

Клинико-гемодинамические эффекты карведилола у больных гипертрофической кардиомиопатией

Т.А. Абдуллаев, О.Х. Аллаберганов, Б.У. Марданов*, Р.Д. Курбанов

Республиканский специализированный центр кардиологии. Ташкент, Узбекистан

Clinical and hemodynamic effects of carvedilol in patients with hypertrophic cardiomyopathy

T.A. Abdullaev, O.Kh. Allaberganov, B.U. Mardanov*, R.D. Kurbanov

Republican Specialised Cardiology Centre. Tashkent, Uzbekistan

Цель. Изучить эффективность терапии карведилолом у больных гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП).

Материал и методы. В исследование включены 52 больных ГКМП (средний возраст $40,7 \pm 3,1$ лет, 67% мужчин и 33% женщин). Проводились клинический осмотр, тест с 6-минутной ходьбой (т6мх), ЭКГ в 12 отведениях, ЭхоКГ, рентгенография грудной клетки с определением кардиоторакального индекса, оценка степени (ст.) выраженности стенокардии с помощью шкалы вербальных оценок (ШВО) ангинозного приступа. Пациенты анализировались в двух группах (гр.): I ($n=38$) с толщиной межжелудочковой перегородки (ТМЖП) ≤ 20 мм и II ($n=14$) с ТМЖП > 20 мм. Карведилол назначали, титруя с минимальных доз — 6,25 мг/сут., до максимальной — 31,25 мг/сут. в 2 приема. Длительность терапии — 12 нед.

Результаты. По результатам исследования выявлено улучшение клинико-гемодинамических параметров больных обеих групп, в т.ч. уменьшение выраженности стенокардии и улучшение диастолической функции левого желудочка (ДФ ЛЖ). Эффективность консервативной терапии была более выражена в гр. больных с ТМЖП < 20 мм.

Заключение. У больных ГКМП ст. выраженности симптомов заболевания и неспецифических изменений ЭКГ возрастают соответственно ст. выраженности гипертрофии МЖП. Применение карведилола оказывает благоприятное влияние на клинический статус пациентов и показатели внутрисердечной гемодинамики, выражающееся улучшением ДФ ЛЖ. Эти эффекты препарата наиболее проявляются у больных с ТМЖП < 20 мм.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, толщина межжелудочковой перегородки, диастолическая функция, карведилол, стенокардия.

Aim. To study carvedilol effectiveness in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCMF).

Material and methods. The study included 52 patients with HCMF (67% men and 33% women; mean age $40,7 \pm 3,1$ years). All participants underwent clinical examination, six-minute walk test (6mwt), standard 12-lead electrocardiography (ECG), echocardiography (EchoCG), chest X-ray with cardio-thoracic index calculation, and angina severity assessment using a verbal assessment scale (VAS). All patients were divided into two groups: Group I ($n=38$) with interventricular wall thickness (IVWT) ≤ 20 mm; and Group II ($n=14$) with IVWT > 20 mm. Carvedilol was titrated from the minimal dose of 6,25 mg/d to the maximal dose of 31,25 mg/d (b.i.d.). The treatment duration was 12 weeks.

Results. Carvedilol therapy was associated with an improvement of clinical and hemodynamic parameters (including reduced angina severity and improved left ventricular diastolic function, LVDF) in both groups. The effectiveness of conservative treatment was higher in patients with IVWT < 20 mm.

Conclusion. In HCMF patients, the severity of clinical symptoms and non-specific ECG disturbances increased in parallel with the IVW hypertrophy progression. Carvedilol therapy demonstrated beneficial effects on clinical status, cardiac hemodynamics, and LVDF. These effects were maximal in patients with IVWT < 20 mm.

Key words: Hypertrophic cardiomyopathy, interventricular wall thickness, diastolic function, carvedilol, angina.

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: mb_sky@inbox.ru
Тел.: +998 71 237 37 92

[Абдуллаев Т.А. — руководитель лаборатории сердечной недостаточности и некоронарогенной патологии миокарда, Аллаберганов О.Х. — аспирант лаборатории, Марданов Б.У. (*контактное лицо) — научный сотрудник лаборатории, Курбанов Р.Д. — директор].

