

Вплив тривалої терапії раміприлом та лосартаном на структурно-функціональні зміни міокарда у пацієнтів з гіпертонічною хворобою

В.К. Ташук, Є.І. Шоріков, Д.В. Шорікова

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпертрофія лівого шлуночка, кардіогемодинаміка, ремоделювання міокарда, раміприл, лосартан

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів ураження органів-мішеней є основними чинниками, що визначають перебіг гіпертонічної хвороби (ГХ) [1–3, 17]. Одним із важливих предикторів несприятливого прогнозу є гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) [1, 3, 17]. У низці досліджень доведено, що інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) раміприл (RACE, HUSAR, PART-3, NIDDM) та блокатор рецепторів ангіотензину II (БРАІІ) лосартан (LIFE, ESRD, ELITE) впливає на зворотний розвиток ГЛШ [4, 5, 9, 11, 14, 16]. Окрім того, тривала терапія ІАПФ та БРАІІ [7, 10, 12] покращує скоротливу функцію міокарда, що є важливим показником при застосуванні цих препаратів у хворих з хронічною серцевою недостатністю (ХСН).

Матеріал і методи

Обстежено 56 хворих на ГХ у поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС) (27 чоловіків віком у середньому $(51,15 \pm 7,40)$ року, 29 жінок віком у середньому $(52,03 \pm 6,80)$ року). ГХ II стадії без супутньої ІХС діагностовано у 16 хворих, ГХ II стадії зі стабільною стенокардією II функціонального класу – у 40 хворих.

Для верифікації діагнозу використовували такі методи дослідження: клініко-інструментальні (опитування, об'єктивне обстеження, вимірювання артеріального тиску (АТ), електрокардіографія, велоергометрія, ехокардіографія), загальні клініко-лабораторні обстеження. Діагноз ІХС та ступінь артеріальної гіпертензії визначали з використанням критеріїв, рекомендованих Українською асоціацією кардіологів (2004) та Європейським товариством гіпертензії та кардіології (ESH-ESC Guidelines, COMMITTEE, 2003) [2, 17].

Ехокардіографічне дослідження виконували за допомогою ультразвукових сканерів «EnVisor HD» («Philips Ultrasound System», США) та «Interspec XL» (США) парастернальним доступом з аналізом розмірів порожнин серця за довгою та короткою осями лівого шлуночка (ЛШ) в одномірній і двомірній проєкціях. Вимірювання проводили в М-модальному режимі в стандартних ехокардіографічних позиціях. Визначали кінцеводіастиольний розмір (КДР), кінцевосистолічний розмір (КСР), товщину задньої стінки ЛШ у систолу (ТЗСс) та діастолу (ТЗСд), товщину міжшлуночкової перегородки в систолу (ТМШПс) та діастолу (ТМШПд), розмір кореня аорти на початку систоли та передньозадній розмір лівого передсердя.

Кінцеводіастиольний (КДО) та кінцевосистолічний (КСО) об'єми, ударний об'єм, фракцію викиду (ФВ) розраховували за формулою L.E. Teicholz. Масу міокарда (ММ) ЛШ визначали за формулою R. Devereux та N. Reichek в модифікації ASE (American Society of Echocardiography):

$$MM \text{ ЛШ} = 0,8 \cdot \{1,04 \cdot ([КДР + ТЗСд + ТМШПд]^3 - [КДР]^3)\} + 0,6 [13].$$

ГЛШ діагностували за Фремінгемськими критеріями (індекс ММ ЛШ (ІММ ЛШ) для чоловіків більше 134 г/м^2 , для жінок – більше 110 г/м^2). Відносну товщину стінок ЛШ (ВТС) розраховували за такою формулою:

$$BTC = [2ТЗСд]/КДР.$$

За типами геометрії ЛШ хворі розподілили так: 12 (21,43 %) хворих з нормальною геометрією (ІММ ЛШ не збільшений, ВТС < 0,45); 12 (21,42 %) хворих з концентричним ремоделюванням (ІММ ЛШ не збільшений, ВТС > 0,45); 11 (19,64 %) хворих з ексцентричною гіпертрофією (ІММ ЛШ більше норми, ВТС < 0,45);

Таблиця 1

Вплив раміприлу та лосартану на показники гіпертрофії лівого шлуночка протягом 12 тиж спостереження у хворих на ГХ у поєднанні з ІХС

