

Гипертрофия левого желудочка: прогностическое значение, патогенез и возможность обратного развития. Фокус на блокаторы ангиотензиновых рецепторов

М.Д. Смирнова, Ф.Т. Агеев

Институт кардиологии им. А.А. Мясникова ФГУ «РК НПК Росмедтехнологии». Москва, Россия

Left ventricular hypertrophy: prognostic value, pathogenesis, possible remodeling: focusing on angiotensin receptor antagonists

M.D. Smirnova, F.T. Ageev

A.L. Myasnikov Cardiology Institute, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) рассматривается как основной предиктор сердечно-сосудистой смертности. Под термином «ремоделирование», пришедшим на смену понятию ГЛЖ, подразумевают весь комплекс изменений, возникающих на различных уровнях: от макроскопического до биохимического и генетического, неизбежно сопровождающихся нарушением диастолической и систолической функций миокарда, нарушением его кровоснабжения и сердечного ритма. На современном этапе основное в подборе препарата для лечения и профилактики ГЛЖ — его органопротективный эффект, в частности обеспечение регресса ремоделирования. Одной из наиболее перспективных в этом плане фармакологических групп являются блокаторы ангиотензина (АТ) II (БРА), в частности ирбесартан. Это обусловлено ведущей ролью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе ГЛЖ и наличием альтернативного пути образования АТII, неподконтрольного ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента. Эффективность ирбесартана при артериальной гипертензии доказана в многочисленных исследованиях. Новые данные, касающиеся патогенеза гипертрофической кардиомиопатии, позволяют надеяться на успешное использование БРА и при этом заболевании.

Ключевые слова: гипертрофия левого желудочка, артериальная гипертензия, гипертрофическая кардиомиопатия, блокаторы ангиотензина II, ирбесартан.

Left ventricular hypertrophy (LVH) is regarded as the main predictor of cardiovascular mortality. “Remodeling” term, preceded by “LVH”, includes the whole complex of multi-level changes, from macroscopic to biochemical and genetic, associated with diastolic and systolic myocardial dysfunction, myocardial blood flow and cardiac rhythm disturbances. At the moment, the crucial point in choosing a medication for LVH prevention and treatment is its organo-protective effect, in particular, LVH remodeling facilitation. One of the most promising pharmacological groups includes angiotensin II receptor antagonists (ARA), e.g., irbesartan. This is explained by leading role of renin-angiotensin-aldosterone system in LVH pathogenesis and alternative AT II synthesis path, unaffected by ACE inhibitors. Irbesartan effectiveness in arterial hypertension has been demonstrated in many clinical trials. New data on hypertrophic cardiomyopathy pathogenesis point to possible ARA effectiveness in this disease as well.

Key words: Left ventricular hypertrophy, arterial hypertension, hypertrophic cardiomyopathy, angiotensin II receptor antagonists, irbesartan.

В настоящее время гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) рассматривают как основной предиктор ранней сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Подтверждением этому являются данные, свидетельствующие о том, что у пациентов, страдающих артериальной гипертензией (АГ) и имеющих ГЛЖ, риск развития сердечно-сосудистых событий достоверно выше по сравнению с больными без ГЛЖ [1]. В течение 2-летнего наблюдения установлено, что инсульт (МИ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) при ГЛЖ встречаются почти в 3 раза, а сердечная недостаточность (СН) — в 4 раза чаще, чем у пациентов с АГ и без ГЛЖ. ГЛЖ у больных АГ — независимый фактор риска (ФР) негативного прогноза [2]. Доказано, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с АГ и ГЛЖ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) увеличен в 2-6 раз по сравнению с пациентами, имеющими нормальную массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ). Увеличение индекса ММЛЖ (ИММЛЖ) на 50 г/м² сопровождается нарастанием риска развития ИБС на 50%. Относительный риск (ОР) смерти при увеличении ММЛЖ на 100 г возрастает в 2,1 раза, а при увеличении толщины задней стенки (ТЗС) ЛЖ на 0,1 см — в ~ 7 раз [3].

Ремоделирование сердечно-сосудистой системы (ССС) является неизменным атрибутом гипертонической болезни (ГБ), будучи, с одной стороны, осложнением АГ, а с другой — фактором ее прогрессирования. Под термином «ремоделирование», пришедшим на смену понятиям ГЛЖ и гипертрофии сосудистой стенки, подразумевают весь комплекс изменений, возникающих на различных уровнях: от макроскопического до биохимического [4]. Происходит структурная перестройка всех компонентов миокарда: кардиомиоцитов (КМЦ), интерстиция, внутримышечных коронарных артерий (КА) [5]. Перестройка КМЦ изначально направлена на увеличение их сократительной способности. Ведущими процессами являются увеличение скорости репликации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), активации синтеза рибонуклеиновой кислоты (РНК) и белка, образование новых саркомеров и митохондрий. Указанные процессы приводят к перестройке цитоскелета и увеличению размера клетки, как правило, без увеличения их количества. По мере прогрессирования ГЛЖ, организация и форма КМЦ отчетливо нарушаются; последняя фаза гипертрофии характеризуется утратой сократительных элементов, дезорганизацией мышечных волокон, образованием участков соединительной ткани, заменяющей мышечную. Второй «килт» гипертрофии миокарда — перестройка коллагенового скелета. Она характеризуется периваскулярной и интерстициальной аккумуляцией коллагена, увеличением его общего количества и изменением качественных характеристик межклеточного матрикса. Коллаген модифицируется в, так называемый изоколлаген III, появляются эмбриональные формы бел-

