sympathicotonia, vagotonia, Lisinopril

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) и диастолическая дисфункция левого желудочка (ДЛЖ) являются основными формами ремоделирования сердца при артериальной гипертензии (АГ) и в значительной мере определяют прогноз заболевания. Их обратное развитие является одной из основных задач антигипертензивной терапии и служит важным критерием ее эффективности [1-6]. Показано, что уменьшение массы миокарда в процессе антигипертензивной терапии без регресса выраженности фиброза на фоне антигипертензивной терапии в ряде случаев приводит к ухудшению диастолической функции левого желудочка (ДФЛЖ) и формированию «маленького фиброзного сердца». Данный вариант ремоделирования более уязвим при гемодинамических перегрузках [7,8].

Важную роль в патогенезе развития и прогрессирования АГ, в ремоделировании сердца играют изменения вегетативной регуляции [9,10], поэтому изучение динамики вариантов ремоделирования сердца, их связи с вегетативными изменениями на фоне антигипертензивной терапии необходимо для выработки индивидуализированных и эффективных способов лечения АГ.

Одним из наиболее часто используемых для лечения АГ классов препаратов являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Доказана способность ИАПФ уменьшать гипертрофию миокарда у больных АГ [11-13]. Также доказано их положительное воздействие на ДФЛЖ [14,15], что, вероятно, частично связано со способностью этого класса препаратов вызывать регрессию фиброза за счет подавления выработки АТ II и альдостерона, стимулирующих фибротические процессы.

Цель исследования — оценить возможности обратного развития структурно-функционального ремоделирования сердца и динамику вегетативных показателей у больных артериальной гипертензией на фоне эффективной антигипертензивной терапии лизиноприлом.

Материал и методы исследования

В число обследованных 77 женщин, больных АГ II ст. (ЕОК/ЕОАГ, 2013), ранее не получавших регулярную антигипертензивную терапию, у которых был исключен вторичный генез АГ и сопутствующие заболевания, вызывающие ремоделирование миокарда, были

включены 23 женщины (средний возраст 52,6±1,4 лет), у которых на фоне монотерапии лизиноприлом был достигнут и стойко удерживался целевой уровень артериального давления. Обследование проводилось до начала лечения и через 3 месяца терапии лизиноприлом.

Исследование вегетативной нервной системы проводилось методом вариационной интервалометрии. За основу взят показатель индекса напряжения (ИН), характеризующий активность механизмов симпатической регуляции, состояние центрального контура регуляции. К группе больных АГ с исходной симпатикотонией относились больные со значениями ИН в состоянии покоя >200, с исходной ваготонией со значениями ИН в состоянии покоя <100.

Методом эхокардиографии определялись конечно-диастолический и конечно-систолический размеры левого желудочка (КДР, мм; КСР, мм), конечный диастолический и конечный систолический объемы левого желудочка (КДО, мл; КСО, мл). Измерялась толщина межжелудочковой перегородки (МЖП, мм) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ, мм), относительная толщина стенок (ОТС) рассчитывалась по формуле: $OCT = (MЖП + ЗСЛЖ) / КДР$. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывается по формуле: $ММЛЖ = 1,04 \times [(MЖП + ЗСЛЖ + КДР)^3 - (КДР)^3] - 13,6$. В зависимости от значений ОТС и ИММЛЖ выделяются следующие варианты ремоделирования левого желудочка: 1) концентрическая гипертрофия левого желудочка — КГЛЖ (увеличение ИММЛЖ и ОТС); 2) эксцентрическая гипертрофия — ЭГЛЖ (увеличение ИММЛЖ при нормальной ОТС); 3) концентрическое ремоделирование (увеличение ОТС при нормальном ИММЛЖ); 4) нормальная геометрия левого желудочка.

Исследование диастолической функции левого желудочка проводилось методом доплер-эхокардиографии, за основу взят показатель E/A трансмитрального кровотока. Диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) диагностировалась при значениях E/A < 1,0.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы «Statistica 6,0».

