

## ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ЗОФЕНОПРИЛА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХСН НА ФОНЕ ДКМП

Астахова З.Т., Загалова Д.С.\*

Северо-Осетинская государственная медицинская академия Росздрава, кафедра госпитальной терапии с курсом ЛФК и спортивной медицины, Владикавказ

### Резюме

Целью исследования являлась оценка эффективности ингибитора АПФ зофеноприла в лечении больных дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Изучено влияние этого препарата на клинический статус, ремоделирование, систолическую и диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ). Проведено исследование длительностью 6 месяцев, в которое были включены 35 больных (28 мужчин и 7 женщин), средний возраст — 49 лет. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Всем больным основной группы был назначен зофеноприл в дозе 7,5–15 мг в сутки. Клинический статус оценивался по ФК сердечной недостаточности (по NYHA), использовался тест с 6-минутной ходьбой, шкала оценки клинического состояния ХСН (ШОКС). Эхокардиографически изучались показатели, отражающие процесс ремоделирования миокарда, систолическую и диастолическую функции ЛЖ. Через 6 месяцев наблюдения было обнаружено, что терапия зофеноприлом улучшала клинический статус, уменьшала выраженность симптомов ХСН, улучшала качество жизни; наблюдалось положительное влияние на процессы ремоделирования, улучшение систолической функции ЛЖ. Путем длительной терапии зофеноприлом удалось добиться реверсии рестриктивного типа диастолической дисфункции в нерестриктивный у большей части обследованных больных.

**Ключевые слова:** дилатационная кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, ремоделирование левого желудочка, зофеноприл.

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — заболевание неизвестной природы, характеризующееся расширением полостей сердца и нарушением его сократительной функции. Распространенность этого заболевания в последние годы неуклонно растет, что, возможно, связано как с увеличением числа больных, так и с улучшением диагностики ДКМП [2]. Данное заболевание отличается прогрессирующим течением и развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Несмотря на большой прогресс в лечении больных с ДКМП, произошедший в последние годы, прогноз жизни при этом тяжелом заболевании по-прежнему остается неблагоприятным.

Заметное место среди достижений кардиологии 90-х годов занимает формирование концепции ремоделирования сердца. Разработанная первоначально применительно к больным, перенесшим острый инфаркт миокарда, эта концепция распространяется и на ДКМП. Очевидно, что ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) приводит к появлению и дальнейшему прогрессированию сердечной недостаточности. Этим объясняется интерес к совершенствованию методов лечения ДКМП и ее осложнений. Наибольшие успехи в предотвращении неблагоприятного процесса дезадаптивного ремоделирования сердца связаны с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [1].

Одним из таких высокоэффективных иАПФ является зофеноприл, отличительными чертами которого являются высокая липофильность и, как

следствие, способность ингибировать тканевой АПФ, а также сбалансированный клиренс (почки, печень) и кардиопротективная активность. Зофеноприл доказал свою эффективность в ряде крупных исследований (SMILE-1, SMILE-2, SMILE-3), однако в большинстве из них исследуемый контингент составили лица, перенесшие инфаркт миокарда [3,6].

Цель настоящего исследования — определение эффективности зофеноприла в лечении больных ДКМП, осложненной ХСН; изучение влияния данного препарата на клинический статус, ремоделирование, систолическую и диастолическую функции левого желудочка (ЛЖ).

### Материал и методы

Обследовано 35 больных (28 мужчин и 7 женщин) с ДКМП в возрасте 37 — 65 лет (средний возраст —  $49,12 \pm 2,67$  лет). Длительность заболевания составила от 2 до 12 лет. Диагноз ДКМП ставился согласно критериям ВОЗ (1995г). У всех обследованных была выявлена хроническая сердечная недостаточность II — IV ФК по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA). Контрольную группу составили 30 здоровых лиц (17 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 30 до 67 лет. Всем больным основной группы был назначен ингибитор АПФ — зофеноприл — в дозе 7,5–15 мг в сутки. Доза подбиралась методом титрования. Длительность терапии составляла 6 месяцев.