Показник	Величина показника ($M \pm m$) у групах застосування			
	раміприлу		лосартану	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ТЗСд, см	1,23±0,19	1,16±0,14 P=0,008	1,29±0,24	1,22±0,21 P=0,02
ТМШПд, см	1,11±0,22	1,08±0,18 P>0,05	1,17±0,25	1,12±0,23 P=0,017
ММ ЛШ, г	260,12±65,84	243,31±41,93 P=0,09	306,06±89,29	263,49±66,18 P=0,002
ІММ ЛШ, г/м ²	126,77±33,17	118,56±20,67 P=0,1	153,50±37,91	132,73±28,59 P=0,001
ВТС	0,46±0,07	0,44±0,05 P=0,051	0,47±0,09	0,46±0,07 P>0,05

Примітка. P – рівень достовірності різниці показників у динаміці лікування.

21 (37,5 %) хворий з концентричною гіпертрофією (ІММ ЛШ більше норми, ВТС > 0,45).

Підбір антигіпертензивної терапії проводили залежно від клінічного перебігу захворювання та вихідного рівня АТ. Раміприл (рамірил, «MicroLabs», Індія) призначали 1 раз на день у початковій дозі 5 мг з поступовим підвищенням дози до 10 мг залежно від рівня АТ. Титрування лосартану (ангізар, «MicroLabs», Індія) починали з 50 мг зі збільшенням дози до 100 мг при необхідності. Обстеженню підлягало 32 пацієнти, що приймали раміприл, і 24 хворих, які приймали лосартан. Більшість пацієнтів, що включені в дослідження, раніше не отримували антигіпертензивної та антиішемічної терапії або застосовували її нерегулярно, тому залучення в дослідження проводили без попередньої відміни препаратів. Загальна тривалість періоду спостереження становила в середньому 12 тиж. Обстеження проводили перед початком лікування та наприкінці дослідження. Загальноклінічне спостереження проводили кожні 2 тиж упродовж всього періоду лікування.

Отримані результати обробляли за допомогою програмного пакету «Statistica 6.0» (Stat Soft inc., США). Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тесту Колмогорова–Смірнова. Достовірність різниці визначали за допомогою Т-критерію Вілкоксона. Дані представлені у вигляді $M \pm m$, де M – середнє, m – стандартне відхилення. При $P < 0,05$ розбіжності вважали статистично достовірними.

Результати та їх обговорення

За період спостереження із дослідження вибула 1 хвора, що приймала раміприл, унаслідок

появи сильного сухого кашлю. Через 12 тиж виявлено достовірне зниження робочого АТ: систолічного (САТ) – з (153,45±14,25) до (131,87±6,51) мм рт. ст., діастолічного (ДАТ) – з (95,12±8,22) до (85,62±8,21) мм рт. ст. – при застосуванні раміприлу; САТ – з (157,14±13,25) до (129,00±4,18) мм рт. ст., ДАТ – з (94,64±9,29) до (79,00±5,47) при застосуванні лосартану.

Через 12 тиж антигіпертензивної терапії спостерігали достовірне зменшення ТЗСд (табл. 1) на тлі прийому як раміприлу, так і лосартану ($P < 0,05$), зменшення ТМШП після лікування лосартаном ($P < 0,05$), при збереженні такої ж тенденції після лікування раміприлом, хоча для раміприлу зменшення ТМШП виявилось недостатнім.

Застосування лосартану протягом 12 тиж у хворих на ГХ у поєднанні з ІХС сприяло достовірному зменшенню ММ ЛШ та ІММ ЛШ ($P < 0,05$), при незмінній ВТС ($P > 0,05$). І хоча в дослідженні LIFE [16] зворотний розвиток ГЛШ спостерігали у хворих з ГХ при більш тривалому лікуванні (36 міс), наші результати збігаються з результатами інших досліджень [6, 9, 12, 16], в яких були включені пацієнти з ГХ та ожирінням [6], ГХ та ХСН [9], після інфаркту міокарда [12], а також пацієнти з нирковою недостатністю [16]. В цих дослідженнях зменшення ММ ЛШ відбувалося за менший проміжок часу (4–12 міс). При застосуванні раміприлу спостерігали тенденцію до зменшення ММ ЛШ ($P = 0,09$) та ІММ ЛШ ($P = 0,1$). І хоча зміни не були достовірними, проте на фоні застосування саме цього препарату відзначали достовірне зменшення ВТС, а цей показник, як відомо, визначає тип ремоделювання ЛШ. Зменшення ВТС та ІММ ЛШ на тлі прийому раміприлу (див. табл. 1) дозволяє припустити наявність