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования показали, что показатель ИММЛЖ в среднем по группе до лечения составил $123,01 \pm 45,42 \text{ г/м}^2$, а после лечения — $112,76 \pm 27,42 \text{ г/м}^2$, однако различия не были достоверными ($p > 0,05$). При индивидуальном сопоставлении значений ИММЛЖ до и после лечения было выявлено, что у преобладающего большинства пациентов (61,5%) значимого изменения значения ИММЛЖ не произошло. Достоверно реже на фоне терапии с исходным выявлялась значительное (на 10% и более) уменьшение ИММЛЖ — у 15,4% пациентов ($\chi^2 = 11,175$; $p = 0,001$). Особого внимания заслуживает тот факт, что у 23,1% больных АГ через 3 месяца лечения лизиноприлом, несмотря на достижение и стойкое удержание целевого уровня АД, отмечалось увеличение ИММЛЖ на 10% и более (рис.1).

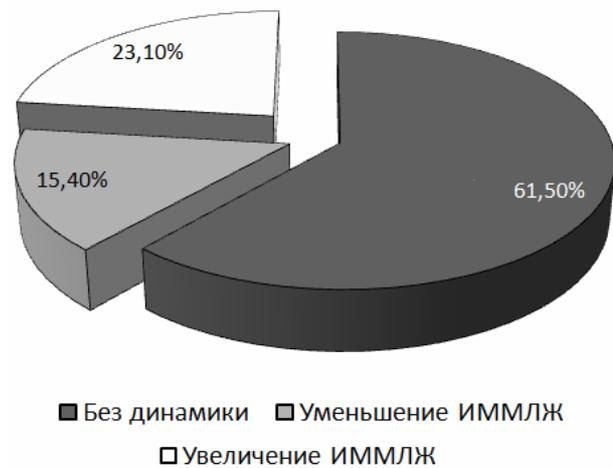


Рис.1. Динамика индекса массы миокарда на фоне терапии лизиноприлом

Анализ вариантов ремоделирования ЛЖ показал (рис.2), что до лечения в данной подгруппе пациентов преобладали более прогностически неблагоприятные концентрические варианты ремоделирования миокарда (58,8%) и ЭГЛЖ (35,3%). Нормальная геометрия

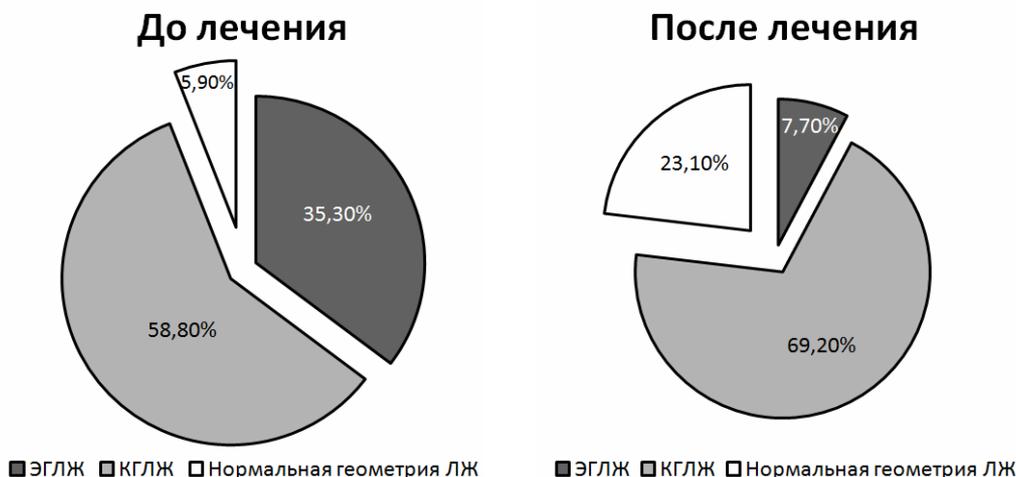


Рис.2. Частота (в %) вариантов ремоделирования левого желудочка у больных АГ женщин до лечения и через 3 месяца терапии лизиноприлом