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является некоронарогенным заболеванием миокарда с характерными клиническими, гемодинамическими и морфологическими проявлениями. В настоящее время ГКМП рассматривается как генетически детерминированное состояние с аутосомно-доминантным типом наследования; она характеризуется гипертрофией стенок левого желудочка (ЛЖ) при отсутствии других причин увеличения массы миокарда. Клиническая симптоматика ГКМП в основном обусловлена диастолической дисфункцией ЛЖ, вследствие его гипертрофии (ГЛЖ) и фиброза, развитием различных нарушений ритма и проводимости сердца, обструкцией выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ) и ишемией миокарда, проявляющейся ангинозными болями [1,2]. Последние, представляя собой особую проблему, встречаются у ~ 75% больных ГКМП, являясь достаточно резистентными к медикаментозному и даже хирургическому лечению [3].

Выбор методов терапии, в т.ч. и хирургических, зависит: во-первых, от наличия градиента ВТЛЖ и степени (ст.) его выраженности, во-вторых, от преобладания тех или иных симптомов патологической гипертрофии миокарда (стенокардия, нарушения ритма сердца, признаки сердечной недостаточности и т.д.). Общеизвестными являются группы препаратов с отрицательным инотропным действием — β -адреноблокаторы (β -АБ), и антагонисты кальция (АК), и антиаритмики (в основном дизопирамид, амиодарон).

β -АБ (пропранолол, метопролол, надолол) являются основными препаратами, используемыми с целью улучшения диастолической функции (снижения внутрижелудочкового градиента), уменьшения потребности миокарда в кислороде и с антиаритмической целью. В литературе также содержатся данные, подтверждающие способность β -АБ сдерживать и даже уменьшать гипертрофию [4]. Особый интерес представляет изучение течения ГКМП в процессе лечения больных относительно новым неселективным β -АБ карведилолом, который, например, у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) показал свое преимущество перед метопрололом [5]. Селективная блокада α_1 -адренорецепторов (α_1 -АР) вызывает преимущественную дилатацию объемных сосудов, в т.ч. венул, что приводит к уменьшению венозного возврата крови к сердцу (уменьшение преднагрузки на ЛЖ). Данное свойство в сочетании с β -блокирующим эффектом (уменьшение потребности миокарда в кислороде), вероятно, будет иметь преимущество в плане улучшения диастолической функции ЛЖ (снижения внутрижелудочкового градиента) и уменьшения ангинозных болей. В связи с вышеуказанным, целью настоящего исследования явилось изучение эффективности терапии карведилолом у больных ГКМП.

Материал и методы

В исследование включены 52 больных ГКМП. Возраст больных составил 21–54 года (средний — $40,7 \pm 3,1$). Мужчины составляли 67%, женщины — 33%. Всем больным проводилось комплексное клиничко-функциональное обследование, включающее объективный клинический осмотр; тест с 6-минутной ходьбой (тбмх); стандартная электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях; эхокардиография (ЭхоКГ) (Sonoline Versa-Pro, Япония) с определением показателей E (м/с) — скорость раннего диастолического наполнения, A (м/с) — скорость позднего диастолического наполнения, диастолический коэффициент — E/A ЛЖ (отн. ед.), Dt-время замедления пика раннего диастолического наполнения и IVRT — время изоволюмического расслабления ЛЖ; холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) («Cardiosens», Украина), рентгенография грудной клетки с определением кардиоторакального индекса (КТИ).