Таблиця 2

Вплив раміприлу та лосартану на показники кардіогемодинаміки протягом 12 тиж спостереження у хворих на ГХ у поєднанні з ІХС ($M \pm m$)

Показник	Величина показника ($M \pm m$) у групах застосування			
	раміприлу		лосартану	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
КДО, мл	135,1±35,7	135,3±18,9 P>0,05	158,5±35,8	139,2±19,8 P=0,01
КСО, мл	55,0±14,4	52,5±35,7 P>0,05	66,1±19,2	54,1±10,4 P=0,008
УО, мл	87,3±24,8	86,8±22,5 P>0,05	92,4±22,6	85,2±13,4 P>0,05
УІ, мл/м ²	42,6±12,9	42,4±11,5 P>0,05	46,8±11,1	43,5±7,5 P>0,05
ФВ, %	60,1±7,1	60,6±9,9 P>0,05	58,3±6,3	61,2±4,7 P=0,03
Ліве передсердя, см	3,91±0,55	3,76±0,55 P=0,02	3,16±0,40	3,04±0,37 P>0,05

Примітка. P – рівень достовірності різниці показників у динаміці лікування.

тенденції до зміни концентричної гіпертрофії та концентричного ремоделювання на нормальну геометрію ЛШ. Наші результати підтверджують дані інших досліджень [4, 7, 8, 11], в яких зворотний розвиток ГЛШ відзначався через 3–6 міс антигіпертензивної терапії і був більш виражений у хворих після гострого інфаркту міокарда.

У хворих на ГХ спостерігали збільшення серцевого викиду, збільшення периферійного судинного опору, збільшення об'єму циркулюючої крові. Зокрема, прямий кореляційний зв'язок між ФВ та вихідним систолічним АТ у нашому дослідженні становив $r=0,58$, $p<0,05$ (рисунок). Тому при лікуванні ГХ важливою є оцінка не лише

антигіпертензивного ефекту препаратів, а і їх вплив на кардіогемодинаміку та параметри скоротливості ЛШ (табл. 2).

У хворих, що отримували раміприл, достовірних змін КДО та КСО не було виявлено ($P>0,05$), хоча спостерігали тенденцію до зниження КСО на 4,7 %; ударний об'єм (УО), ударний індекс (УІ) та інтегральний показник скоротливості – ФВ – достовірно не збільшувалися ($P>0,05$), проте відзначали достовірне зменшення передньозаднього розміру лівого передсердя ($P=0,02$). У пацієнтів, що отримували лосартан, через 3 міс КДО ЛШ зменшився ($P=0,01$) при одночасному зниженні КСО ЛШ ($P=0,008$). У цій же групі відзначено підвищення ФВ з 58,3 до 61,2 % ($P=0,03$). І хоча збільшення ФВ відбувалося в межах нормальних значень, слід враховувати, що, по-перше, в дослідження були включені хворі з ФВ більше 40 %, по-друге, ці зміни характеризують динаміку та напрямок дії препарату, а також підтверджують те, що антигіпертензивний ефект лосартану не залежить від серцевого викиду, натомість цей препарат покращує скоротливість ЛШ. Зменшення об'єму лівого передсердя на тлі лосартану не було достовірним ($P>0,05$) і становило 3,94 % від вихідного об'єму. Кореляційний зв'язок між САТ та ФВ після лікування становив $r=0,37$ ($P>0,05$).