ков соединительной ткани. Причем эти изменения могут опережать собственно увеличение ММ. Различают перикадиомиоцитарный или интерстициальный и периваскулярный фиброз. Первый характерен для гипертрофии миокарда любой этиологии, второй же является специфичной реакцией на АГ. Фиброз миокарда нарушает его тканевую однородность, свойственную, например, адаптивной гипертрофии миокарда у спортсменов. Структурные изменения сочетаются с биохимическими изменениями в миокарде. Постепенно снижается способность клетки синтезировать белки, появляется избыток кальция, уменьшается содержание норадреналина и β_1 -адренорецепторов. Очень важен вопрос об адекватности кровоснабжения гипертрофированного миокарда. Описано три типа нарушения коронарной микроциркуляции (МЦ):

- Уменьшение коронарного резерва,
- Относительное ослабление перфузии субэндокардиальных слоев,
- Сдвиг вправо в сторону увеличения перфузионного давления кривой, отражающий базальный уровень кровообращения.

Эти нарушения наблюдаются у лиц с ГЛЖ и, хотя значительно реже, при длительной АГ, не сопровождающейся увеличением ММЛЖ. Четкой корреляции между уровнем артериального давления (АД) с одной стороны, ММЛЖ с другой, и степенью нарушения коронарного кровообращения не прослеживается. Скорее речь идет о параллельно идущих процессах, имеющих общие истоки и патофизиологические механизмы — целый комплекс факторов. Наиболее значимый из них увеличение сосудистого сопротивления на уровне мелких КА вследствие концентрической гипертрофии media, а также вазоспазма и внешней компрессии сосудов вследствие периваскулярного фиброза. Нельзя забывать о собственно гипертрофии миокарда. С ней связано уменьшение относительного количества коронарных сосудов, т.е. их плотности.

Весь этот комплекс изменений не может не сказаться на функции сердца [5,6]. Нарушение диастолической функции проявляется уже на ранних этапах формирования ГЛЖ, часто предшествуя увеличению ММЛЖ, и диагностируется у 30%-60% больных по данным разных авторов [7-10].; в ее основе лежит ремоделирование коллагеновой сети миокарда. Гипертрофия КМЦ и увеличение мышечной массы, возникающие, как правило, несколько позже еще больше усиливают ригидность сердечной стенки.

Систолическая функция миокарда нарушается позднее. В период становления ГЛЖ увеличение диаметра, длины и числа саркомеров даже усиливает сократимость миокарда, но уже на этом этапе закладывается фундамент будущей патологии, т.к. происходит уменьшение скорости укорочения миофибрилл [11]. Возможно, это следствие модификации мембранных белков, отвечающих за транспорт кальция в клетку,

возможно — изменения самих сократительных элементов, в частности появления эмбриональных форм сократительных белков.

Третье негативное последствие гипертрофии миокарда — недостаточность коронарного кровообращения [12]. Клинически она может проявляться эпизодами немой ишемии и типичными приступами стенокардии; последние по порядку, но не по значимости — различными аритмиями. Гипертрофия миокарда потенциально аритмогенна, независимо от ее степени. Гипертрофированные КМЦ и разрастание соединительной ткани — это факторы электрической гетерогенности миокарда. Для гипертрофии миокарда любого происхождения характерны желудочковые эктопии, а при вовлечении в процесс левого предсердия (ЛП) возникают разнообразные суправентрикулярные нарушения ритма сердца (НРС) [5,13,14].

Исходя из вышесказанного, очевидно, что лечение АГ должно быть направлено не только и не столько на нормализацию АД — лишь один из критериев успешности лечения, наиболее удобный в клинической практике. На современном этапе основное в подборе препарата — его органопротективный эффект, в частности обеспечение регресса ГЛЖ. Целесообразность такого подхода доказана исследованием LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension), которое продемонстрировало четкую зависимость между уменьшением ММЛЖ на фоне антигипертензивной терапии и снижением сердечно-сосудистого риска. На основании результатов этого исследования, в котором участвовали 9193 больных АГ с ГЛЖ, были сопоставлены клинические исходы участников с динамикой электрокардиографических (ЭКГ)-признаков ГЛЖ: критерии Cornell voltage duration product и Sokolow-Lyon voltage. Оказалось, что регресс ГЛЖ на фоне лечения ассоциировался со снижением частоты комбинированной конечной точки на 14% по критериям Cornell и на 17% по критериям Sokolow-Lyon ($p < 0,001$ на одно стандартное отклонение). В частности, риск сердечно-сосудистой смерти уменьшался на 22% и 20%, риск ИМ — на 10%, и риск МИ — на 10% и 19%, соответственно. Была проанализирована динамика исходно имевшейся ГЛЖ у 941 участника LIFE. В этой подгруппе первичная конечная точка была зарегистрирована у 104 человек (11%). Снижение ИММЛЖ на фоне терапии было достоверно связано с сокращением частоты первичной комбинированной конечной точки за 4,6 лет наблюдения на 22% на одно стандартное отклонение ($p = 0,009$). У лиц исходно без ГЛЖ частота первичной конечной точки была на 42% ниже. Регресс ГЛЖ на фоне антигипертензивной терапии обладал дополнительной прогностической ценностью, наряду с исходными значениями ММЛЖ, величины АД и в динамике, характера терапии [15].

