

Эффективность и безопасность применения лозартана и его комбинации со спиронолактоном у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

Комиссарова С.М., Мельникова О.П., Севрук Т.В., Устинова И.Б.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Беларусь

Komissarova S.M., Melnikova O.P., Sevruck T.V., Ustinova I.B.

Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology», Belarus

Efficacy and safety of losartan and its combination with spironolactone in patients with hypertrophic cardiomyopathy

Резюме. Представлено сравнение эффективности и безопасности длительной терапии комбинации блокаторов РААС (БРА и спиронолактон) у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Включение в комплекс терапии лиц с гипертрофической кардиомиопатией вместе с бета-блокаторами сочетания лозартана и спиронолактона в течение 12 месяцев тормозит прогрессирование диастолической дисфункции и вызывает реверсию фиброза миокарда.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, диастолическая дисфункция, лозартан, спиронолактон.

Summary. The results of the compare efficacy and safety of long-term therapy with the combination of RAAS blockers (ARB and spironolactone) in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Inclusion of combined losartan and spironolactone in therapy of HCM patients together with beta-adrenergic blocking agents during a 12-month period hampers progression of diastolic dysfunction and causes myocardial fibrosis.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, diastolic dysfunction, losartan, spironolactone.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – генетически детерминированное заболевание, характеризующееся гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), сочетающейся с избыточным отложением коллагена и фиброзированием миокарда [1]. У большинства пациентов с ГКМП в течение длительного периода систолическая функция остается сохранной и в основе развития и прогрессирования сердечной недостаточности (СН) лежит диастоличе-

ская дисфункция (ДД) ЛЖ [2]. При ДД основной причиной высокого давления наполнения ЛЖ является снижение податливости миокарда из-за увеличения фиброза миокарда. Наибольшие перспективы в отношении воздействия на фиброз миокарда связывают с препаратами, блокирующими активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), поскольку именно ангиотензину II и альдостерону отводится ключевая роль в образовании

фиброзной ткани [3]. В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях показана высокая эффективность блокаторов РААС в предотвращении фиброза миокарда [4]. Тем не менее, в крупных многоцентровых исследованиях с пациентами с хронической СН и сохранной систолической функцией ЛЖ не выявлены преимущества блокаторов РААС над плацебо по влиянию на смертность [5, 6]. По всей видимости, блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА), подавляя лишь один из многочисленных путей образования фиброзной ткани, не способны в одиночку вызывать значимую реверсию фиброза. Для того чтобы добиться положительного влияния на клиническое течение и прогноз заболевания, необходимо более мощное воздействие на фиброз посредством комбинированного приема БРА и антагонистов альдостерона.

В связи с наличием у альдостерона комплекса негативных сердечно-сосудистых эффектов (особенно его стимулирующее влияние на фиброзирование миокарда и ремоделирование ЛЖ) обосновано применение антагонистов рецепторов альдостерона для противодействия этим эффектам. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что спиронолактон способен уменьшать не-

гативные эффекты альдостерона, такие как синтез коллагена фибробластами, апоптоз миокардиоцитов, замедлять прогрессирование интерстициального фиброзирование миокарда, снижать напряжение стенок ЛЖ, замедлять прогрессирование ремоделирования миокарда [7, 8]. В клинических исследованиях за последние годы на примере пациентов с хронической СН продемонстрированы такие положительные эффекты спиронолактона, как снижение уровней проколлагена III типа (маркера сосудистого фиброзирование), уменьшение выраженности интерстициального фиброза миокарда, сокращение массы миокарда, объемов ЛЖ, улучшение диастолической функции ЛЖ [9, 10].