На основі проведеного дослідження можна припустити, що у хворих на ГХ у поєднанні з ІХС відбуваються структурно-функціональні зміни серцевого м'яза, що проявляється гіпертрофією стінок міокарда, збільшенням його маси та зміною геометрії ЛШ. Цей факт, а також знижен-

Correlation: $r = ,58176$, $p < 0,05$

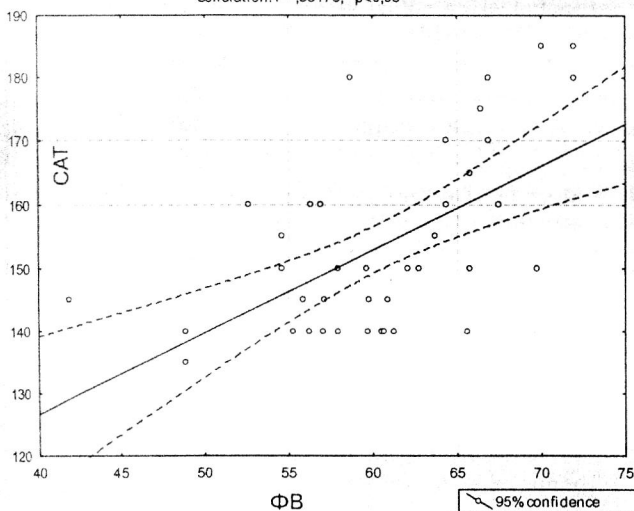


Рисунок. Зв'язок між систолічним артеріальним тиском та фракцією викиду лівого шлуночка.

ня скоротливої функції серцевого м'яза призводять до змін кардіогемодинаміки, що проявляються збільшенням кінцевих об'ємів у систолу та діастолу та зниженням загальної ФВ і, в кінцевому результаті, призводять до розвитку серцевої недостатності. Окрім ЛШ, страждають інші відділи серця, зокрема ліве передсердя.

Через 12 тиж лікування раміприлом достовірно знижувався як САТ, так і ДАТ на 15 % від вихідного, при збереженні ФВ на рівні вихідної, зменшенні КСР лівого передсердя на 3,84 %, КСО ЛШ – на 4,55 %, при незміненому КДО ЛШ. Через 12 тиж лікування лосартаном відзначали зниження КСО ЛШ та КДО ЛШ, при меншому впливі на ліве передсердя. І хоча на фоні лосартану вихідний АТ знижувався на 17,8 %, ФВ не тільки не знижувалася, а навіть достовірно підвищувалася. Отже обидва препарати позитивно впливають на кардіогемодинаміку, і їх бажано застосовувати при підвищеному АТ на тлі ХСН.

Крім антигіпертензивної дії раміприлу і лосартану, виявлено їх ремоделюючий вплив на ЛШ. При застосуванні лосартану зменшувалася як ТЗС, так і ТМШП, при застосуванні раміприлу достовірно зменшувалася ТЗС, при меншому впливі на ТМШП. Обидва препарати зменшували ММ ЛШ та ІММ ЛШ, але вплив лосартану був більш виражений. Раміприл зменшував ВТС ЛШ, при цьому концентрична гіпертрофія та концентричне ремоделювання змінювалися на нормальну геометрію ЛШ.

Висновки

1. Тривалий прийом як раміприлу, так і лосартану сприяє зворотному розвитку гіпертрофії лівого шлуночка та сприяє регресу процесів ремоделювання серцевого м'яза.

2. Лосартан більшою мірою, ніж раміприл, знижує масу міокарда, а раміприл більше впливає на процеси ремоделювання.

3. Обидва препарати мають виражений антигіпертензивний ефект, при цьому позитивно впливають на кардіогемодинаміку, зі збереженням загальної фракції викиду при застосуванні раміприлу та підвищенні її при застосуванні лосартану.

4. Лосартан більш істотно впливав на кінцеві об'єми лівого шлуночка, раміприл – на ліве передсердя.

