

Гипертрофия левого желудочка и блокаторы рецепторов к ангиотензину II. От исследований к практическим рекомендациям

А.О. Конради

Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Left ventricular hypertrophy and angiotensin II receptor blockers. From clinical studies to clinical guidelines

A.O. Konradi, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Center, St. Petersburg

Статья поступила в редакцию: 15.08.08. и принята к печати: 02.09.08.

Введение

Возрастающий интерес к гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и его геометрии продиктован, прежде всего, имеющимися данными о взаимосвязи структурных изменений сердца и сердечно-сосудистым риском. В настоящее время ремоделирование миокарда, в частности, его гипертрофия, рассматривается не как закономерное следствие повышенного артериального давления (АД), а как самостоятельная патология, играющая независимую роль в прогнозе больных с артериальной гипертензией (АГ) [1]. При этом показано, что обратное развитие ГЛЖ на фоне антигипертензивной терапии сопровождается целым рядом благоприятных последствий, а именно, улучшением коронарного резерва сердца, уменьшением желудочковых нарушений ритма, улучшением диастолической функции, что в конечном итоге приводит к снижению смертности и сердечно-сосудистых осложнений. При этом результаты клинических исследований показали, что различные группы антигипертензивных препаратов в различной степени способны вызывать регресс ГЛЖ, что происходит не параллельно со снижением АД. Этот вывод первоначально был сделан на основании целого ряда метаанализов, а в последующем подтвержден прямым сопоставлением эффективности различных препаратов в ходе рандомизированных длительных исследований со слепой оценкой данных эхокардиографии.

Антигипертензивная терапия и ремоделирование сердца

По данным многочисленных экспериментальных исследований показано, что только тот препарат, который не вызывает активации симпатической нервной системы (СНС) и ренин-ангиотензиновой системы (РАС), может вызвать регресс ГЛЖ [2]. Ключевым исследованием в данном направлении явилась работа S. Sen и R. Tarazi [3], в которой было показано, что контроль АД не является единственным фактором, способствующим регрессу гипертрофии, а имеет значение ингибирование РАС.

Первой попыткой обобщить результаты всех клинических исследований, проведенных в отношении эффектов лечения на ГЛЖ по данным ЭхоКГ был анализ B. Dahlof, опубликованный в 1992 году (Табл. 1) [4]. В нем же были сформулированы основные критерии, на основании которых проводится отбор исследований для подобного мета-анализа (больные с АГ, не злока-

чественной, монотерапия на начальном этапе, наличие доступных данных по массе миокарда ЛЖ, наличие всех гемодинамических параметров, публикация в рецензируемых журналах и отсутствие значительного количества выпавших из-под наблюдения больных). Параллельно Cruickshank J. et al. [5] также проанализировали 104 научных исследования и выявили преимущественную способность к уменьшению ГЛЖ для ингибиторов АПФ, бета-адреноблокаторов, кальциевых антагонистов и препаратов центрального действия, таких как метилдопа. В то же время, прямые вазодилататоры, такие как гидралазин, эффективно снижающие АД, не вели к уменьшению массы ЛЖ даже при длительном применении, что связывалось с активацией при их использовании гормональных регуляторных систем. Далее был опубликован ряд последовательных метаанализов группы Schneider [6–8].

Результаты всех мета-анализов свидетельствуют о том, что активность в плане снижения массы левого желудочка максимальна у препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему. По последним данным, на первое место уверенно вышли блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА II).

Самым крупным и значимым исследованием, которое определило представление о БРА II, как о препаратах выбора при ГЛЖ, стало исследование LIFE (более 9000 больных), которое основной своей целью преследовало анализ прогноза больных гипертонической болезнью (ГБ) при терапии лосартаном в сравнении с ателололом. В этом исследовании оценивался и регресс ГЛЖ, и бесспорные преимущества были отмечены у лосартана [9] не только по данным ЭКГ-диагностики, но и по ЭхоКГ-анализу (рис. 1–2).

Преимущества антагонистов рецепторов к ангиотензину II подкрепляются результатами SILVHIA, где ирбесартан также оказался более эффективным, чем ателолол на 48% [10], а также исследованием SATCH, в котором кандесартан по своему эффекту был сравним с эналаприлом (2001) [11]. В менее крупном исследовании валсартан продемонстрировал преимущества перед ателололом, тогда как его эффективность в сравнении с эналаприлом была сопоставима [12].

