

О.Д.ОСТРОУМОВА, д.м.н., профессор,  
В.В.ВИКЕНТЬЕВ, к.м.н., доцент, О.В.БОНДАРЕЦ, к.м.н., доцент, МГМСУ, Москва

# Влияние антигипертензивной терапии

## НА РЕГРЕСС ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

**Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) у больных с артериальной гипертензией (АГ) существенно увеличивает смертность и частоту сердечно-сосудистых осложнений, поэтому вопросы диагностики и коррекции ГМЛЖ являются весьма актуальными. В статье представлен систематический обзор и метаанализ эффективности различных групп гипотензивных препаратов. Авторами показано, что класс-эффект в отношении регресса ГМЛЖ признан в отношении ингибиторов АПФ, сартанов и антагонистов кальция; среди  $\beta$ -блокаторов и диуретиков имеются отдельные препараты, обладающие кардиопротективным эффектом.**

**Ключевые слова:** миокард, гипертрофия, артериальная гипертензия, гипотензивные препараты

**П**ри выборе гипотензивного препарата одним из основных критериев является его способность вызывать обратное развитие ГМЛЖ. Противоречивость сообщений о сравнительном влиянии различных групп гипотензивных препаратов на ГМЛЖ обусловлена различиями в используемых дозах препаратов, длительности проводимой

терапии, а также исходной массе миокарда левого желудочка (ММЛЖ). Большинство исследований были неконтролируемыми, и в них принимали участие не более нескольких десятков больных. В связи с тем, что при измерении параметров левого желудочка с помощью ЭхоКГ в М-режиме возможны погрешности, к полученным данным следует относиться с осторожностью. Так как методические погрешности ММЛЖ могут колебаться в пределах 8–15%, говорить о регрессе ГМЛЖ у конкретного больного под влиянием гипотензивной

терапии можно лишь в том случае, если ММЛЖ уменьшилась не менее чем на 10% по сравнению с исходными значениями [1].

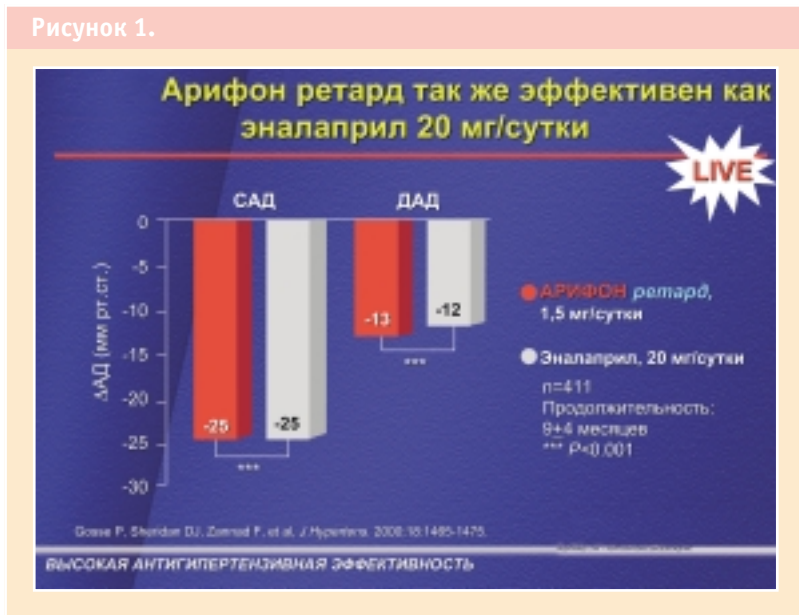
Для того чтобы минимизировать различия в результатах отдельных исследований, было выполнено несколько метаанализов. Проводя метаанализ ре-

зультатов 109 исследований, включавших в общей сложности 2357 больных с артериальной гипертензией (АГ), В.Dahlof и соавт. (1997) выявили, что наиболее значительное уменьшение ММЛЖ наблюдается при применении ингибиторов АПФ (на 44,7 г) и антагонистов кальция (26,9 г) по сравнению с  $\beta$ -блокаторами и диуретиками — на 22,8 и 21,4 г соответственно [2]. При этом ингибиторы АПФ, антагонисты кальция и  $\beta$ -блокаторы в основном уменьшают толщину стенок левого желудочка, а диуретики — его конечно-диастолический размер. Таким образом, можно сделать вывод, что диуретики в основном не вызывают обратное развитие ГМЛЖ, а уменьшают преднагрузку. M.Schlaich и соавт. (1998) и R.Schimider и соавт. (1996), отобравшие для метаанализов только результаты рандомизированных исследований, в которых двойным слепым методом оценивали эффект различных препаратов в сравнении с плацебо и другими медикаментами, получили схожие данные [3, 4]. При этом они делали поправку на длительность лечения. По данным этих авторов, уменьшение ММЛЖ под влиянием терапии ингибиторами АПФ составило 12–13%, антагонистами кальция — 9–11%, диуретиками — 7–8%,  $\beta$ -блокаторами — 5–6% [3, 4]. В то же время существенных различий в степени регрессии ГМЛЖ при лечении ингибиторами АПФ и антагонистами кальция выявлено не было [2–4].