Таблица

## Характеристика лиц контрольной группы и больных ДКМП до и после лечения зофеноприлом

Показатели	Контрольная группа	Исходные данные	Зофеноприл
Класс NYHA	0	2,93±0,38*	1,91±0,37#
ШОКС, баллы	0	19,1±0,22*	8,27±0,51#
6-мин.тест, м	580,47±34,61	213,54±86,25*	250,32±79,21#
САД мм рт.ст.	123,21±7,16	115,14±19,22	114,18±18,22
ДАД мм рт. ст.	78,12±6,32	79,56±16,33	75,28±16,29
ЧСС в мин	68,37±5,82	100,14±10,12*	82,44±7,13
ФВ ЛЖ %	65,48±2,89	27,29±4,22*	38,41±3,25#
ФУ ЛЖ %	35,64±3,61	13,72±3,28*	17,85±3,87#
иКДО мл/м <sup>2</sup>	67,12±5,97	145,56±29,38*	134,15±31,21#
иКСО мл/м <sup>2</sup>	23,15±2,96	92,32±22,14*	91,55±21,43#
иММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	87,85±11,83	168,22±39,87*	156,21±38,22
2H/D	0,34±0,02	0,28±0,05*	0,28±0,04
E, м/с	0,71±0,05	0,89±0,14	0,78±0,13
A, м/с	0,36±0,04	0,46±0,07	0,51±0,17
E/A	1,97±0,19	1,99±0,34	1,45±0,31
IRT, мс	63,18±6,93	46,17±7,61	53,21±7,62
Степень митральной регургитации	0	2,69±0,75*	1,73±0,92#

**Примечание:** \* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) между показателями контрольной группы и группы больных ДКМП; # – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) до и после лечения зофеноприлом.

Проводилось общеклиническое исследование с учетом выраженности сердечной недостаточности (ФК ХСН). Для более точной оценки тяжести клинических проявлений применялась шкала оценки клинического состояния ХСН (ШОКС) (модификация Мареева В.Ю., 2000). В качестве теста с физической нагрузкой использовалась 6-минутная ходьба. Оценивалась динамика гемодинамических показателей – систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС).

Для оценки внутрисердечной гемодинамики и ремоделирования левого желудочка проводилось эхокардиографическое исследование на аппарате Vivid 7 Pro датчиком 5 МГц. В М-режиме измерялись: конечный диастолический (КДР), конечный систолический (КСР) размеры ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ). В В-режиме вычислялись: конечный диастолический (КДО), конечный систолический (КСО) объемы ЛЖ, фракция выброса (ФВ), фракция передне-заднего укорочения (ФУ) ЛЖ в систолу. Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) определялась по формуле Devereux et al. с последующим вычислением индекса ММЛЖ (иММЛЖ). Также по формуле рассчитывался индекс относительной толщины стенки ЛЖ (2H/D).

Диастолическая функция левого желудочка исследовалась методом доплер-эхокардиографии в импульсном режиме. Оценивались следующие показатели: максимальная скорость трансмитрального потока в ранней фазе (в начале диастолы) – пик E; максимальная скорость трансмитрального потока в конце диастолы – пик A; отношение максимальных

скоростей раннего и позднего наполнения – E/A; время изоволюмического расслабления ЛЖ – IRT. В зависимости от полученных данных выделяли рестриктивный и нерестриктивный тип диастолической дисфункции. Допплеровский спектр считался рестриктивным в двух случаях: 1) отношение E/A больше 2; 2) IRT меньше 50 мс в сочетании с отношением E/A больше 1; в остальных случаях тип диастолической дисфункции расценивался как нерестриктивный. Также учитывалась выраженность митральной регургитации.

Статистическая обработка проводилась с использованием электронных таблиц Excel – 97 в соответствии с правилами вариационной статистики, определением t критерия Стьюдента с помощью компьютерной программы “Statist”. Значения показателей представлены в виде средних величин и их стандартных отклонений ( $M \pm m$ ), значение  $p < 0,05$  – достоверное изменение.