Согласно поставленной цели, оценивалась выраженность загрудинных болей (стенокардии) с помощью шкалы вербальных оценок (ШВО) ангинозного приступа, предложенного Военновым О.В. [6]. При этом субъективное ощущение пациентами дискомфорта за грудиной оценивалось в 1 балл; слабая боль — 2 балла; средняя боль — 3 балла; сильная боль — 4 балла; максимальная или очень сильная боль — 5 баллов. Диагноз ГКМП устанавливали на основании комплекса характерных клиничко-анамнестических и инструментальных признаков: боли в области сердца, одышка, эпизоды головокружения и синкопе, ощущения перебоев в работе сердца, систолический шум, выслушиваемый на верхушке и над аортальным клапаном, неспецифические изменения на ЭКГ (инвертированные глубокие зубцы Т, депрессия сегмента ST, патологические зубцы Q), и обнаружения асимметрической гипертрофии межжелудочковой перегородки (МЖП) с толщиной стенок > 15 мм, отношения толщины МЖП и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) $> 1,3$ [7]. Критериями исключения служили: наличие артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), занятие профессиональным спортом, заболевания перикарда, пороки сердца. Также в исследование не включали больных с противопоказаниями к приему β -АБ, к проведению тестов с физической нагрузкой (ФН). С целью изучения особенностей влияния терапии карведилолом во взаимосвязи со ст. гипертрофии все исследуемые больные были разделены на 2 группы (гр.) (таблица 1). I гр. составили 38 пациентов (26 мужчин и 12 женщин), средний возраст $40,6 \pm 3,1$ лет, с ТМЖП < 20 мм (в среднем $16,1 \pm 0,4$ мм), II гр. — 14 больных (9 мужчин и 5 женщин, $41,4 \pm 2,6$ лет) с ТМЖП > 20 мм (в среднем $24,1 \pm 0,9$ мм).

Карведилол назначали, титруя с минимальных доз — 6,25 мг/сут. до максимальной 31,25 мг/сут. в 2 приема, под контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД). Средние дозы препарата по гр. составили $20,8 \pm 1,2$ мг и $21,1 \pm 1,3$ мг, соответственно. Помимо этого 3 (8%) и 2 (14%) больных I и II гр. принимали амиодарон в поддерживающей дозе 200 мг. Длительность терапии составила 12 нед.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica 6.0. Значимость различий определяли согласно и с использованием непарного критерия t Стьюдента в случае нормального распределения признака. Достоверными считались изменения при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам обследований больных ГКМП исходно установлено практически двукратное прева-

Таблица 1

Половозрастная и клиническая характеристика больных изучаемых групп

Признаки/показатели	I гр., n=38	II гр., n=14	p
Средний возраст, лет	40,6±3,1	41,4±2,6	0,8
Одышка, n (%)	11 (29%)	9 (64)	0,04
Боли в области сердца, n (%)	19 (50%)	12 (85,7)	0,04
ШВО, баллов	2,14±0,17	2,9±0,13	0,003
Головокружение, n (%)	18 (47%)	9 (64,2)	0,4
Эпизоды синкопе, n	4 (10,5)	3 (21,4)	0,57
Систолический шум – апикальный и над аортой (аускультативно)	17 (44,7%)	6 (43%)	0,8
тбмх, м	424±10,2	364±12,1	0,002
КТИ, %	47,4±2,3	46,8±2,2	0,8

лирование пациентов мужского пола над женским (35 vs 17 пациентов, соответственно). Результаты исследования солидарны с данными литературы, где также отмечены гендерные различия в эпидемиологии заболевания, свидетельствующие о том, что частота ГКМП у мужчин достоверно превышает таковую в женской популяции [8,9]. Необходимо отметить, что средний возраст пациентов – 40,7±3,1 год. Манифестация клинко-функциональных признаков ГКМП в этом, достаточно старшем, возрастном промежутке является еще одним подтверждением того, что течение заболевания наиболее благоприятное среди всех видов КМП в большинстве случаев бессимптомное; больные в течение длительного времени могут находиться в компенсированном состоянии, и практически в половине случаев заболевание диагностируется случайно [7]. При сравнении наиболее часто предъявляемых жалоб больных, было отмечено, что во II гр. достоверно чаще регистрировались эпизоды одышки и загрудинных болей, лимитирующие обычную физическую активность (ФА), соответственно чему средняя сумма набранных баллов по ШВО у них достоверно превышала таковую в I гр. на 21%. При этом эта гр. больных (с ТМЖП > 20 мм) также характеризовалась более низкой толерантностью к ФН(ТФН), оцененной с помощью тбмх. Выявленные анамнестически эпизоды синкопе чаще регистрировались у больных II гр., хотя данные различия не достигали уровня достоверности. Систолический шум, выслушиваемый над аортой и на верхушке ЛЖ, с практически одинаковой частотой регистрировался у больных обеих гр. (в 44,7% и 43% случаев соответственно).