Результаты некоторых крупных проспективных многоцентровых исследований противоречат данным метаанализов, свидетельствующих о наибольшей регрессии ГМЛЖ под влиянием длительной терапии ингибиторами АПФ и антагонистами кальция. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study, 1995) сравни-

**■ В связи с тем, что при измерении параметров левого желудочка с помощью ЭхоКГ в М-режиме возможны погрешности, к полученным данным следует относиться с осторожностью. Так как методические погрешности ММЛЖ могут колебаться в пределах 8–15%, говорить о регрессе ГМЛЖ у конкретного больного под влиянием гипотензивной терапии можно лишь в том случае, если ММЛЖ уменьшилась не менее чем на 10% по сравнению с исходными значениями [1].**

Рисунок 1.



Оба препарата в одинаковой степени снижали систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД) через 9 месяцев лечения (рис. 1). Однако Индапамид ретард вызывал достоверное уменьшение индекса ММЛЖ (на 6%) по сравнению с эналаприлом (на 1,4%) (статистически не достоверно) (рис. 2). На фоне приема Индапамида ретард уменьшение индекса ММЛЖ достигалось как за счет уменьшения внутреннего диаметра левого желудочка, так и за счет уменьшения толщины задней стенки (ТЗС) и толщины

вали влияние на частоту ЭКГ- и ЭхоКГ-признаков ГМЛЖ представителей пяти основных групп гипотензивных препаратов — амлодипина, доксазозина, хлорталидона и эналаприла, а также немедикаментозных методов коррекции повышенного АД. Средняя длительность лечения составила 4,4 года. При этом наиболее выраженное уменьшение ММЛЖ было обнаружено у больных, получавших диуретик хлорталидон (в среднем на 34 г), тогда как в других группах ММЛЖ уменьшилась в среднем на 24—27 г. Однако в связи с тем, что уменьшение ГМЛЖ (на 10—13%) произошло во всех группах, существенных различий в степени регрессии ММЛЖ между ними выявлено не было [5].

В многоцентровом исследовании LIVE (Left ventricular hypertrophy regression: Indapamide Versus Enalapril), в котором сравнивали влияние на обратное развитие ГМЛЖ у больных артериальной гипертензией (АГ) Индапамида ретард 1,5 мг/сут и ингибитора АПФ эналаприла 20 мг/сут, были получены сходные результаты [6]. Это было проспективное двойное слепое рандомизированное сравнительное клиническое исследование Арифона ретард и эналаприла 20 мг/сут продолжительностью 52 недели. В нем участвовали 577 больных АГ с ГМЛЖ, под-

Рисунок 2.



межжелудочковой перегородки (рис. 3). Однако на фоне приема эналаприла статистически достоверные изменения наблюдались только в отношении ТЗС левого желудочка. В подгруппе больных с концентрической ГМЛЖ Арифон ретард также продемонстрировал достоверное уменьшение индекса ММЛЖ по сравнению с эналаприлом (рис. 4). Таким образом, в исследовании LIVE было продемонстрировано преимущество диуретика Индапамида ретард по сравнению с ингибитором АПФ в отношении регресса ГМЛЖ.

Исходя из этого можно сделать вывод, что ингибиторы АПФ и антагонисты кальция превосходят диуретики и β-блокаторы по способности вызвать обратное развитие ГМЛЖ у больных с АГ. Однако результаты, полученные в ходе крупных многоцент-

ровых исследований, противоречивы, и выявлена зависимость влияния различных групп гипотензивных препаратов на регрессию ММЛЖ от ее исходных значений.

В литературе представлены результаты значительного количества исследований, посвященных изучению динамики ММЛЖ под влиянием терапии отдельными группами гипотензивных препаратов. Из полученных многочисленных данных следует, что авторы неоднозначно оценивают влияние ингибиторов АПФ на ММЛЖ, что можно объяснить различиями в схемах назначения препаратов, длительности лечения, методике расчета ММЛЖ и критериях оценки ее регрессии под влиянием медикаментозной терапии [7]. Также можно предположить, что ингибиторы АПФ разных поколений могут по-разному действовать на ММЛЖ вследствие особенностей влияния на параметры циркулирующей и локальной сердечной ренин-ангиотензиновой систем. Одним из ингибиторов АПФ, обладающим максимальным сродством к тканевому звену РААС, является рамиприл [8]. Поэтому рамиприл высокоэффективен в регрессе ГМЛЖ. Так, целью проспективного рандомизированного многоцентрового исследования RACE (Ramipril Cardioprotective Evaluation) было сравнение влияния рамиприла (Тритаце) и атенолола на АД, ГМЛЖ и другие параметры ЭхоКГ у больных с АГ [9]. В нем принимали участие 93 пациента в возрасте 20–75 лет с АГ 1–2-й степени и ГМЛЖ (иММЛЖ >98 г/м<sup>2</sup> (женщины) или >120 г/м<sup>2</sup> (мужчины)). После 2-недельного периода приема плацебо пациенты получали рамиприл в дозе 2,5 мг/сут или атенолол — 50 мг/сут.