геометрия ЛЖ выявлялась только у 5,9% пациентов, что было достоверно реже по сравнению с КВРЛЖ ($\chi^2 = 18,581$; $p = 0,0001$) и с ЭГЛЖ ($\chi^2 = 9,333$; $p = 0,002$). Через 3 месяца лечения лизиноприлом, по сравнению с исходной точкой, отмечалось значительное увеличение доли больных с нормальной геометрией ЛЖ (с 5,9% до 23,1%; $\chi^2 = 6,583$; $p = 0,01$) и уменьшение количества больных с ЭГЛЖ (с 35,3% до 7,7%; $\chi^2 = 4,138$; $p = 0,042$). КВРЛЖ были выявлены у 69,2% больных, что было достоверно чаще, чем частота нормальной геометрии ЛЖ ($\chi^2 = 4,855$; $p = 0,028$) и ЭГЛЖ ($\chi^2 = 16,427$; $p = 0,0001$).

Выявлено, что у большинства больных (53,85%), несмотря на проводимую в течение 3 месяцев эффективную в плане контроля за АД антигипертензивную терапию, вариант ремоделирования ЛЖ не изменился. Улучшение варианта ремоделирования миокарда (переход КВРЛЖ или ЭГЛЖ в нормальную геометрию) было выявлено только у 23,07% пациентов ($\chi^2 = 4,138$; $p = 0,042$). Необходимо отметить, что у 23,08% пациентов была выявлена отрицательная динамика ремоделирования миокарда, в том числе у 7,69% больных изначально с нормальной геометрией ЛЖ, несмотря на проводимую антигипертензивную терапию, развились КВРЛЖ и в 15,39% случаев отмечался переход ЭГЛЖ в прогностически более неблагоприятные КВРЛЖ.

Разноплановость динамики ремоделирования миокарда у пациентов на фоне терапии позволяет предположить участие различных патогенетических механизмов, влияющих на данный процесс, одним из которых, по-видимому, является активность ВНС. Есть ли связь между изменениями вегетативного тонуса на фоне терапии лизиноприлом и динамикой ремоделирования миокарда?

Исследование динамики вегетативных показателей на фоне трехмесячной терапии лизиноприлом выявило следующие варианты изменения вегетативного тонуса в покое:

- 1) переход симпатотонии в нормотонию — у 16,7% больных,
- 2) уменьшение симпатотонии в покое — у 11,1% больных,
- 3) переход ваготонии в нормотонию — у 5,6% больных,
- 4) переход нормотонии в ваготонию — у 22,2% больных,
- 5) значительное нарастание симпатикотонии в покое — у 11,1% больных.

Первые три варианта изменения вегетативного тонуса можно рассматривать как положительную динамику, а последние два — как неблагоприятные последствия терапии.

Таким образом, вегетотропное воздействие лизиноприла было отмечено у 66,7% исследуемых женщин. Положительная и отрицательная динамика вегетативных показателей были выявлены у одинакового числа пациентов — у 33,3%. Следует отметить, что только у 16,7% больных нормализовался вегетативный тонус и показатели ИН, КМ, МВ2/БВ стали в пределах нормотонии. Положительная динамика отмечалась и у одной из пациенток с исходной симпатикотонией —

ИН после лечения у нее снизился на 62%, что свидетельствует об уменьшении влияния САС и на сердечный ритм и уменьшении напряжения регуляторных механизмов. Необходимо также отметить, что у двух больных выраженность симпатикотонии увеличилась по сравнению с исходным уровнем: у одной больной — на 125%, а у другой — на 25%. Такое увеличение симпатических влияний через 3 месяца терапии лизиноприлом вряд ли можно считать положительными сдвигами в вегетативной регуляции у больных АГ.