По анализам результатов стандартной ЭКГ наиболее часто встречающимися признаками ГКМП являлись отрицательные зубцы Т и инверсия сегмента ST (таблица 2). Как отмечено в проведенных исследованиях, эти изменения часто ассоциированы с одышкой как клиническим признаком диастолической дисфункции сердца [10]. Описанные ранее атипичные зубцы Q, также регистрируемые в грудных отведениях, выявлялись у больных с некоторым превалированием в гр. с ТМЖП > 20 мм. Регистрацию зубца Q можно объяснить чрезмерной гипертрофией миокарда с раз-

витием выраженного фиброза [10,11]. У 2 больных в каждой гр. имела место мерцательная аритмия (МА) постоянной формы, происхождение которой некоторые авторы связывают с возникновением множественных контуров «re-entry» [11]. Данные ХМ ЭКГ пациентов выявили достоверное превалирование частоты желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) у больных I гр. Развитие желудочковой аритмии, по-видимому, связано со значительным фиброзом миокарда и его разволокнением, описываемый в литературе как феномен «disarray» [12].

В настоящее время выделен диагностический критерий, формулируемый как отношение ТМЖП к ТЗСЛЖ $\geq 1,3$ (в норме такое соотношение составляет $< 1,3$) [9,13]. Данный критерий был «выдержан» в обеих гр. исследованных больных, независимо от ст. гипертрофии МЖП, составляя в среднем $1,46\pm 0,09$ и $1,9\pm 1,2$ соответственно ($p<0,05$) (таблица 2). Следует отметить, что до сих пор не существует единого мнения относительно пограничного значения ТМЖП, но большинство авторов приводят величину в 15 мм [10,13]. Еще одной ЭхоКГ особенностью ГКМП является уменьшение полости ЛЖ и повышение ригидности стенок ЛЖ, проявляющиеся уменьшением конечного диастолического размера, конечного диастолического объема ЛЖ и конечного систолического размера ЛЖ (КДР, КДО ЛЖ и КСР ЛЖ), в отдельных случаях, вплоть до полной его облитерации во время систолы. В настоящем исследовании также выявили такие изменения, причем ст. диастолического расслабления ЛЖ оказалась достоверно ниже у больных с более выраженной гипертрофией МЖП. Дилатации полости ЛЖ и снижения фракции выброса (ФВ) не наблюдалось ни в одном случае. Результаты обследования выявили нарушение диастолической функции (ДФ) ЛЖ у 84,4% обследованных больных. При этом установлено, что ст. выраженности изменений увеличивалась по мере увеличения ТМЖП. Значения Е и А у больных обеих гр. составили $0,56\pm 0,05$ и $0,52\pm 0,03$ м/сек; $0,7\pm 0,06$ и $0,7\pm 0,05$ м/сек соответственно. Согласно этому значения отношения Е/А у больных I и II гр. составили $0,8\pm 0,06$ и $0,74\pm 0,08$ соответственно, характеризуя наличие гипертрофического типа диастолической