Прежде чем изучать, как воздействовать на гипертрофию миокарда, необходимо разобраться в причинах и механизмах ее возникновения. Исследования

последних десятилетий существенно изменили понимание патогенеза ремоделирования миокарда и сосудов при АГ. Эволюцию концепции механизмов развития ремоделирования можно представить в виде нескольких этапов. Первоначально АД считали единственным стимулом, вызывающим адаптивное утолщение стенок ЛЖ и сосудов, направленное на уменьшение нагрузки на единицу ткани. Отсюда подход — все равно, чем снижать АД, лишь бы оно нормализовалось, а также концепция курсового лечения. В последующем были выявлены многочисленные нейрогенные и гуморальные факторы, обладающие способностью индуцировать гипертрофию либо ускорять ее развитие. Важнейшая роль среди них была отведена симпатoadреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системам (РААС). Накопление новых данных по эпидемиологии сердечно-сосудистого ремоделирования и внедрение методов, используемых в молекулярной кардиологии, привели к формированию концепции о существенной роли генетических факторов в развитии изменений в ССС.

Предпосылками к поиску генетических детерминант развития ГЛЖ и ремоделирования сосудов послужили данные клинических и экспериментальных исследований, свидетельствующих о том, что:

- у экспериментальных животных с генетически обусловленной АГ ремоделирование сердца и сосудов может опережать развитие АГ [16,17];
- у экспериментальных животных до 75% индивидуальных колебаний массы сердца можно объяснить генетической предрасположенностью [18], при этом некоторые линии нормотензивных животных имеют гипертрофию сердца;
- у нормотензивных лиц с отягощенной наследственностью по ГБ наблюдаются более высокие значения ММЛЖ, чем в контроле [19-21];
- у больных ГБ, так же как в общей популяции, отмечается наследование предрасположенности к ГЛЖ [21,22];
- некоторые эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что ММ может «предсказывать» развитие АГ [20,23,24];
- ремоделирование сосудов, свойственное генетической АГ у экспериментальных животных и аналогичное таковому при ГБ, не может быть воспроизведено при создании экспериментальной АГ [25];
- ГЛЖ является достаточно частой находкой у лиц с отсутствием гемодинамических причин ее развития [26].

Становятся понятными два обстоятельства, постоянно смущавшие клиницистов: слабая корреляция между уровнем АД и ММЛЖ и отсутствие корреляции между длительностью анамнеза АГ и выраженностью ГЛЖ [27,28]. Показательно и то, что регрессия ГЛЖ не четко коррелирует со степенью снижения АД.

В настоящее время не вызывает сомнений, что развитие ГЛЖ связано с целым комплексом генетических, демографических, клинических и нейрогуморальных факторов. Демографические факторы и образ жизни, ассоциированные с развитием ГЛЖ, включают возраст, пол, физическую активность, расу, ожирение, чувствительность к поваренной соли, количество потребляемого алкоголя. Известно, что ГЛЖ чаще наблюдается у мужчин, чем у женщин, удельный вес больных с ГЛЖ увеличивается с возрастом. Среди пациентов с АД > 180/110 мм рт. ст. ГЛЖ встречается в 2 раза чаще, чем при мягкой АГ, хотя не совсем понятно, является ли эта связь причинно-следственной. Кроме степени повышения АД, важную роль в развитии ГЛЖ играет суточный профиль (СП) АД. Значительное повышение АД в утренние часы ассоциировано с развитием ГЛЖ как у леченных, так и нелеченных больных АГ [29].

Наиболее изученный триггер гипертрофии — катехоламины. Их роль в патогенезе эссенциальной АГ и ГЛЖ экспериментально неоднократно подтверждена. В эксперименте на собаках удавалось вызвать массивную ГЛЖ с обструкцией выносящего тракта и дезорганизацией мышечных волокон с помощью длительной инфузии норадреналина даже в дозах недостаточных для возникновения АГ [29]. Выраженная гипертрофия миокарда частое явление при таких гиперadreнергических состояниях, как феохромоцитома, нейрофиброматоз, лентигиноз. Результаты многочисленных исследований позволяют обозначать катехоламины как “гормоны гипертрофии” [30,31], однако исследования последних лет показали, что препараты, влияющие на САС, β -адреноблокаторы, (β -АБ) хотя и вызывают регресс гипертрофии, отнюдь не являются лидерами в этой области.