#### Результаты исследования

Как видно из приведенных в таблице данных, все больные ДКМП характеризовались выраженной сердечной недостаточностью, снижением толерантности к физической нагрузке, что подтверждалось результатами теста с 6-минутной ходьбой. У большинства обследованных было выявлено значительное увеличение ЧСС по сравнению с контрольной группой. Результаты эхокардиографического исследования свидетельствуют о формировании у больных с ДКМП дезадаптивного ремоделирования, а также демонстрируют серьезное ухудшение систолической функции ЛЖ, что проявлялось снижением ФВ и ФУ ЛЖ

по сравнению с контрольной группой. У большинства исследованных отмечался рестриктивный тип диастолического наполнения ЛЖ. Митральная регургитация была выявлена у 29 больных.

*Клинический статус и гемодинамика:* как видно из таблицы, в результате лечения функциональный класс сердечной недостаточности у обследованных достоверно снизился. Дистанция, проходимая во время пробы с 6-минутной ходьбой, достоверно увеличилась (в среднем на 40 метров), достоверно уменьшилось количество баллов по ШОКС.

Отмечено недостоверное снижение систолического и диастолического АД. Также недостоверным было относительное снижение ЧСС.

*Систолическая функция:* за 6 месяцев наблюдения произошли достоверные увеличения ФВ ЛЖ и ФУ ЛЖ.

*Ремоделирование левого желудочка:* как показано в таблице, достоверно уменьшились показатели, отражающие ремоделирование левого желудочка — в частности, индексы КДО, КСО, отмечено значительное снижение индекса ММЛЖ.

*Диастолическая функция:* как видно из таблицы, у большинства обследуемых преобладал рестриктивный тип нарушения диастолической функции. В результате лечения в группе больных, принимавших зофеноприл, у значительного числа пациентов произошла реверсия рестриктивного типа в нерестриктивный, достоверно уменьшилась степень митральной регургитации.

#### Обсуждение

Все больные с ДКМП, осложненной ХСН, отличались значительным ухудшением клинического статуса, снижением систолической функции и развитием ремоделирования ЛЖ, характерными чертами которого являлись: значительное расширение ЛЖ с нарушением геометрии его полости, развитием эксцентрической гипертрофии. По-видимому, процесс ремоделирования на ранних этапах носит компенсаторный характер, направленный на поддержание сердечного выброса. Однако в дальнейшем этот процесс становится дезадаптивным, приводит к нарушению систолической и диастолической функций левого желудочка и проявлениям хронической сердечной недостаточности [5].

Высокая эффективность иАПФ в лечении ХСН доказана многочисленными клиническими исследованиями (CONSENSUS, V-HeFT II, SOLVD,

SMILE). Однако контингент большинства исследований, составили лица, перенесшие инфаркт миокарда [6,8]. По-прежнему нет единого мнения об эффективности этой группы препаратов у больных ХСН неишемической этиологии. P.Nony et al. по результатам мета-анализа 11 рандомизированных исследований с использованием длительной терапии ингибиторами АПФ сделали вывод, что эффективность этой группы препаратов у больных ХСН на почве ИБС значительно выше, чем при ХСН, вызванной ДКМП [11]. Несмотря на такие благоприятные для больных ИБС предпосылки, в двух крупных исследованиях с эналаприлом (V-HeFT II и SOLVD) эффективность лечения ХСН на фоне ДКМП была существенно выше, чем при декомпенсации ХСН ишемического генеза [12]. Эти выводы были подтверждены в ретроспективном исследовании, проведенном в НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова: 6-летнее применение иАПФ у больных ХСН ишемической этиологии уменьшало риск смерти в среднем на 26%, а у аналогичных больных с ДКМП — на 60% [3,4].

Мы остановили свой выбор на зофеноприле, т. к. учитывали его клинико-фармакологические особенности.

#### Выводы

1. В результате нашего наблюдения было обнаружено, что длительная терапия зофеноприлом у больных ДКМП значительно улучшала клинический статус больных, уменьшала выраженность симптомов ХСН, улучшала качество жизни пациентов.

2. Принципиальным отличием лечения зофеноприлом явилось влияние на процессы ремоделирования ЛЖ. По результатам настоящего исследования, длительная терапия зофеноприлом больных ДКМП сопровождалась уменьшением степени дилатации полости ЛЖ, а также улучшением его систолической и диастолической функций.