Гемодинамические и ЭКГ параметры больных ГКМП

Признаки/показатели	I гр., n=38	II гр., n=14	p
САД, мм рт.ст.	111,8±3,2	113,5±2,3	н/д
ДАД, мм рт.ст.	73,4±2,8	73±2,5	н/д
ЧСС, уд/мин	77,2±3,9	78,1±1,8	н/д
Отрицательные зубцы Т, n (%)	16 (42)	10 (71,4)	0,1
ФП, n (%)	2 (5,2)	2 (14,2)	0,6
Патологический зубец Q, n (%)	3 (8)	2 (14,2)	н/д
QT, мсек	360,7±5,6	362,4±6,1	н/д
QRS>110ms, n (%)	6 (16)	4 (28,5)	н/д
Нарушение АВ проводимости, n (%)	5 (13,1)	3 (21,4)	н/д
PQ, мсек	149,2±2,6	150±7,2	н/д
ТМЖП, мм	16,1±0,4	24,1±0,9	0,000
ТЗСЛЖ, мм	11,8±0,8	12,8±0,6	н/д
ТМЖП/ТЗСЛЖ	1,46±0,09	1,9±0,12	0,01
КДР ЛЖ, мм	48±1,7	45±1,1	н/д
КСР ЛЖ, мм	29,4±1,8	26,1±1,07	н/д
ФВ ЛЖ, %	68,4±2,3	71,6±2,3	н/д
ЛП, мм	36,4±1,7	35,4±1,6	н/д
ПЖ, мм	18,8±1,7	15,8±1,6	н/д
Dt, мсек	200±10,2	254±7,1	0,003
IVRT, мсек	120,4±9,1	140±8,6	0,04
Е, м/сек	0,56±0,05	0,52±0,03	н/д
А, м/сек	0,7±0,06	0,7±0,05	н/д
Е/А	0,8±0,06	0,74±0,08	н/д

Примечание: н/д – недостоверно; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ФВ – фракция выброса; ЛП – левое предсердие; ПЖ – правый желудочек.

дисфункции ЛЖ ($p>0,05$ при сравнении Е/А I и II гр.). Во II гр. больных отмечено удлинение параметра Dt, также отражающего состояние ДФ – $200\pm10,2$ и $254\pm7,1$ мсек соответственно ($p=0,003$). Это касается и IVRT, которое оказалось более увеличенным на 16,6% во II гр. – $120,4\pm9,1$ и $140\pm8,6$ мсек ($p=0,04$).

По итогам 3-месячной терапии карведилолом отмечено значимое улучшение клинического состояния больных обеих гр. Количество больных с жалобами на одышку, являющейся наиболее часто предъявляемой жалобой, ограничивающей двигательную активность больных, в I гр. уменьшилось на 29,4% (таблица 3). При оценке болевого синдрома по ШВО сумма набранных баллов в I гр. достоверно уменьшилась на 20,5%, характеризуя сохранение «слабой боли» в среднем по гр. У больных II гр. также отмечено уменьшение данного показателя на 13,8%, однако выявленная динамика не достигала уровня достоверности. Известно, что карведилол у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) оказывает антиангинальное и антиишемическое действия, которые сохраняются при длительном лечении [14]. Выявление подобного эффекта карведилола в настоящем исследовании является ценным, т.к. загрудинная боль, являющаяся одним из основных симптомов при ГКМП, значительно ухудшает качество жизни (КЖ) больных. При этом основные классы антиангинальных препаратов противопоказаны, из-за риска увеличения градиента ВОЛЖ. Совокупный α -блокирующий

(в результате чего преимущественно расширяются артериолы, в т.ч. коронарные сосуды) и отрицательный хроно- и инотропный эффекты (способствующие улучшению диастолического наполнения коронарных сосудов и уменьшению потребности миокарда в кислороде) обусловили динамику этого симптома у больных. Тем не менее, полученные результаты продемонстрировали, что β -АБ, вероятно, не обладают достаточным эффектом в купировании ангинозных болей, в т.ч. при ГКМП. Ранее проведенные исследования (Steffensen R, et al., 1993) показали, что даже при комбинации достаточно высоких доз атенолола (100 мг/сут.) и дилтиазема ретард (240 мг/сут.) сохранялись эпизоды стенокардии [15]. Исходя из сказанного, возможно, необходимо воздействовать на другие механизмы развития стенокардии при ГКМП (сохранение энергетического метаболизма миокарда при ишемии и гипоксии, уменьшение внутриклеточного ацидоза, улучшение эндотелиальной функции и т.д.).

Привлекает внимание тот факт, что у больных I гр. отмечено достоверное увеличение длины пройденной дистанции по результатам тбмх.