По данным исследования N. Tsyboleva et al., у пациентов с ГКМП уровень миокардиального альдостерона был в 4 раза выше по сравнению с таковым у здоровых добровольцев [11]. Эти данные предполагают, что у лиц с ГКМП повышенная активность РААС участвует в неблагоприятном ремоделировании сердца и сосудов, способствует развитию фиброза миокарда с соответствующими осложнениями. В эксперименте на модели ГКМП у трансгенных мышей альдостерон и ангиотензин II реализовали такие нежелательные эффекты, как увеличение степени

миоцитарной дезорганизации и гипертрофии, степени интерстициального фиброза [12]. Для более подробного определения механизмов, участвующих в локальном повышении регуляции этих молекулярных медиаторов в сердце, необходимо проведение дополнительных исследований. Тем не менее, опыты на модели ГКМП у грызунов показали, что препараты, ингибирующие альдостерон (например, спиронолактон) или блокаторы ангиотензина II, снижают степень миокардиального фиброза, уменьшают степень миоцитарной дезорганизации, а также улучшают диастолическую функцию [13]. Эти наблюдения стали основой для проведения межгруппового исследования с участием пациентов с ГКМП, результаты которых показали, что сывороточные маркеры синтеза коллагена увеличиваются по сравнению с маркерами их деградации и коррелируют с ДД [14].

В настоящее время клиническая эффективность антиреמודулирующих препаратов при ГКМП до конца не выяснена. Однако данные, полученные у пациентов с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, при которой имеются структурные аномалии интрамуральных артериол и интерстициального фиброза, сходных с ГКМП, говорят в пользу потенциального воздействия

этих препаратов на коронарное микрососудистое ремоделирование, фиброз и ДД.

Цель исследования – сравнить эффективность и безопасность длительной терапии комбинации блокаторов РААС (БРА и антагонист альдостерона) у пациентов с ГКМП.

Материалы и методы

В исследование включены 83 пациента с ГКМП в возрасте от 34 до 70 лет (медиана составляет 51 год), среди них 62 мужчины и 21 женщина. Обструктивная форма заболевания диагностирована у 25 пациентов, у остальных 58 – необструктивная форма. Диагноз ГКМП устанавливали согласно рекомендациям Международного комитета экспертов по ГКМП [1]. У 72 (86,7%) пациентов ГКМП выявлена сопутствующая артериальная гипертензия (АГ).

Проводили клиническое обследование с определением функционального класса (ФК) хронической СН по NYHA, измерение офисного АД, а также инструментальные методы диагностики: электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ).

Эхокардиографическое исследование выполняли опытные специалисты, находящиеся в неведении относительно получаемой пациентами терапии на аппарате IE33 (Philips). Определяли толщину миокарда межжелудочковой пере-

городки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), конечный систолический и диастолический размер (КСР и КДР) ЛЖ, размер левого предсердия (ЛП), наличие обструкции выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ), индекс массы миокарда (ИММ). Состояние диастолической функции ЛЖ оценивали с помощью импульсного доплеровского исследования трансмитрального кровотока, кровотока в легочных венах и тканевого доплеровского исследования диастолического подъема основания ЛЖ. При этом определяли следующие показатели: соотношение максимальных скоростей раннего диастолического наполнения и наполнения в систолу предсердий (Е/А), время изоволюмического расслабления (ВИВР) и соотношение скорости Е к максимальной скорости диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (Е/Em).

По данным СМ ЭКГ анализировали следующие показатели: средняя ЧСС, средний скорректированный интервал (QTc), процент удлинения интервала QT>450 мс, дисперсию скорректированного интервала (QTcd), общее количество желудочковой и суправентрикулярной эктопической активности за сутки, наличие сложных нарушений ритма.

Уровень NT-proBNP в плазме определяли с помощью иммунофер-

ментного метода с помощью наборов «Dialab». По данным фирмы-изготовителя набора, верхняя граница нормы для NT-proBNP составляла 4,80 фмоль/мл (в контрольной группе – 4,05 фмоль/мл).

Согласно дизайну исследования, все пациенты случайным образом распределены на прием БРА лозартана (Сентор, ОАО «Гедеон Рихтер», I группа, n=41) изолированно или в сочетании с антагонистом альдостерона спиронолактоном (Верошпирон, ОАО «Гедеон Рихтер», II группа, n=42). На момент включения в исследование все получали базовую терапию бета-адреноблокаторами (биспролол в индивидуально подобранных дозах). Начальная доза лозартана составила 25 мг, спиронолактона – 25 мг/сутки. Через 2 недели, при отсутствии побочных эффектов (гипотония, гиперкалиемия, дисфункция почек), дозу лозартана увеличивали вдвое – до 50 мг. Доза спиронолактона на протяжении исследования оставалась без изменения – 25 мг/сутки. Продолжительность приема препаратов составила 12 месяцев.