В общем по группе было выявлено, что до начала лечения (рис.3) исходная симпатотония и нормотония отмечались с одинаковой частотой в 43,5%. Исходная ваготония была выявлена значительно реже у 13,0% больных ($\chi^2 = 7,13$; $p = 0,008$).

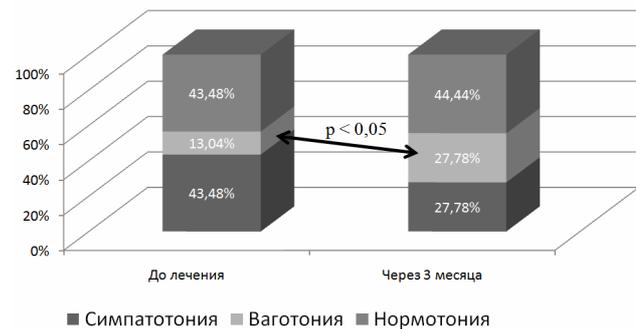


Рис.3. Изменение доли больных (в %) с нормотонией, преобладанием симпатотонии или ваготонии на фоне терапии лизиноприлом

Через 3 месяца терапии (рис.3) ваготония и симпатикотония в состоянии покоя были выявлены с одинаковой частотой у 27,78%, а нормотония — у 44,44%. Однако преобладание нормотонии не было статистически значимым ($p > 0,05$).

Стоит отметить, что ваготонический вегетативный тонус в состоянии покоя достоверно чаще встречался в группе пациентов после трехмесячной терапии лизиноприлом, чем до лечения (27,78% и 13,04% соответственно; $\chi^2 = 4,01$; $p = 0,045$).

Схожие результаты были получены в экспериментальной работе М.М.Фатеева с соавт. [16], где изучалось влияние на сердечный ритм подвергшихся стрессовым воздействиям животных таких ингибиторов АПФ, как квинаприл, эналаприл, лизиноприл. Все перечисленные ингибиторы АПФ повышали активность парасимпатического отдела автономной нервной системы и снижали тонус симпатического, что в целом авторами расценивалось как благоприятное действие. Однако отмеченные авторами изменения происходили на фоне выраженного изменения общей вариабельности ритма, что, как известно, имеет неблагоприятное прогностическое значение.

Заключение

Разнонаправленное воздействие лизиноприла на вегетативную регуляцию у больных АГ, по-видимому, объясняет и разнонаправленные изменения процессов ремоделирования сердца при длительной терапии лизиноприлом, несмотря на стойкое достижение целевого уровня АД. Таким образом, результаты исследова-

ния проиллюстрировали, что для оценки эффективности антигипертензивной терапии кроме достижения целевого уровня АД и оценки изменений структурно-функционального состояния миокарда (ИММЛЖ, ДФЛЖ) необходимо исследовать динамику вегетативного тонуса. Неблагоприятные изменения вегетативной регуляции на фоне лечения, видимо, требуют внесения изменений в тактику проводимой терапии.

Статья подготовлена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках базовой части государственного задания.