Анализ показателей ЭКГ по итогам исследования выявил некоторое удлинение интервала PQ на 4,9% ($p=0,1$) у больных I гр., однако усугубления упомянутых выше нарушений атриовентрикулярной (АВ) проводимости и возникновения новых его случаев не зарегистрировано (таблица 4). Терапия карведилолом недостоверно уменьшала средние значения QT_c на 2,25% с $360,7\pm5,6$ мсек до $351,9\pm5,7$ мсек ($p=0,3$),

Таблица 3

Динамика клинико-функционального состояния больных на фоне терапии

Признаки/показатели	I гр., n=38		II гр., n=14		p I	p II
	Исходно	3 мес.	Исходно	3 мес.		
Одышка, n (%)	18 (53)	9 (23,6)	10 (71,4)	8 (57)	0,05	0,7
Боли в области сердца, n (%)	24 (63%)	19 (50)	11 (78,5)	10 (71)	0,3	1,0
ШВО, баллов	2,14±0,17	1,7±0,13	2,9±0,13	2,5±0,2	0,04	0,1
Головокружение, n (%)	18 (47)	12 (31,5)	9 (64,2)	8 (57)	0,2	1,0
Эпизоды синкопе, n	4 (10,5)	3 (8)	3 (21,4)	3 (21,4)	н/д	-
Систолический шум – апикальный и над аортой (аускультативно), n (%)	17 (44,7)	17 (44,7)	6 (43)	6 (43)	-	-
тбмх, м	424±10,2	486±11,8	384±12,1	402±13,2	0,000	0,3

Таблица 4

Динамика гемодинамических и ЭКГ параметров больных ГКМП на фоне терапии

Признаки/показатели	I гр., n=38		II гр., n=14		p I	p II
	Исходно	3 мес.	Исходно	3 мес.		
САД, мм рт.ст.	111,8±3,2	113,5±2,3	113,5±2,3	111,8±1,9	н/д	н/д
ДАД, мм рт.ст.	73,4±2,8	73±2,5	73±2,5	74,1±1,9	н/д	н/д
ЧСС, уд/мин	77,2±3,9	68,5±2	78,1±1,8	69,7±2,2	0,05	0,007
Патологический зубец Q, n (%)	3 (8)	3 (8)	2 (14,2)	2 (14,2)	н/д	н/д
QT _c , мсек	360,7±5,6	351,9±5,7	362,4±6,1	360,6±4,2	н/д	н/д
QRS>110ms, n (%)	6 (16)	6 (16)	4 (28,5)	4 (28,5)	н/д	н/д
QRS, мсек	91,6±3,6	85,4±2,9	93,7±4,2	91,8±3,8	н/д	н/д
PQ, мсек	149,2±2,6	156,6±4,9	150±7,2	152,8±4,2	н/д	н/д
ТМЖП, мм	16,1±0,4	15,5±0,3	24,1±0,9	23,6±0,9	н/д	н/д
ТЗСЛЖ, мм	11,8±0,8	12,7±0,6	12,8±0,6	12,7±0,6	н/д	н/д
ТМЖП/ТЗСЛЖ	1,46±0,09	1,32±0,08	1,9±0,12	1,9±0,1	н/д	н/д
КДР ЛЖ, мм	48±1,7	47±1,1	45±1,1	47±1,4	н/д	н/д
КСР ЛЖ, мм	29,4±1,8	28,9±1,2	26,1±1,07	28,6±1,5	н/д	н/д
ФВ ЛЖ, %	68,4±2,3	69,7±1,7	71,6±2,3	69,2±2,1	н/д	н/д
ЛП, мм	36,4±1,7	33,6±1,6	35,4±1,6	34±1,8	н/д	н/д
ПЖ, мм	18,8±1,7	21,3±2,08	15,8±1,6	17,5±1,5	н/д	н/д
Dt, мсек	200±10,2	168±9,4	254±7,1	196±10,2	0,02	0,000
IVRT, мсек	120,4±9,1	93,2±6,8	140±8,6	123,4±8,2	0,02	н/д
E, м/сек	0,56±0,05	0,7±0,05	0,52±0,03	0,7±0,06	н/д	н/д
A, м/сек	0,7±0,06	0,55±0,03	0,7±0,05	0,62±0,05	н/д	н/д
E/A	0,8±0,06	1,2±0,07	0,74±0,08	0,96±0,09	0,02	н/д

Примечание: н/д – недостоверность разницы показателей; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ФВ – фракция выброса; ПЖ – правый желудочек; ЛП – левое предсердие.