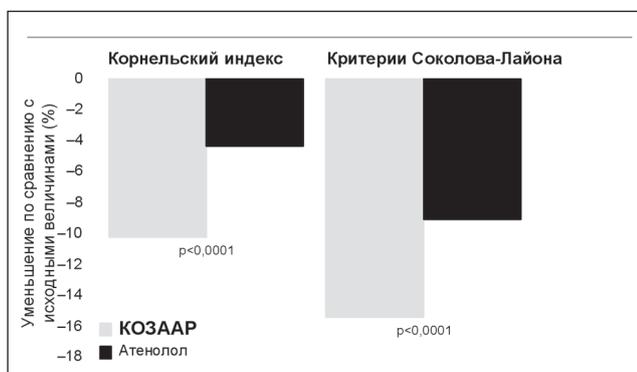
Такой успех БРА II и яркие результаты исследования LIFE, которое показало, что лечение, основанное

Таблица 1
 Мета-анализы исследований по влиянию различных классов антигипертензивных препаратов на ГЛЖ

Автор (год)	Число исследований	Число больных	Снижение массы миокарда при длительной терапии, %				
			иАПФ	БРА	Антагонисты Са	β-блокаторы	Диуретики
Dahlof (1992)	109	2351	15		8,5	8	11,3
Cruischanck (1992)	104	2107	18		12 (не ДГП) 5 (ДГП)	9	11
Schmieder (1996)	39 рандомизированных		13		9	6	7
Schmieder (1998)	50 рандомизированных	1715	12		11	5	8
Jennings, 1998	32 (1990–1995) рандомизированных	1896	11,9		14,3	6,5	10,1
Klingbeil AU, 2003	80 рандомизированных	3767	10	13	11	6	8

ДГП – производные дигидропиридинов

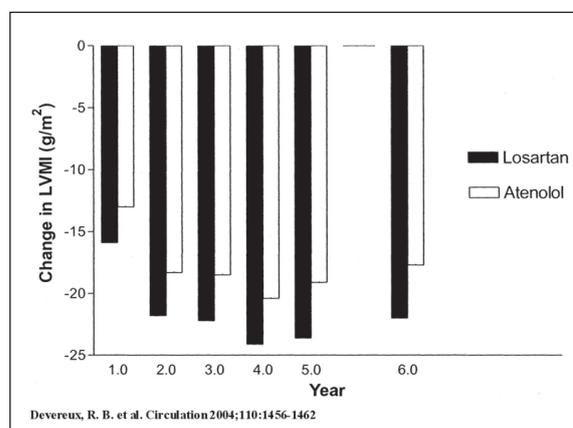
Рисунок 1. Уменьшение ГЛЖ в исследовании LIFE



на лосартане, приводит не только к регрессу ГЛЖ, но и к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений, в первую очередь, инсульта, привели к тому, что в рекомендациях 2007 года ГЛЖ звучит как одно из ведущих показаний к назначению этой группы препаратов. Следует отметить, что лосартан в этом исследовании показал способность к снижению риска фибрилляции предсердий и новых случаев сахарного диабета, что также могло отразиться на позитивных результатах отдаленного прогноза. Отдаленные результаты этого исследования, опубликованные совсем недавно, показали снижение риска внезапной смерти среди тех лиц, кто на фоне терапии лосартаном достиг уменьшения ГЛЖ [13].

В нашем Центре были получены собственные данные в отношении влияния лосартана (Козаар, Мерк Шарп

Рисунок 2. Динамика ИМЛЖ на фоне терапии в исследовании LIFE



и Доум, MSD) на массу миокарда ЛЖ и вегетативную регуляцию сердца. В таблице 2 приведена динамика структурно-функциональных показателей сердца на фоне 6 месяцев терапии Козааром.

Как видно из представленных данных, уже через 2 месяца приема Козаара отмечалась тенденция к снижению массы миокарда ЛЖ. На фоне 6-месячной терапии было отмечено достоверное уменьшение (ИМЛЖ) индекса массы ЛЖ на 11,7% (p<0,01). При проведении корреляционного анализа не было выявлено связи между степенью снижения АД и уменьшением массы миокарда ЛЖ, что также можно рассматривать как косвенное подтверждение наличия гуморальных механизмов воздействия на ГЛЖ при терапии Козааром.