В последние годы ключевую роль в патогенезе гипертрофии миокарда при различных заболеваниях отводят РААС [32]. Фармакологическое ингибирование образования АТII путем подавления активности ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) — одно из главных достижений в лечении ССЗ, в т.ч. АГ. В крупных, многоцентровых, клинических исследованиях: **HYCAR** (**HY**pertrophie **C**ardiaque et **R**amipril), **RACE** (**R**amipril **C**ardioprotective **E**valuation), **PROTECT** (**P**erindopril **R**egression **O**f vascular **T**hickening **E**uropean **C**ommunity **T**rial) доказаны органопротективные эффекты ингибиторов АПФ (ИАПФ) и, прежде всего, их возможность вызывать регрессию ГЛЖ. Однако опыт применения ИАПФ в клинической практике показал, что наряду с многочисленными преимуществами препаратов этого класса, имеют место и некоторые недостатки, связанные с особенностями функционирования РААС.

На протяжении длительного времени РААС рассматривалась только как циркулирующая, нейроэндокринная система. Однако исследования, выполненные в конце 80-х — начале 90-х годов прошлого века, показали, что основные ее компоненты, такие,

как ренин, ангиотензиноген и АПФ могут синтезироваться в сердце, головном мозге и многих других органах и тканях. Таким образом, наряду с циркулирующей, существуют и локальные (тканевые) РААС [33]. Образующийся непосредственно в органах и тканях АТII может влиять на функцию соседних клеток, оказывать прямое действие на функцию тех клеток, в которых он образовался, или, при внутриклеточном его образовании, на функцию внутриклеточных оргanelл, т.е. выполнять пара-, ауто- или интракринные функции. Ренин и АПФ также могут синтезироваться внутриклеточно. В конце 80-х было обнаружено, что в некоторых тканях происходит превращение АТI в АТII, которое не удается подавить при помощи ИАПФ; например, в сердце человека они уменьшают содержание АТII только на 10%.

АТII первичный медиатор РААС. В настоящее время идентифицировано, по меньшей мере, семь различных типов рецепторов АТII. Все “большие” АТ-индуцируемые эффекты, включая вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона, опосредуются через рецепторы АТII-1 (АТ₁). Роль рецепторов АТII-2 (АТ₂) не вполне понятна. Возможно, они принимают участие в регуляции функции натриевых каналов и метаболизма коллагена в фибробластах. Высказывают предположения об их функциональном антагонизме с АТ₁: подавлении коллаген-продуцирующей активности фибробластов, подавлении факторов роста, вазодилатирующем эффекте и т.п. Было показано, что апоптоз-ингибирующая активность АТII реализуется через АТ₁. Обратный эффект — индукция апоптоза, возникает при абсорбции АТ II АТ₂, когда медиатором выступает активация тирозин-фосфатазы [35]. Преобладают АТ₂ в тканях эмбриона, что наводит на мысль об их участии в развитии и дифференциации тканей. О других типах АТII-рецепторов известно еще меньше.

Возможность образования АТII независимыми от АПФ путями и наличие нескольких типов рецепторов как с «вредными», так и «полезными» функциями определили разработку нового направления в модуляции фармакологических эффектов АТII с помощью блокады АТ₁ (БРА). Такое ингибирование активности РААС предполагает достижение более полной и селективной блокады «негативных» эффектов АТII без модуляции других нейрогормональных систем, в частности, калликреин-кининовой системы, что определяет лучшую переносимость БРА по сравнению с ИАПФ. Последнее обстоятельство важно с точки зрения нивелирования такого распространенного побочного эффекта ИАПФ, как «кашель». Более важно следующее — реактивная гиперактивация РААС, сопровождающаяся повышенным образованием АТII, АТIII, АТIV, АТ(1-7), которые в условиях блокады АТ₁, стимулируют АТ₂ с развитием эффектов вазодилатации, антипролиферации. Это уравнивает потенциальное снижение антигипертензивной активности по сравнению с ИАПФ, связанное с исклю-

чением дополнительного брадикининового механизма регуляции вазомоторных реакций [34,35].

Таким образом, БРА тормозят фармакологические эффекты АП независимо от пути его образования: основного — под действием АПФ или альтернативного — под действием химазы, а значит более эффективно, чем ИАПФ, подавляют неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты АТII. По результатам мета-анализа БРА в отношении регрессии ГЛЖ превосходят ИАПФ [36].