3. Под действием длительной терапии зофеноприлом удалось добиться реверсии рестриктивного типа диастолической дисфункции в нерестриктивный тип у значительной части больных, что является благоприятным прогностическим критерием.

4. Наши результаты подтвердили необходимость включения иАПФ в комплексную терапию больных ДКМП, эффективность которой может быть повышена при более раннем назначении этой группы препаратов.

#### Литература

1. Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность в России — опыт 25 лет: где мы находимся и куда должны идти?//Сердечная недостаточность. 2003. Т.4. № 1.
2. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Парадоксы сердечной недостаточности: взгляд на проблему не рубеже веков.// Сердечная недостаточность.—2000. Т. 1. № 2. — С.40—44.
3. Кобалава Ж.Д., Киякбаев Г.К. Зофеноприл. Клинико-

фармакологические аспекты. Москва. ООО “Мед-ЭкспертПресс” 2006.

4. Мареев В.Ю. Результаты наиболее интересных исследований по проблеме сердечной недостаточности в 1999 году.// Сердечная недостаточность.— 2000.— Т. 1.— № 1.— С. 8—17.
5. Никитин Н.П., Аляви А.Л. Медикаментозное лечение сердечной недостаточности, вызванной дилатационной кардиоми-

- опатией: влияние на клинический статус, ремоделирование и систолическую функцию левого желудочка.// Кардиология. – 1999. – Т.39. – №5. – С.28-35.
6. Borghi C, Ambrosioni E; Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 Working Party. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study// Am Heart J. 2003 Jan;145(1):80-87.
  7. Buikema H, Monnick SH, Tio RA, et al. Comparison of zofenopril and lisinopril to study the role of the sulfhydryl-group in improvement of endothelial dysfunction with ACE-inhibitors in experimental heart failure// Br J Pharmacol. 2000 Aug;130(8):1999-2007.
  8. CONSENSUS Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure – results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)// N Engl J Med 1987; 323:1429-1435.
  9. Evangelista S, Manzini S. Antioxidant and cardioprotective properties of the sulphhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril// J Int Med Res. 2005 Jan-Feb;33(1):42-54.
  10. Marzo A, Dal Bo L, Mazzucchelli P, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparative study of zofenopril and enalapril in healthy volunteers// Arzneimittelforschung. 2002;52(4):233-42.
  11. Nony P, Boissel J., Girard P. et al. Relative efficacy of angiotensin converting enzyme inhibitors on mortality of patients with congestive heart failure: implications of randomized trials and role of the etiology (ischemic or non- ischemic) of heart failure// Eur Heart J 1992; 13: 1101-1108.
  12. The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure// N Eng J Med 1991; 325: 293-331.

#### Abstract

*The study assessed the effectiveness of an ACE inhibitor zofenopril in the treatment of patients with dilated cardiomyopathy (DCMP), complicated by chronic heart failure (CHF). The effects of the medication on clinical status, left ventricular (LV) remodelling, systolic and diastolic function were examined. This six-month study included 35 patients (28 men and 7 women; mean age 49 years). The control group, comparable by age and gender distribution, included 30 healthy people. All patients in the main group received zofenopril (7,5-15 mg/d).*

*Clinical status was evaluated by NYCA Functional Class (FC) of CHF, 6-minute walk test results, and the CHF clinical status assessment scale. The analysed echocardiography parameters reflected LV myocardial remodelling, systolic and diastolic function. In 6 months, zofenopril therapy was linked to improved clinical status, quality of life, and LV systolic function, together with reduced CHF symptoms and LV remodelling. Long-term zofenopril therapy resulted in the reversion of restrictive diastolic dysfunction type into non-restrictive in most patients.*

**Key words:** Dilated cardiomyopathy, chronic heart failure, left ventricular remodelling, zofenopril.

Поступила 10/11-2009

© Коллектив авторов, 2010

E-mail: dina-z81@mail.ru

[Астахова З.Т. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, проректор по научной работе, Загалова Д.С. (\*контактное лицо) – аспирант кафедры].