1. Житникова Л.М. «Новые» антагонисты кальция в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // РМЖ. 2010. №22(18). С.1366-1371.
2. Ухолкина Г.Б. Бета-блокаторы — современное состояние вопроса // РМЖ. 2010. Т. 18. №22. С.1360-1371.
3. Остроумова О.Д., Шорикова Е.Г., Галеев Н.Ю. Артериальная гипертензия и гипертрофия миокарда левого желудочка. Лозартан: «верный друг лучше новых двух» // РМЖ. 2011.Т.19. №11. С.200-204.
4. Pierdomenico S.D., Lapenna D, Cucurullo F. Regression of echocardiographic left ventricular hypertrophy after 2 years of therapy reduces cardiovascular risk in patients with essential hypertension // Am. J. Hypertens. 2008. №21 (4). P.64-70.
5. Volpe M., Battistoni A., Tocci G. et al. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers // J. Hypertens. 2012. №30. P.1056-1064.
6. Pokharel P., Bella J.N. Regression of left ventricular hypertrophy: Lessons from clinical trials // OA Evidence-Based Medicine. 2013. №1(2). P.13.
7. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Гипертрофия левого желудочка: патогенез, диагностика и возможность обратного развития под влиянием антигипертензивной терапии // Кардиология. 1998. № 5. С.80-85.
8. Brilla C.G., Janicki J.S., Weber K.T. Impaired diastolic function and coronary reserve in genetic hypertension. Role of interstitial fibrosis and medial thickening of intramyocardial coronary arteries // Circulation. 1993. Vol.88. P.993-1003.
9. Алиева А.М., Копелев А.М., Касатова Т.Б. Оценка вариабельности сердечного ритма при артериальной гипертензии // Лечебное дело. 2004. №1. С.53-59.
10. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Шевченко О.В. Сравнительная оценка влияния иАПФ (фозиноприл) и β-адреноблокатора (атенолол) на вегетативную регуляцию сердца у больных артериальной гипертензией // РФК. 2008. №1. С.10-13.
11. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Батаралиев Т.А. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. М.: Литтерра, 2007. 351 с.
12. Михайлов Г.В, Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Сердечно-сосудистое сопряжение: клиническое значение, методы оценки и возможности медикаментозной коррекции // Журнал Сердечная Недостаточность. 2012. № 2. С.111-117.
13. Agabiti-Rosei E, Porteri E, Rizzoni D. Arterial stiffness, hypertension, and rational use of nebivolol // V asc Health Risk Manag. 2009. №5(1). P.353-360.
14. Евсиков Е.М., Люсов В.А., Байкова О.А. Особенности воздействия ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на диастолическую функцию левого желудочка у больных артериальной гипертензией при продолжительной гипотензивной терапии // Рос. кардиол. журнал. 2002. №2. С.45-49.
15. Cockcroft J.R. Perindopril: the reasonable choice in patients with coronary artery disease // Int. J. Clin. Pract. 2005. №59(5). P.600-604.
16. Фатеев М.М., Григорьева М.В., Сидоров А.В., Кузьмин Ф.А. Воздействие ингибиторов АПФ и блокаторов кальциевых каналов на сердечный ритм крыс, находящихся в различных состояниях // Сб. науч. тр. III Съезда физиологов СНГ. 1-6 октября 2011 г. Ялта, Украина. М.: Медицина-Здоровье, 2011. С.35.