В рамках оценки безопасности исследования отслеживали любые нежелательные явления (угроза жизни пациента, явление, требующее госпитализации, приводящее к значительной нетрудоспособности или инвалидности, смерть). Нежелательным считался любой негативный

признак, симптом или состояние, развивающееся после начала приема лекарственных средств и не обязательна причинно-следственная связь с лечением.

Результаты и обсуждение

Исходная характеристика пациентов, распределенных в группы лечения, представлена в табл. 1. По

исходным демографическим, клиническим и эхокардиографическим показателям группы сравнения сопоставимы.

За время исследования неблагоприятных исходов не наблюдалось. Нежелательные события, в том числе прогрессирование симптомов заболевания и прогресси-

Таблица 1. Клинико-гемодинамические и структурные характеристики у пациентов с ГКМП, распределенных в группы лечения блокаторами РААС

Показатель	I группа, n=41	II группа, n=42	Значение p
Возраст, лет	53,1±8,1	55,7±10,7	0,49
САД, мм рт. ст.	145,7±15,5	147,1±17,8	0,70
ДАД, мм рт. ст.	87,3±9,9	90,4±10,5	0,18
Сопутствующая АГ, n (%)	35 (85,4)	37 (88,1)	0,247
6-ТХ, м	408,3±87,2	379,8±10,6	0,19
Средний ФК NYHA	1,9±0,7	2,1±0,7	0,23
ЛП, мм	44,6±5,0	45,3±6,0	0,58
КДД, мм	50,6±6,4	51,8±5,6	0,35
КСД, мм	30,4±6,4	32,2±5,1	0,16
ГД ВТЛЖ, мм рт. ст.	16 [9; 31]	20,0 [18; 23]	0,78
ТМЖП, мм	19,3±3,3	20,6±4,0	0,09
ТЗС, мм	12,9±2,2	13,6±2,0	0,12
ИММ, г/м ²	173,6±52,0	193,9±41,3	0,05
СДЛА, мм рт. ст.	28,0±6,0	28,3±6,2	0,87
Е/А, усл. ед.	1,3±0,6	1,2±0,7	0,57
ВИР, мс	112,0±27,0	110,2±31,8	0,78
Е/Em	10,3±2,2	10,3±2,6	0,98
Nt-proBNP	12,0 [5; 45]	25,0 [18,6; 68]	0,87
ДД, замедленная релаксация, n (%)	31 (75,6)	30 (71,5)	0,99
ДД, псевдонормальный тип, n (%)	6 (14,7)	7 (16,6)	0,78
ДД, рестриктивный тип, n (%)	4 (9,7)	5 (11,9)	0,88

Примечание: здесь и в табл. 2, 3 данные представлены как среднее значение ± его стандартное отклонение, для показателей ГД ВТЛЖ и NT-proBNP – как медиана [25%; 75%] по группе

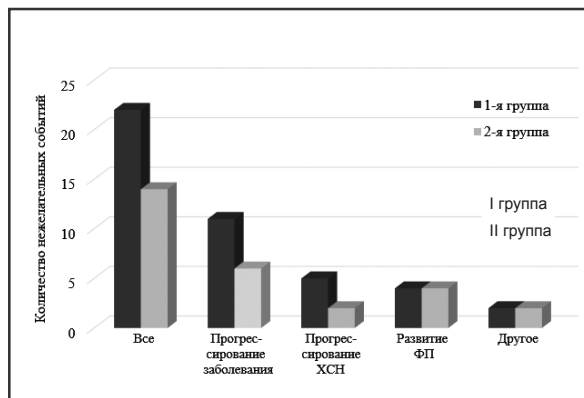


Рис. 1. Частота развития нежелательных событий на фоне длительной терапии БРА и их комбинаций со спиронолактоном у пациентов с ГКМП

рование хронической СН, чаще регистрировали у пациентов I группы, однако статистической значимости различия не достигли (рис. 1).