и продолжительности QRS – с $91,6 \pm 3,6$ мсек до $85,4 \pm 2,9$ мсек ($p=0,18$). Помимо указанных изменений, у 5 (13%) больных I гр. отмечено восстановление позитивной полярности негативных зубцов T в одном или нескольких грудных отведениях, что также свидетельствует об улучшении процессов реполяризации. По результатам ЭхоКГ обследования выявлено, что терапия карведилолом приводила к улучшению ДФ ЛЖ больных обеих гр. Однако в сравнительном аспекте отмечено, что у больных с большей ТМЖП статистически значимую динамику выявил только показатель Dt, который сократился с $254 \pm 7,1$ мсек до $196 \pm 10,2$ мсек (0,000). В то время как в I гр. зарегистрировано более выраженное улучшение показателей ДФ ЛЖ: уменьшение Dt и IVRT на 16% и 22% соответственно (оба $p<0,05$), сопровождавшиеся увеличением отношения E/A с $0,8 \pm 0,06$ до $1,2 \pm 0,07$ ($p=0,02$) (таблица 4).

Доказано, что величина ЛП является достоверным показателем функционального состояния больных ГКМП. По результатам исследования терапия карведилолом выявила недостоверный характер уменьшения линейного размера ЛП на 7,7% – с $36,4 \pm 1,7$ мм до $33,6 \pm 1,6$ мм ($p>0,05$), возможно косвенно отражающего улучшение ДФ ЛЖ, в результате уменьшения его конечного диастолического давления. Такие параметры как ТС ЛЖ и его линейные размеры по итогам терапии значимой динамики у больных обеих гр. не имели, хотя отмечена некоторая тенденция к уменьшению ст. выраженности гипертрофии миокарда (ТМЖП в диастолу). Естественно, процесс гипертрофии миокарда при ГКМП отличается от такового при АГ, но тем не менее, этот результат заслуживает внимания, т.к. в ряде исследований доказано, что карведилол способен приводить к регрессу ГЛЖ у больных ИБС и АГ [16].

Основные исследования по эффективности β -АБ проводили при ХСН, ИБС и систолической дисфункции. Работы, изучающие влияние β -АБ на ДФ ЛЖ, немногочисленны. Тем не менее, в исследовании Palazzuoli A, et al. было показано, что применение карведилола по сравнению с плацебо у больных с дисфункцией ЛЖ уже через 4 мес. приводит к статистически значимому улучшению показателей ДФ [17]. По данным исследования SWEDIC (Swedish Doppler-echocardiographic study), посвященного оценке влияния карведилола по сравнению с плацебо на ДФ ЛЖ у больных с СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ, через 6 мес. терапии статистической значимости достигло увеличение соотношения Е/А [18]. Также существуют работы, где показаны краткосрочные эффекты карведилола в отношении ДФ ЛЖ. Применение карведилола, действие которого основывается на блокировании как β -, так и α_1 -АР, уменьшении влияния норадреналина на сердце, снижении постнагрузки, антиокислительных и антипролиферативных эффектах, уже на 20 сут. привело к достоверному улучшению ДФ ЛЖ [19].

По результатам настоящего исследования отмечено, что карведилол оказывал сравнительно большую эффективность, проявляющейся регрессией клинических симптомов, увеличением ТФН и улучшением ДФ ЛЖ в гр. больных с толщиной МЖП < 20 мм, в то время как в гр. со значительно выраженной гипертрофией МЖП позитивная динамика показателей

достоверного характера регистрировалась в единичном случае. Такие различия результатов терапии β -АБ у больных ГКМП в зависимости от ст. выраженности гипертрофии, возможно, еще раз подчеркивают необходимость хирургических вмешательств при выраженной гипертрофии миокарда, и предопределяют продолжение исследований в данном направлении.

Выводы

ГКМП, являясь генетически детерминированным состоянием, в исследовании чаще встречалась у лиц мужского пола.