Таблица 2

ДИНАМИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ГБ ПРИ ТЕРАПИИ КОЗААРОМ (N=14)

Параметр ЛЖ	Исходные значения	2 месяца терапии	6 месяцев терапии	
			Атенолол	Лозартан
ТМЖП, см	1,11±0,05	1,08±0,06	1,07±0,07*	-3,6%
ТЭСЛЖ, см	1,06±0,06	1,02±0,05	0,89±0,05*	-16%
КДРЛЖ, см	5,03±0,08	4,99±0,11	5,02±0,09	-0,5%
ИМЛЖ, г/м²	137,8±6,0	132,2±8,1	121,7±7,7*	-11,7%
ФВ, %	73±1,9	73,4±3,1	70±2,4	-4%
ВИВР, мс	121,7±6,6	122,1±6,5	116,1±7,1	-4%
Е/А	1,07±0,05	1,02±0,06	1,11±0,08	+3,6%
ВЗ ПИКА Е, мс	190±11,3	187±21,6	178±16,7	-6,3%

* - p<0,05

Кроме того, на фоне лечения лосартаном нами отмечено улучшение показателей вегетативной регуляции сердца, в частности, мощность высокочастотного компонента спектра вариабельности сердечного ритма возросла на 28% ($p < 0,05$).

В целом, следует помнить о том, что контроль АД у больных с поражением «органов-мишеней», в частности, значимой ГЛЖ, может быть достаточно трудным и предполагает использование комбинированной терапии, что делает актуальным не столько выяснение преимуществ одного препарата в сравнении с другим, сколько выработку оптимальных режимов комбинированной терапии. С точки зрения рациональности, БРА II прежде всего комбинируют с тиазидными диуретиками (например, препарата Гизаар (Мерк Шарп и Доум, MSD), что с позиций коррекции ГЛЖ является также оправданным, так как диуретики способствуют уменьшению полости ЛЖ, а не только толщины его стенок [9]. Кроме того, динамика ИМЛЖ, безусловно, не отражает всего комплекса структурных изменений миокарда под воздействием лекарственной терапии.

Большинство препаратов, снижающих массу ЛЖ, не обладают способностью к обратному развитию фиброза, что приводит к относительному увеличению содержания коллагена в сердечной мышце [14]. В этом отношении теоретически преимуществами должны обладать препараты, обладающие антагонистической активностью к факторам фиброза, а именно блокаторы ангиотензин-II рецепторов, а также антагонисты альдостерона.

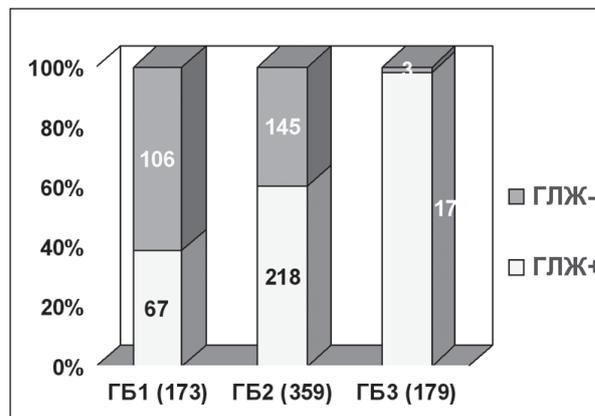
В этом аспекте наиболее убедительные данные получены в ходе экспериментальных работ. Так, некоторые авторы показали, что блокирование эффектов ангиотензина II сопровождается обратным развитием фиброза у крыс со спонтанной гипертензией [15–16]. Проблема обратного развития фиброза миокарда тесно связана с анализом динамики диастолической функции ЛЖ. В клинических работах изменение параметров наполнения считается косвенным отражением уменьшения жесткости стенок ЛЖ. Большинство работ свидетельствует о том, что регресс ГЛЖ сопровождается улучшением податливости стенок, особенно при лечении блокаторами РАС [17].

Итак, в настоящее время мы можем рассматривать блокаторы рецепторов к ангиотензину II, в частности Козаар, как препараты выбора в лечении больных с АГ и ГЛЖ. При необходимости разумно использовать их комбинацию с диуретиками (например, фиксированная комбинация Гизаар). Альтернативными препаратами в рекомендациях считаются ИАПФ и блокаторы кальциевых каналов. Если не брать во внимание другие показания к использованию этой группы препаратов (профилактика диабета, нефропротекция при сахарном диабете и другие), а основываться только на признаках ГЛЖ, то можно приблизительно очертить круг больных, которым показана именно такая терапия.