Динамика показателей клинко-функционального состояния и уровня NT-proBNP у пациентов с ГКМП представлена в табл. 2. За время исследования в обеих группах достоверного снижения среднего ФК NYHA не произошло. К концу периода наблюдения снижение ФК хронической СН достигли у 49% пациентов II группы и у 11% – I группы ($p < 0,05$). Ухудшение ФК отмечено лишь у 2 (4,7%) человек II группы и 5 (12,2%) – I группы ($p < 0,05$) (рис. 2). Терапия исследуемыми лекарственными средствами сопровождалась значимым снижением САД и ДАД в обеих группах ($p = 0,0001$).

За время исследования размеры и объемы ЛЖ (ЛП, КДР, КСР, КДО,

КСО) значимо не изменились на фоне проводимой терапии. Отсутствие значимого прироста показателей, характеризующих гипертрофию ЛЖ (ИММЛЖ, ТМЖП, ТЗС), в обеих группах можно оценивать как положительный результат, поскольку заболевание у большинства пациентов носило прогрессирующий характер.

Поскольку применение препаратов диуретического ряда для лиц с ГКМП имеет ограничения, внимательно оценивали влияние лечения на выраженность обструкции. Отрицательной динамики у пациентов с обструктивной формой ГКМП при добавлении к комплексу лечения спиронолактона не наблюдали. Средние значения показателя ГД ВТЛЖ в обеих группах уменьшались, однако статистической значимости данные различия не достигали.

За время исследования в группах сравнения показатели диастолической функции ЛЖ достоверно не изменялись (табл. 2). При проведении более детального анализа показателей диастолической функции в зависимости от степени ее выраженности (табл. 3) показано, что у пациентов с выраженной ДД в группе комбинированной терапии

Таблица 2. Клинико-гемодинамические и структурные показатели в динамике лечения

Показатель	I группа		II группа	
	Исходно	Через 12 месяцев	Исходно	Через 12 месяцев
Средний ФК NYHA	1,90±0,74	1,93±0,76	2,10±2,73	2,17±0,66
САД, мм рт. ст.	145,7±15,5	131,0±12,7***	147,1±17,8	132,6±12,3***
ДАД, мм рт. ст.	87,3±9,34	82,3±5,94***	90,4±10,5	82,3±5,08***
ЛП, мм	44,6±4,99	44,6±5,88	45,3±6,0	46,1±5,68
КДД, мм	50,6±6,44	50,5±5,28	51,8±5,65	51,4±6,24
КСД, мм	30,4±6,36	32,0±5,28	32,2±5,09	30,9±4,34
КДО, мл	115,6±36,8	115,7±38,1	129,5±40,8	123,8±43,9
ГД ВТЛЖ, мм рт. ст.	16 [9; 31]	18 [8; 35]	20,0 [18; 23]	18 [9; 32]
ТМЖП, мм	19,3±3,30	19,6±1,76	20,6±3,96	20,6±3,44
ТЗС, мм	12,9±2,24	12,7±1,76	13,6±2,05	13,8±2,36**
ИММ, г/м ²	173,6±51,9	176,1±53,6	193,9±41,3	194,2±44,7
СДЛА, мм рт. ст.	28,04±6,00	27,8±6,48	28,3±6,17	29,2±7,99
Е/А	1,29±0,58	1,32±0,53	1,21±0,65	1,13±0,57
ВИР, мс	112,1±27,01	106,6±16,9	110,2±31,7	113,4±45,1
Е/Em	10,25±2,21	11,25±2,67	10,26±2,64	10,1±2,30**
Nt-proBNP	12,0 [5; 45]	8 [4; 24,8]	25,0 [18,6; 68]	12 [4; 12]***

Примечание: *** – Достоверность различий показателей в сравнении с таковым при исходном исследовании ($p < 0,0001$); ** – Достоверность различий показателей в сравнении с таковым между группами ($p < 0,05$)

отмечалось достоверное снижение соотношения E/Em ($p=0,001$), что у данной категории пациентов указывает на снижение ДД в ЛЖ. При этом в группе изолированного приема лозартана соотношение E/Em достоверно повысилось ($p=0,01$). У пациентов с выраженной ДД улучшилось наполнение ЛП в обеих группах терапии, что проявилось в повышении соотношения S/D, в то время как у пациентов с незначительной

ДД в обеих группах терапии наблюдалось снижение соотношения S/D (ухудшение наполнения ЛЖ). Кроме того, к концу периода наблюдения во II группе увеличилось число пациентов с улучшением диастолической функции на 12%, тогда как в I группе – лишь на 5% пациентов, однако статистической значимости различия не достигали (рис. 3).