Развитие гипертрофии и фиброза предопределяют развитие неспецифических изменений ЭКГ, таких как наличие инверсии зубца Т, смещения сегмента ST и патологических зубцов Q.

Выраженность симптомов заболевания (одышка, загрудинные боли, низкая ТФН) и степень диастолической дисфункции ЛЖ возрастают соответственно ст. выраженности гипертрофии МЖП.

Карведилол у больных ГКМП оказывает благоприятное влияние на их клинический статус, проявляющееся уменьшением симптомов заболевания, увеличением ТФН.

Применение карведилола у больных ГКМП позитивно влияет на показатели внутрисердечной гемодинамики, выражающееся улучшением ДФ ЛЖ. При этом данные эффекты препарата наиболее проявляются у больных ГКМП с ТМЖП < 20 мм.

Литература

1. Джанашия П.Х., Маркелова И.В., Крылова Н.С. Сравнительная оценка эффективности ивабрадина и атенолола у больных гипертрофической кардиомиопатией. РКЖ 2010; 1 (81): 59–64.
2. Michael AF, Gus JV. Management of Symptoms in Hypertrophic Cardiomyopathy. Circulation 2008; 117: 429–39.
3. Su Min Chang, Nasser ML, Jennifer F, William HS. Predictors of Outcome After Alcohol Septal Ablation Therapy in Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. Circulation 2004; 109: 824–7.
4. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ, et al. On behalf of the Treatment of Mild Hypertension Study Research Group: Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. JAMA 1993; 270: 713–24.
5. McMurray J, Kober L, Robertson M, et al. Antiarrhythmic Effect of Carvedilol After Acute Myocardial Infarction. Results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) Trial. JACC 2005; 45: 525–30.
6. Бояринов Г.А., Матусова Е.И., Военнов О.В. Острый коронарный синдром: специфика ситуации, реанимации и интенсивной терапии. 2004; НГМА: 80 стр.
7. Wigle ED, Rakowski H, Henderson MA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. Circulation 1995; 92: 1680–92.
8. Spirito P, Siedman CE, McKenna WJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 1997; 336: 775–85.
9. Шипилова Т., Удрас А., Лане П. Течение и исход гипертрофической кардиомиопатии при 15–20 летнем наблюдении. Кардиология 1996; 1: 42–6.
10. Габрусенко С.А. Современные представления о диагностике и лечении больных гипертрофической кардиомиопатией. Сердце 2004; 3 (4): 191–6.
11. Якушин С.С., Филиппов Е.В. Гипертрофическая кардиомиопатия: результаты пятилетнего наблюдения. Болезни сердца и сосудов 2006; 2: 22–5.
12. Ferrans VJ, Morrow AG. Myocardial ultrastructure in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Circulation 1972; 45: 769–92.
13. Амосова Е.Н. Кардиомиопатии: Руководство. – Киев: «Книга плюс» 1999; 425 с.
14. Марцевич С.Ю., Коняхина И.П., Алимова Е.В. и др. Сравнение эффективности карведилола и атенолола у больных стабильной стенокардией напряжения. Тер архив 2001; 1: 38–41.
15. Steffensen R, Grande P, Pedersen F, et al. Effects of atenolol and diltiazem on exercise tolerance and ambulatory ischaemia. Int J Cardiol 1993; 40: 143–53.
16. Eichstaedt H, Schroeder RJ, Auffermann W, Richter W. Regression of left ventricular hypertrophy. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 19 (Suppl. 1): S55–61.
17. Palazzuoli A, Carrera A, Calabria P, et al. Effects of carvedilol therapy on restrictive dia-stolic filling pattern in chronic heart failure. Am Heart J 2004; 147 (1): E2.
18. Bergström A, Andersson B, Edner M, et al. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). Eur J Heart Fail 2004; 6 (4): 453–61.
19. Баитова Г.М., Бейшенкулов М.Т., Савченко Ж.В. и др. Влияние карведилола на диастолическую функцию левого желудочка у больных инфарктом миокарда. Вестник КРСУ 2002; 1: 13–5.

Поступила 31/08–2010