References

1. Zhitnikova L.M. «Novye» antagonisty kal'tsia v lechenii serdechno-sosudistykh zabolevaniy ["New" calcium antagonists in treatment of cardiovascular diseases]. Russkii meditsinskii zhurnal, 2010, vol. 18, no. 22, pp. 1366-1371.
2. Ukholkina G.B. Beta-blokatory – sovremennoe sostoianie voprosa [Beta-blockers: current state]. Russkii meditsinskii zhurnal, 2010, vol. 18, no. 22, pp. 1360-1371.
3. Ostroumova O.D., Shorikova E.G., Galeev N.Iu. Arterial'naia gipertoniia i gipertrofiia miokarda levogo zheludochka. Lozartan: «vernii drug luchshe novykh dvukh» [Essential hypertension and left ventricular hypertrophy. Losartan: "One old friend is better than two new ones"]. Russkii meditsinskii zhurnal, 2011, vol. 19, no. 4, pp. 200-204.
4. Pierdomenico S.D., Lapenna D, Cucurullo F. Regression of echocardiographic left ventricular hypertrophy after 2 years of therapy reduces cardiovascular risk in patients with essential hypertension. American Journal of Hypertension, 2008, no. 21 (4), pp. 64-70.
5. Volpe M., Battistoni A., Tocci G., Agabiti-Rosei E., Catapano A.L., Coppo R. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. Journal of Hypertension, 2012, no. 30, pp. 1056-1064.
6. Pokharel P., Bella J.N. Regression of left ventricular hypertrophy: Lessons from clinical trials. OA Evidence-Based Medicine, 2013, no. 1(2), p. 13.
7. Sidorenko B.A., Preobrazhenskii D.V. Gipertrofiia levogo zheludochka: patogenez, diagnostika i vozmozhnost' obratnogo razvitiia pod vlianiem antigipertenzivnoi terapii [Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, diagnostics and possibility of regression under hypotensive treatment]. Kardiologiya, 1998, no. 5, pp. 80-85.
8. Brilla C.G., Janicki J.S., Weber K.T. Impaired diastolic function and coronary reserve in genetic hypertension. Role of interstitial fibrosis and medial thickening of intramyocardial coronary arteries. Circulation, 1993, vol. 88, pp. 993-1003.
9. Alieva A.M., Kopelev A.M., Kasatova T.B. Otsenka variabelnosti serdechnogo ritma pri arterial'noi gipertenzii [Heart rate variability evaluation in patients with essential hypertension]. Lechebnoe delo, 2004, no. 1, pp. 53-59.
10. Kiselev A.R., Gridnev V.I., Shevchenko O.V. Sravnitel'naia otsenka vlianiia iAPF (fozinopril) i β-adrenoblokatora (atenolol) na vegetativnuu reguliatsiu serdtsa u bol'nykh arterial'noi gipertoniie [Comparison of ACE inhibitors (Fosinopril) and β-adrenoblocker (Atenolol) effects on autonomic regulation of the heart in patients with arterial hypertension]. Rational'naia farmakoterapiia v kardiologii – Rational Pharmacotherapy in Cardiology, 2008, no. 1, pp. 10-13.
11. Preobrazhenskii D.V., Sidorenko B.A., Bataraliev T.A. Ingibitory angiotenzin-prevrashchaiushchego fermenta [Angiotensin Converting Enzyme inhibitors]. M., "Litterra" Publ., 2007. 351 p.
12. Mikhailov G.V., Orlova Ia.A., Ageev F.T. Serdechno-sosudistoe sopriazhenie: klinicheskoe znachenie, metody otsenki i vozmozhnosti medikamentoznoi korrektsii [Cardiovascular coupling: clinical value, assessment methods and features of drug treatment]. Zhurnal Serdechnaia Nedostatochnost' – Russian Heart Failure Journal, 2012, no. 2, pp. 111-117.
13. Agabiti-Rosei E, Porteri E, Rizzoni D. Arterial stiffness, hypertension, and rational use of nebivolol. Vascular Health and Risk Management, 2009, no. 5(1), pp. 353-60.
14. Evsikov E.M., Liusov V.A., Baikova O.A. Osobennosti vozdeistviia ingibitorov angiotenzin-prevrashchaiushchego fermenta na diastolicheskuiu funktsiiu levogo zheludochka u bol'nykh arterial'noi gipertenziei pri prodolzhitel'noi gipertenzivnoi terapii [Pequilarities of ACE inhibitors influence on diastolic function of the left ventricle in patients with essential hypertension under long-term antihypertensive therapy]. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal – Russian Journal of Cardiology, 2002, no. 2, pp. 45-49.
15. Cockcroft J.R. Perindopril: the reasonable choice in patients with coronary artery disease. International Journal of Clinical Practice, 2005, no. 59(5), pp. 600-604.
16. Fateev M.M., Grigor'eva M.V., Sidorov A.V., Kuz'min F.A. Vozdeistvie ingibitorov APF i blokatorov kal'tsievyykh kanalov na serdechnyi ritm krys, nakhodiashchikhsia v razlichnykh sostoianiiakh [ACE inhibitors and Calcium blockers impacts on the heart rate of rats in different states]. Sbornik nauchnykh trudov III S'ezda fiziologov SNG [Proc. of the 3rd Scient. Conf. of Physiologists of CIS Countries]. Ialta, Ukraina, 2011. Moscow, "Meditsina-Zdorov'e" Publ., 2011, p. 35.