За время лечения содержание NT-proBNP в группе комбинирован-

Таблица 3. Влияние блокаторов РААС на показатели диастолической функции у пациентов с различной степенью тяжести ДД ЛЖ

Показатель		I группа		II группа	
		Исходно	Через 12 месяцев	Исходно	Через 12 месяцев
E/A	Незначительная	1,14±0,39	1,11±0,37	0,93±0,31	1,13±0,46
	Выраженная	1,88±0,86	1,71±0,61	1,77±0,82	1,21±0,69
В/ВР	Незначительная	114,3±27,1	110,9±17,5	119,8±32,8	123,5±49,7
	Выраженная	102,6±26,3	99,8±11,6	91,8±19,8	104,3±16,5
DT	Незначительная	197,5±50,2	194,2±41,0	181,8±39,8	185,0±36,5
	Выраженная	200,5±32,6	180,5±43,1	193,0±40,1	207,6±63,1
S/D	Незначительная	1,38±0,25	1,22±0,16	1,33±0,22	1,22±0,20
	Выраженная	0,77±0,17	0,86±0,08*	0,74±0,20	0,87±0,09*
E/Em	Незначительная	10,3±2,30	11,0±1,76	9,39±2,27	10,2±1,95
	Выраженная	10,1±1,90	12,1±3,52*	12,0±2,54	9,94±2,75*

Примечание: * – Достоверность различий показателей в сравнении с таковым при исходном исследовании (p<0,05)

ной терапии уменьшилось на 32,7% (p=0,001). Изолированный же прием лозартана достоверно не влиял на содержание NT-proBNP.

Положительное влияние комбинированной терапии на фиброз миокарда конвертируется в улучше-

ние диастолической функции ЛЖ. Считается, что реверсия фиброза приводит к улучшению податливости и, соответственно, улучшению диастолической функции [15]. Прием лозартана в сочетании со спиронолактоном предотвращал прогрессирование ДД, что подтверждалось значимым уменьшением отношения E/Em, наиболее тесно связанного с давлением наполнения ЛЖ и уменьшением числа пациентов с рестриктивным и псевдонормальным типами ДД к концу периода наблюдения. У пациентов с незначительной ДД ЛЖ показатели диастолической функции практически не изменялись, за исключением

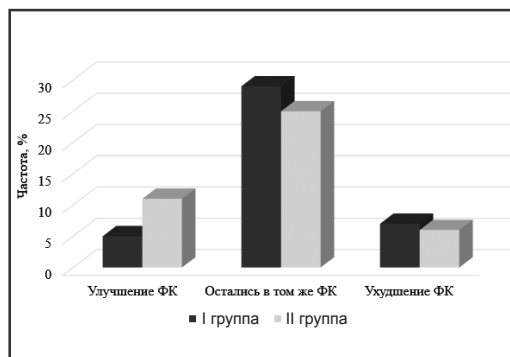


Рис. 2. Динамика ФК СН у пациентов с ГКМП в I и II группах

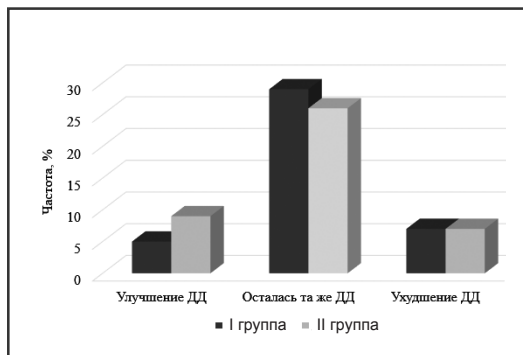


Рис. 3. Динамика типов диастолической дисфункции у пациентов с ГКМП в I и II группах

снижения соотношения S/D в обеих группах терапии, что свидетельствует о незначительном улучшении характера наполнения ЛЖ. Отсутствие значимого изменения показателей диастолической функции у пациентов с незначительной ДД ЛЖ связано с тем, что на стадии замедленного расслабления в миокарде отсутствует морфологический субстрат для самореализации антифибротических агентов. Поскольку БРА и спиронолактон практически не влияют на расслабление ЛЖ, улучшение диастолической функции, выявленное у пациентов с незначительной ДД ЛЖ, по всей видимости, связано с гемодинамической разгрузкой ЛЖ.