В клинической практике в настоящее время используются различные БРА, обладающие выраженным и длительным антигипертензивным действием. Одним из наиболее эффективных представителей БРА является ирбесартан (Апровель®, САНОФИ СИНТЕЛАБО, Швейцария). Это препарат, обладает прекрасным фармакинетическим профилем и переносимостью. Антигипертензивный эффект этого БРА длительного действия проявляется в течение первой недели и достигает своего максимума через 6-8 недель. Надежный контроль АД ирбесартан обеспечивает у 70% больных [37]. В исследовании ICE (Irbesartan Compliance Evaluation) показано, что он значительно чаще, чем лозартан и антигипертензивные средства других классов, сохраняет антигипертензивный эффект и используется как монотерапия в течение года [38]. Длительное применение препарата обеспечивает не только стабильный антигипертензивный эффект, но и ослабляет пролиферативное действие АТII в отношении КМЦ и гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки, а также фибробластов и мезангиальных клеток. В ряде рандомизированных исследований изучались гемодинамические и негемодинамические эффекты БРА по обеспечению органопротекции у больных АГ [39]. Получены впечатляющие результаты при изучении нефропротективных свойств ирбесартана [40-42]. Клинический интерес представляет изучение способности БРА влиять на обратное развитие ГЛЖ у больных АГ.

В двойном слепом, рандомизированном исследовании SILVHIA (Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol) изучали способность ирбесартана в сопоставлении с β -АБ атенололом влиять на ГЛЖ у больных АГ. 115 больных АГ с ЭхоКГ признаками ГЛЖ на протяжении 48 недель применяли ирбесартан в дозе 150 мг/сут. или атенолол в дозе 50 мг/сут. Монотерапия указанными препаратами длилась в течение 12 недель, после чего при диастолическом АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. к терапии присоединяли гидрохлортиазид (Гх) в дозе 12,5-25 мг/сут. или фелодипин в дозе 5-10 мг/сут. К 48 неделе исследования монотерапию удалось выполнить у 40% больных, получавших ирбесартан, и 49% больных, лечившихся атенололом. Антигипертензивная эффективность обоих препаратов существенно не различалась между группами: критерий нормализации ДАД < 90 мм рт.ст. через 48 недель лечения был достигнут у 77% и 74% больных, соответственно. Однако при

оценке влияния обоих препаратов на обратное развитие ГЛЖ установлено, что через 48 недель лечения достоверно уменьшился ИММЛЖ у 16% и 9% пациентов, получавших ирбесартан и атенолол, соответственно [43].

Таким образом, в этом исследовании при равной степени снижения АД влияние БРА ирбесартана на обратное развитие ГЛЖ было более эффективным по сравнению с атенололом, что подтверждает важную роль АТII в формировании ГЛЖ и обуславливает необходимость медикаментозной блокады его эффектов. В данном исследовании изучали влияние полиморфизмов генов РААС в ответ на терапию БРА. Исследование SILVHIA показало, что реакция на терапию ирбесартаном меняется в зависимости от генотипов I/D полиморфизма гена АПФ, но не зависит от полиморфизмов (Met235Thr; G-6A; Thr174Met) гена ангиотензиногена и A1166C полиморфизма гена AT1R [44,45]. В исследовании SILVHIA также оценивали влияние полиморфизмов на снижение ММЛЖ. Пациенты с ТМ генотипом 174Т/М полиморфизма гена ангиотензиногена отреагировали большим снижением ММЛЖ на прием ирбесартана (ТМ: -23 ± 31 г/м² и ТТ: $+0,5 \pm 18$ г/м², $p=0,005$) независимо от степени снижения АД. Носители Т-аллеля 235М/Т полиморфного маркера гена ангиотензиногена и АС-генотипа A1166C-полиморфного маркера гена AT1R ответили большим снижением ММЛЖ на терапию ирбесартаном (АА: $-0,1 \pm 19$ г/м² и АС: -18 ± 30 г/м², $p=0,02$) независимо от снижения АД [43]. Эти полиморфизмы не ассоциировались с изменением ММЛЖ во время лечения атенололом [46].

Заслуживают внимания косвенные доказательства положительного влияния ирбесартана на ремоделирование миокарда. Отечественное исследование ПИРАНЬя (Периндоприл, ИРбесартан и Амлодипин у больных с ХСН и сохраненной систолической функцией левого желудочка) показало достоверное улучшение диастолической функции ЛЖ на фоне приема ирбесартана. Если у пациентов с практически сохраненной систолической функцией ЛЖ и начальной диастолической дисфункцией (ДД) как ирбесартан, так и периндоприл, одинаково улучшают диастолическую функцию ЛЖ в покое и на пике нагрузочных проб, то у пациентов с выраженной ДД ЛЖ ирбесартан более эффективен [47]. Представляет интерес работа, доказавшая влияние ирбесартана на степень дисперсии интервала QT (dQT) у пациентов с АГ и ГЛЖ [48]. Увеличение dQT, часто сопровождающее ГЛЖ, служит признаком десинхронизации электрической активности сердца, ассоциируясь с появлением жизнеугрожающих аритмий и увеличением риска внезапной смерти (ВС). В исследовании с участием 92 пациентов была доказана способность ирбесартана уменьшать dQT в большей степени, чем атенолол. Полученные данные могут стать дополнительным основанием для более широкого назначения ирбесартана больным с ГЛЖ.