Література

1. Радченко Г.Д., Сіренко Ю.М. Фактори виникнення несприятливих подій у хворих з артеріальною гіпертензією, що проходили стаціонарне лікування у спеціалізованому відділенні (5-річне ретроспективне спостереження) // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 6. – С. 39-47.
2. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія: виявлення та стратифікація ризику // Практична ангіологія. – 2005. – № 1. – С. 62-66.
3. Свіщенко Є.П., Багрій А.С., Єна Л.М. та ін. Рекомендації Української асоціації кардіологів з лікування та профілактики артеріальної гіпертензії. – К.: Ін-т кардіології, 2004. – 85 с.
4. Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E.D., Zanchetti A. et al. ACE inhibitor ramipril is more effective than the beta-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Results of the RACE (ramipril cardioprotective evaluation) study on behalf of the RACE study group // J. of Hypertension. – 1995. – Vol. 13, № 11. – P. 1325-1334.
5. Aikawa Y., Rohde L., Plehn J. et al. Regional wall stress predicts ventricular remodeling after anteroseptal myocardial infarction in the Healing and Early Afterload Reducing Trial (HEART): an echocardiography-based structural analysis // Amer. Heart J. – 2001. – Vol. 141, № 2. – P. 234-242.
6. Amador N., Encarnacion J.J., Guhzar J.M et al. Effect of losartan and spironolactone on left ventricular mass and heart sympathetic activity in prehypertensive obese subjects: a 16-week randomized trial // J. of Human Hypertension. – 2005. – Vol. 19, № 4. – P. 277-283.
7. Foster R.E., Johnson D.B., Barilla F. et al. Changes in left ventricular mass and volumes in patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy for left ventricular dysfunction after Q-wave myocardial infarction // Amer. Heart J. – 1998. – Vol. 136, № 2. – P. 269-275.
8. Johnson D.B., Foster R.E., Barilla F. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy affects left ventricular mass in patients with ejection fraction more 40% after acute myocardial infarction // J. Amer. Coll. Cardiology. – 1997. – Vol. 29, № 1. – P. 49-54.
9. Kinan D., Smith J.J., Ford T. et al. Effects of losartan and captopril on left ventricular volumes in elderly patients with heart failure: results of the ELITE ventricular function substudy // Amer. Heart J. – 2000. – Vol. 139, № 6. – P. 1081-1087.
10. Kjeller-Hansen L., Steffensen R., Grande P. Beneficial effects of ramipril on left ventricular end-diastolic and end-systolic volume indexes after uncomplicated invasive revascularization are associated with a reduction in cardiac events in patients with moderately impaired left ventricular function and no clinical heart failure // J. Amer. Col. Cardiology. – 2001. – Vol. 37, № 5. – P. 1214-1220.
11. Liuvre M., Guvret P., Gayet C. et al. Ramipril-induced regression of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive individuals. HYCAR Study Group // Hypertension. – 1995. – Vol. 25, № 1. – P. 92-97.
12. Miller J.E., Dahlstrum U., Gutzsche O. et al. Effects of losartan and captopril on left ventricular systolic and diastolic function after acute myocardial infarction: results of the Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan (OPTIMAAL) echocardiographic substudy // Amer. Heart J. – 2004. – Vol. 147, № 3. – P. 494-501.
13. Murilo F., Bruce B. Duncan, Luis E.P. Rohde. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy // Cardiovasc. Ultrasound. – 2005. – Vol. 3. – P. 17.
14. Nielsen F.S., Sato A., Ali S. et al. Beneficial impact of ramipril on left ventricular hypertrophy in normotensive nonalbuminuric NIDDM patients // Diabetes Care. – 1998. – Vol. 21, № 5. – P. 804-809.

15. Palmieri V., Wachtell K. et al. Left ventricular function and hemodynamic features of inappropriate left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension: The LIFE Study // Amer. Heart J. – 2001. – Vol. 141, № 5. – P. 784-791.

16. Shibasaki Y., Nishiue T., Masaki H. et al. Angiotensin II type 1 antagonist suppress left ventricular hypertrophy and myocardial

fibrosis in patient with end stage renal disease (ESRD) // Nippon Rinsho. Japan. J of Clin. Med. – 2002. – Vol. 60, № 10. – P. 1992-1998.

17. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // J. Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011-1053.

Надійшла 03.07.2007 р.

Influence of the long-term therapy with ramipril and losartan on structural and functional changes of myocardium in patients with essential hypertension

V.K. Tashchuk, E.I. Shorikov, D.V. Shorikova

The article reports data of influence of ramipril and losartan on the parameters of hypertrophy and remodeling of left ventricle and cardiac hemodynamics after 12-weeks treatment of patients in patients with essential hypertension associated with coronary disease. Usage of ramipril and losartan reduced hypertrophy of cardiac muscle and promoted regression of left ventricular remodeling. Both medications revealed significant hypotensive effect and positively influenced cardiac hemodynamics. Influence of losartan appeared more substantial on the volumes of the left ventricle; ramipril influenced more on parameters of left atrium.