Среди больных с АГ 1 степени, то есть с уровнем систолического АД от 140 до 160 и диастолического от 90 до 100 мм рт.ст., ГЛЖ встречается нередко (по различным данным от 20 до 50% случаев). Собственные данные обследования популяции больных АГ в Санкт-Петербурге (800 пациентов) показали, что доля больных с ГЛЖ при АГ 1 степени, не получавших ранее терапии, составляет 37% (рис. 3). Соответственно, каждый третий больной с так называемой «мягкой» АГ

нуждается в терапии, учитывающей наличие ГЛЖ и может рассматриваться как кандидат для терапии БРА II. При таком уровне АД это может быть монотерапия, но с учетом наличия поражения органа-мишени и, соответственно, высокого риска, возможно и назначение комбинированной терапии (в частности, с диуретиком гидрохлортиазидом).

Рисунок 3. Встречаемость ГЛЖ при различной степени АГ



Среди больных с АГ 2 степени ГЛЖ встречается уже более чем у половины пациентов (60,7% по собственным данным), а при высокой АГ (3 степени) - почти у всех пациентов (97%). В этих группах больных почти всегда используется комбинированная терапия гипертензии, в том числе многокомпонентная. Исходя из современных представлений, каждому такому пациенту желательно рекомендовать прием БРА II в составе такой терапии.

Заключение

Роль ангиотензина II в формировании ГЛЖ бесспорна, тогда как блокирование его эффектов сопровождается регрессом ГЛЖ и улучшением функционального состояния сердца. Данные последних исследований и их метаанализов позволяют считать блокаторы рецепторов к ангиотензину II наиболее эффективным классом антигипертензивных препаратов для лечения ГЛЖ. Результаты исследования LIFE, выполненного с использованием оригинального лосартана — Козаара, показали, что уменьшение ГЛЖ при назначении лосартана в качестве первого препарата, сопровождается снижением риска инсульта, сердечно-сосудистых осложнений в целом, а также внезапной смерти. Эти данные должны ориентировать врача учитывать поражение сердца при назначении терапии и шире использовать в ее составе блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА)II.

Литература

1. Agabiti-Rosei E, Muiesan ML. Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues. *Blood Pressure* 2001; 10:288–298.
2. Jennings G, Wong J. Regression of Left ventricular hypertrophy in hypertension: changing patterns with successive meta-analysis. *J Hypertens Suppl* 1998; 16:S29–S34.
3. Sen S., Tarazi R.C. Reversal of the myocardial hypertrophy and influence of the adrenergic system. *Am J Physiol* 1983; 244: H97–H101.
4. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients — A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992;5:95–110.

5. Cruickshank JM, Lewes J, Moore EV, Dodd C. Reversibility of left ventricular hypertrophy by different types of antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens* 1992; 17:85–90.

6. Schneider RE, Martus P, Klingbeil A., Reversal of left ventricular hypertrophy: analysis of 412 published studies. *Am J Hypertens* 1994;7:25A.

7. Schneider RE, Schilachi MP, Klingbeil A, Martus P. Update of Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1996) *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:564–569.

8. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieider RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003 Jul;115(1):41–6.

9. Dahlöf B., Himmelman A., Svensson A. Losartan potassium versus atenolol. A comparison of efficacy, tolerability and effect on left ventricular morphology. *Ibid* 1995; 27:27–28.

10. Malmqvist K., Kahan T., Edner M. et al. Regression of left ventricular hypertrophy with irbesartan. *J Hypertension* 2001; 19:1167–1176.

11. Cuspidi C., Muiesan M.L., Valagussa L. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002; 20(11):2293–2300.

12. Thurmann P, Kenedi P, Schimdt et al. Influence of angiotensin II antagonist Valsartan on Left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998; 98:2037–2042.

13. Wachtell K, Okin PM, Olsen MH et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE Study. *Circulation* 2007 Aug 14;116(7):700–5.

14. Weber KT, Collagen matrix synthesis and degradation in the development and regression of left ventricular hypertrophy. *Cardiovasc Rev Rep* 1991; 12:61–69.

15. Varo N., Etayo J.C., Zalba G. et al. Losartan inhibits the post-transcriptional synthesis of collagen type 1 and reverses left ventricular fibrosis in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertension* 1999; 17(1):107–114.

16. Brown L., Fenning A., Shek A., Burtow D. Reversal of cardiovascular remodelling with candesartan. *JRAAS* 2001; 2(1): S141–S147.

17. Dahlöf B. Agabiti-Rosei E, Zaliunas R. Et al. Improvement in left ventricular function following treatment of hypertension with omapatrilat vs losartan. *Eur H J* 2000; Abst Suppl. p344 (A1847).