Еще одной областью применения БРА в настоящее время почти не исследованной, возможно станет гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП). Многообразие механизмов развития ГЛЖ при ГБ и ГКМП, позволяют предположить, что патогенетическая основа этих двух состояний отчасти может быть общей. Основные патогенетические механизмы эссенциальной АГ такие, как вазоконстрикция, пролиферация ГМК артериальной стенки, ремоделирование ЛЖ, не являются специфичными для этого заболевания. По всей видимости, имеют место первичные нейрогуморальные нарушения, имеющие под собой генетическую основу. Эти нарушения первичны по отношению к АГ; значит, генетические изменения в клетках органов-мишеней нельзя назвать ее следствием. Все эти процессы протекают параллельно и необязательно одновременно. Одни и те же триггеры могут запускать каскад событий, ведущих, в итоге, к развитию различных нозологий: ГБ с гипертрофированным или интактным миокардом в одном случае, и ГКМП — в другом. В этом плане особый интерес представляют случаи, при которых выраженная гипертрофия миокарда предшествует формированию высокой АГ, а также наличие у некоторых больных ГКМП транзиторных подъемов АД в дебюте заболевания; все эти факторы часто затрудняют дифференциальную диагностику этих двух нозологий.

С практической точки зрения большой интерес представляют данные о роли РААС в патогенезе ГКМП. Имеются данные о роли полиморфизма генов АПФ и АТ рецепторов в генезе ГЛЖ как при АГ, так и при ГКМП. Следовательно, можно предположить, что терапия БРА вызывает регресс гипертрофии не только у больных АГ, но и у пациентов с ГКМП, что открывает новые возможности для патогенетически обоснованного лечения последней. К сожалению, терапия ГКМП в настоящее время носит чисто симптоматический характер. Лечение препаратами различных групп (β -АБ, блокаторы кальциевых каналов, дигопирамид) хоть и вызывает клиническое улучшение, не оказывает позитивного влияния на прогноз и не сопровождается регрессом ГЛЖ [49,50]; в литературе имеются данные о зависимости тяжести прогноза от степени гипертрофии, в частности от ТЗС ЛЖ [51,52]. Главным образом это применимо в случае патологии β -миозина, где существует прямая зависимость прогноза заболевания от степени гипертрофии миокарда. По разным оценкам на их долю приходится от 30% до 50% всех описанных к настоящему времени мутаций [47]. Рассматривается вопрос о целесообразности применения ИАПФ. В ряде работ отмечалось снижение ММЛЖ и улучшение диастолической функции ЛЖ на фоне приема ИАПФ [53,54]. У человека альтернативный путь образования АПН играет большую роль в тканевом ремоделирова-

нии, чем в регулировании уровня АД. Таким образом, обратное развитие ГЛЖ при лечении БРА в большей мере обусловлено прямым антипролиферативным действием на КМЦ и фибробласты, что, наряду с их хорошей переносимостью, делает целесообразным назначение этих препаратов больных ГКМП и ГБ с выраженной гипертрофией миокарда. Опыты на животных дали обнадеживающие результаты: уменьшилась объемная фракция коллагена у трансгенных мышей — моделей человеческой ГКМП на 49% на фоне лечения лозартаном [56].

Оценка эффективности БРА в зависимости от полиморфизма генов — предикторов ГЛЖ у больных с ГЛЖ различной этиологии стали предметом исследования начатого в отделе. В нем запланировано наблюдение над 60 пациентами с выраженной ГЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки — Тмжп $>1,5$ см) с целью оценить влияние терапии БРА на структурно-функциональные изменения в сердце. С этой целью сформированы две группы больных: I группа — больные с ГКМП (отдельно выделена подгруппа пациентов с присоединившейся АГ), II группа — больные ГБ с ГЛЖ. Обе группы достоверно не различаются по гендерному составу и имеют сопоставимой ММЛЖ и Тмжп ($p=\text{нд}$). Обе группы больных будут получать Апровель® в течение 6 месяцев в дозе от 75 до 300 мг/сут.; доза будет титроваться на основании величин АД. Апровель® будут назначать как монотерапию либо на фоне базового лечения, проводимого до начала исследования и не включающего ИАПФ и БРА. Критерием эффективности терапии в плане влияния на ГЛЖ будут служить ЭКГ признаки: индекс Соколова-Лайма, изменения комплекса ST-T, ЭхоКГ, включая критерии, отражающие состояние диастолической функции ЛЖ и магнитно-резонансной томографии, как наиболее точного и воспроизводимого на сегодняшний день метода. Для оценки клинической эффективности будет проводиться суточное мониторирование ЭКГ до начала лечения и через 6 месяцев терапии. Всем больным будет производиться забор крови для выделения геномной ДНК для выявления маркеров гипертрофии (полиморфизмов генов АПФ, AGT (ген, кодирующий рецепторы к АПН), ангиотензиногена и мутаций генов саркомера, ответственных за ГКМП).