В исследовании показано, что комбинированная терапия с включением спиронолактона приводит к достоверному снижению уровня NT-proBNP, содержание которого тесно коррелирует с тяжестью кли-

нического состояния и прогнозом ГКМП [16]. При этом содержание NT-proBNP в группе комбинированной терапии снижено за счет уменьшения показателя у пациентов с различной степенью тяжести ДД. В наибольшей степени эти эффекты выражены у лиц с тяжелой ДД. Следовательно, чем тяжелее исходная ДД, тем эффективнее комбинированный прием БРА и антагониста альдостерона по сравнению с изолированным приемом БРА. И напротив, чем легче исходная ДД, тем эффективнее изолированный прием БРА. Поэтому у пациентов с сохранной систолической функцией ЛЖ изолированное назначение БРА возможно на стадии незначительной ДД. При более тяжелой ДД их следует использовать в сочетании с антагонистами альдостерона, поскольку в этом случае удастся более эффективно предотвратить прогрессирование ДД и добиться реверсии фиброза у этой категории пациентов.

Заключение

Включение в комплекс терапии пациентов с ГКМП наряду с БРА спиронолактона в дозе 25 мг/сутки в течение 12 месяцев препятствует прогрессированию гипертрофии ЛЖ, улучшает диастолическую функцию и снижает активность нейрогуморальной системы. У лиц с обструк-

тивной формой ГКМП добавление к курсу лечения спиронолактона не усугубляет обструкцию выносящего тракта ЛЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Maron B.J., McKenna W.J., Danielson G.K. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42. – P. 1587–1713.
2. Maron B.J., Spiritto P., Green K.J. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1987. – Vol. 4. – P. 733–742.
3. Weber K.T. // Circulation. – 1991. – Vol. 6. – P. 1849–1865.
4. Bastien N.R., Juneau A.V., Ouellette J., Lambert C. // Cardiovasc. Res. – 1999. – Vol. 43, N 1. – P. 77–85.
5. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. et al. // Trial. Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 777–781.
6. Massie B.M., Carson P.E., McMurry J.J. et al. //

- N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 23. – P. 2456–2467.
7. Brilla C.C. // Herz. – 2000. – Vol. 25. – P. 299–306.
8. Suzuki G., Morita H., Mishima Y. et al. // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2967–2972.
9. Araujo A.Q., Arteaga E., Ianni B.M. et al. // Am. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 11. – P. 1563–1567.
10. Sato A., Suzuki Y., Saruta T. // Hypertens. Res. – 1999. – Vol. 1. – P. 916–933.
11. Orenes-Pinero E., Hernandez-Romero D., Jover E. et al. // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2011. – Vol. 12. – P. 521–530.
12. Tsyboleva N., Zhang L., Chen S., Patel R. // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 1284–1291.
13. Lim D.S., Lutucuta S., Bachireddy P. et al. // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 789–791.
14. Ho C.Y., Lopez B., Coelho-Filho O.R. et al. // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 363. – P. 552–563.
15. Diez J., Querejeta R., Lopes R. et al. // Circulation. – 2002. – Vol. 21. – P. 2512–2517.
16. Thaman R., Esteban M.T., Barnes S. et al. // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 98. – P. 515–519.

Поступила 16.01.2013 г.

ДЛЯ ВИРУСОВ НЕВЫНОСИМ!

ГРОПРИНОСИН

ПАРТНЕР ПРОГНОЗА ПОГОДЫ

ГЕДЕОН РИХТЕР

50 таблеток

ПРОТИВОВИРУСНОЕ И ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩЕЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

diva MPG1 MP2 igroprinosin train.mpg 00:00:00 / 00:00:20