Таким образом, будет оценена эффективность БРА у пациентов с выраженной ГЛЖ при АГ и ГКМП, а также фармакогенетические аспекты их эффективности. Это исследование, наряду с другими, позволит разработать более эффективные подходы к выбору антигипертензивной терапии, обладающей органопротекторными свойствами, что, в конечном счете, улучшит клиническое течение и прогноз заболевания.

Литература

1. Kannel WB. In: Left ventricular hypertrophy and its regression. Eds. Craickshank JM, Messerli FH. London 1992; 1-11.
2. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. Eur Heart J 1996; 13(Suppl D): 82-8.
3. Cooper RS, Simmons B, Castaner A, et al. Left ventricular hypertrophy is associated with worse survival independence of left ventricular function and coronary arteries severe narrowed. Am J Cardiol 1990; 65: 441-5.
4. Шляхто Е.В., Кондри А.О. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1999; 5: 49-55.
5. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия): причины, механизмы, клиника, лечение. Санкт-Петербург 1995; 311с.
6. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Гипертрофия миокарда левого желудочка: патогенез, диагностика и возможность обратного развития под влиянием гипертензивной терапии. Кардиология 1998; 5: 80-5.
7. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: Диастолическая сердечная недостаточность. Серд недостат 2000; 1(2): 40-4.
8. Арутюнов Г.П., Чернявская Т.К., Розанова А.В. и др. Мониторинг диастолической дисфункции левого желудочка и микроальбуминурии, как критерий эффективности коррекции «мягкой» гипертонии. Серд недостат 2000; 2: 56-60.
9. Вебер В.Р., Рубанова М.П., Жмайлова С.В. и др. Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков у больных артериальной гипертензией и возможности ее коррекцию. Серд недостат 2005; 6(3): 107-9.
10. Мазур Н.А., Глютов В.В. Диастолическая функция левого желудочка при гипертонической болезни. Кардиология 1994; 1: 90-2.
11. Post WS, Larson MG, Myers RH, et al. Cardiac structural presursors of hypertension the Framingham Heart Study. Circulation 1994; 90: 79-185.
12. Юренев А.П., Quatro VDe, Парфенова И.Е и др. Немая ишемия у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1992; 2: 6-8.
13. Thaman R, Gimeno JR, Reith S. Progressive left ventricular remodeling in patients with hypertrophic cardiomyopathy and severe left ventricular hypertrophy. JACC 2004; 44: 398-405.
14. Юренев А.П., Дубов П.Б., Чарыев Х.Э. Гипертоническое сердце. Ашгабат 1994; 282 с.
15. Обратное развитие гипертрофии левого желудочка на фоне антигипертензивной терапии ассоциируется со снижением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности/ HTML. Cardiosite.ru, по материалам JAMA 2004; 292: 2343-9, 2350-6.
16. Lee RMKW. Vascular changes at the prehypertensive phase in the mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats. Blood vessels 1985; 22: 105-26.
17. Pinto YM, Buikema H, van Gilst WH, et al. Cardiac hypertrophy and dysfunction, independent from blood pressure increase, in transgenic rats expressing the mouse renin-2 gene. Eur Heart J 1994; 15: 567-9.
18. Tanase H, Yamori Y, Hansen CT, Lovenberg W. Heart size in inbred strains of rats. Part 1. Genetic determinants of the development of cardiovascular enlargement in rats 1982. Hypertension 1982; 4: 864-72.
19. Jalil JE, Piddo AM, Cordova S, et al. Prevalence of the angiotensin I converting enzyme insertion/deletion polymorphism, plasma angiotensin converting enzyme activity, and left ventricular mass in a normotensive Chilean population. Am J Hypertens 1999; 12: 697-704.
20. De Simone G, Devereux RB, Poman MJ, et al. Echocardiographic left ventricular mass and electrolyte intake predict arterial hypertension. Ann Intern Med 1991; 114: 202-9.
21. Allermann Y, Aeschbacher B, Zwysing P, et al. Left ventricular structure and determinants in normotensive offspring of essential hypertensive patients. J Hypertens 1992; 10: 1257-64.
22. Schunkert H, Bryckel U, Hengstenberg C. et al. Familial predisposition of left ventricular hypertrophy. JACC 1999; 33: 1685-91.
23. Post WS, Larson MG, Myers RH. Heritability of left ventricular mass: the Framingham Heart Study. Hypertension 1997; 30: 1025-8.
24. Rizzoni D, Porteri E, Castellano M, et al. Vascular hypertrophy and remodelling in secondary hypertension. Hypertension 1996; 28: 785-90.
25. Levy D, Savage DD, Garrison RJ, et al. Echocardiographic criteria for the left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. Am J Cardiol 1987; 59: 956-60.
26. Шляхто Е.В., Конради А.О. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни. Артер гиперт /media/gyper/02_03/107.shtml.: Sunday, 25-Aug-2002 18:47:01 MSD.
27. Nunez DJR, Clifford CP, Al-Mahdawi S, Dutka D. Hypertensive cardiac hypertrophy — is genetic variance the missing link? Br J clin pharmac 1996; 42: 99-106.
28. Целуйко В.И. Гипертрофия миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии. HTML. Solvay.farm.ru.
29. Моисеев В.С. Достижения и спорные вопросы в изучении кардиомиопатии и миокардитов. Практ врач: Прил к журн «Медикал маркет» 1996; 4: 4-10.
30. Busiahn A, Li GH, Faulhaber HD, et al. Beta-2-adrenergic receptor gene variations, blood pressure and heart size in normal twins. Hypertension 2000; 35: 555-603.
31. Simpson PC. Molecular mechanisms in myocardial hypertrophy. Heart Failure 1989; 5(3): 113-29.
32. Lee YA, Lindpaintner K. Role of the cardiac renin-angiotensin system in hypertensive cardiac hypertrophy. Eur Heart J 1993; 14(Suppl. J): 42-8.
33. Карпов Ю.А. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: обоснование нового направления в современной кардиологии. РМЖ 2000; 8(5): 214-7.
34. Сидоренко Б.А., Преображенский В.В., Сополева Ю.В. Лазартан — первый представитель нового класса гипотензивных препаратов. Кардиология 1996; 1: 84-9.
35. Horiuchi M. Tyrosine phosphatase activation mediates the angiotensin II type receptor induction of apoptosis. J Hypertens 1996; 14: 733-40.
36. Кисляк О.А. Оптимальная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: современные принципы лечения артериальной гипертензии блокаторами ангиотензиновых рецепторов. Фарматека 2005; 20: 34-9.
37. De Rosa ML, Cardace P, Rossi M, et al. Comparative effects of chronic ACE inhibition and AT1 receptor blocked losartan on cardiac hypertrophy and renal function in hypertensive patients. J Hum Hypertens 2002; 16: 133-40.
38. Чихладзе Н.М., Чазова И.Е. Эффективность воздействия блокатора АТ1-ангиотензиновых рецепторов ирбесартана на органы-мишени у больных артериальной гипертензией. Сист гиперт 2004; 06(2).
39. Parving H-H, Osterby R, Ritz E, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 20(345) 12: 870-8.
40. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 1004-10.

41. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effects of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 20(345) 12: 851-60.
42. Malmqvist K, Kohaner T, Edner M, et al. Regression of ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001; 19(6): 1167-76.
43. Kurland L, Melhus H, Karlsson J, et al. Aldosterone synthase (CYP11B2) -344 C/T polymorphism is related to antihypertensive response: result from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) trial. *Am J Hypertens* 2002; 15(5): 389-93.
44. Kurland L, Melhus H, Karlsson J, et al. Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) Trial. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism predicts blood pressure response to angiotensin II receptor type 1 antagonist treatment in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; 19(10): 1783-7.
45. Mellen P.B., Herrington D.M. Pharmacogenomics of blood pressure response to antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2005; 23: 1311-25.
46. Мареев В.Ю., Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н. Влияние ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов к ангиотензину-II на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью и относительно сохранной систолической функцией левого желудочка: результаты исследования «Периндоприл, ИРбесартан и Амлодипин у больных с ХСН и сохраненной систолической функцией левого желудочка (ПИРАНЬЯ)». *ЖСН* 2005; 6(1).
47. Results of a new study show that irbesartan may provide additional benefits for high risk patients with high blood pressure. News Release Thursday 16 May 2002. [www/prnewswire.co.uk](http://www.prnewswire.co.uk).
48. McKenna WJ, Behr ER. Hypertrophic cardiomyopathy: management, risk stratification, and prevention of sudden death. *Heart* 2002; 87: 169-76.
49. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 25(16): 1454-70.
50. McKenna WJ, Sharma S, Elliot PM. Management strategies in hypertrophic cardiomyopathy: influence of age and morphology. *Eur Heart J* 2004; 3(Suppl L): L10-4.
51. Nugent AW, Daubeney PEF, Chondros P, MSc Clinical Features and Outcomes of Childhood Hypertrophic Cardiomyopathy. Results From a National Population-Based Study. *Circulation* 2005; 112: 1332-8.
52. Marian A, Roberts R. The molecular genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 655-70.
53. Wigle ED, Adelman AG, Silver MD. Pathophysiological consideration in muscular subaortic stenosis. In Wolstenholme GEW, O'Connor M/eds/: *Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy*. London, UK: Churchill 1971: 63-70.
54. Гуревич М.А. Является ли консервативная терапия гипертрофической кардиомиопатии альтернативой хирургическому лечению? *РКЖ* 2001; 3.
55. Lim DS, Lutucuta S, Bachireddy P, et al. Angiotensin II blockade reverses myocardial fibrosis in a transgenic mouse model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103(6):789-91.

Поступила 25/06-2007