Целевое АД составляло ≤90 мм рт.ст. (для диастолического АД). В случае если при приеме препаратов в указанных стартовых дозах через 2 недели целевое АД не было достигнуто, то дозы препаратов удваивали, и если подобное отмечалось еще через 2 недели, то к лечению добавляли гидрохлортиазид 25 мг/сут или фуросемид. Период наблюдения составил 6 ме-

**■ Можно предположить, что ингибиторы АПФ разных поколений могут по-разному действовать на массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) вследствие особенностей влияния на параметры циркулирующей и локальной сердечной ренин-ангиотензиновой систем.**

Рисунок 3.



сяцев. Характеристика пациентов представлена в *таблице 1*. На фоне лечения в обеих группах достоверно снизилось систолическое и диастолическое АД, достоверных различий между группами выявлено не было. Однако через 6 месяцев достоверное снижение иММЛЖ отмечалось лишь на фоне лечения рамиприлом, тогда как в группе, принимавшей атенолол, иММЛЖ практически не изменился; различия между группами также были достоверны.

Механизмы регресса ГМЛЖ при применении ингибиторов АПФ сложны и требуют дальнейшего изучения. Ингибиторы АПФ оказывают на структуру левого желудочка при АГ следующие эффекты:

- кардиопротекторный — за счет блокирования образования циркулирующего и/или локального сердечного ангиотензина, что предупреждает токсическое влияние ангиотензина на миокард и тормозит пролиферацию фибробластов [7];

- кардиорепаративный — блокируют трофическое воздействие ангиотензина, что способствует обратному развитию гипертрофии кардиомиоцитов и уменьшению содержания коллагена в миокарде [10].

В последнее время для лечения АГ часто применяют антагонисты рецепторов ангиотензина II 1-го типа. Данная группа препаратов обладает класс-эффектом в регрессе ГМЛЖ. Так, после 8 месяцев лечения валсартаном P.Thurman и соавт. (1998) отметили уменьшение иММЛЖ в среднем на 20 г/м<sup>2</sup>, а M.Bignotti и соавт. (1997) выявили снижение иММЛЖ в среднем на 21 г/м<sup>2</sup> через 12 месяцев лечения лозартаном в суточной дозе 50 мг [11, 12]. Подобным действием обладают кандесартан, телмисартан, олмесартан.

Литературные сведения об изменении ММЛЖ под влиянием терапии антагонистами кальция так-



Рисунок 4.

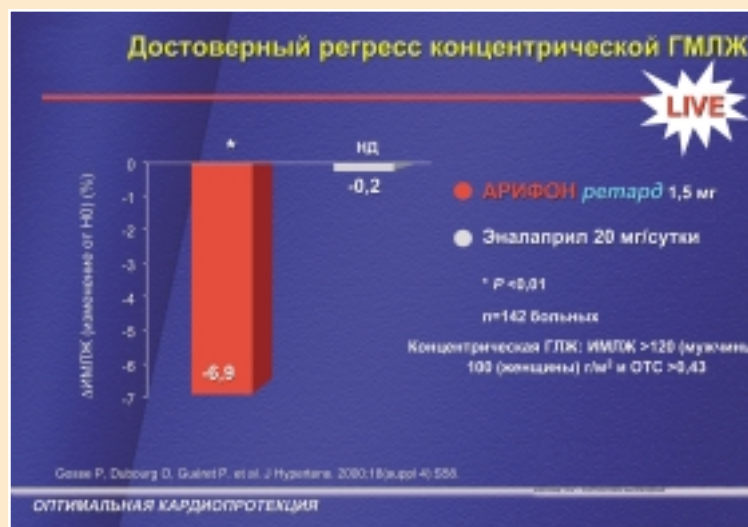


Таблица 1. Результаты клинических исследований влияния различных антагонистов кальция на ММЛЖ

Препарат	Авторы	Длительность лечения, мес	Уменьшение ММЛЖ
Верапамил	G.Muiesan и соавт.	3	6%
	R.Shmider и соавт.	3	17%
	C.Cuspidi и соавт.	6	10 г/м <sup>2</sup>
Дилтиазем	C.Amadeo и соавт.	1	10,3%
	H.Frans и соавт.	6	6 г/м <sup>2</sup>
	Е.Матова и соавт.	6	9 г/м <sup>2</sup>
Исрадин	M.Saragosa и соавт.	3	41 г/м <sup>2</sup>
	M.Saragosa и соавт.	6	44 г/м <sup>2</sup>
	M.Saragosa и соавт.	9	51 г/м <sup>2</sup>
	V.Papademetriou и соавт.	6	11—59 г
Нифедипин	N.Lopez и соавт.	12	12%
	O.Лерман и соавт.	8	9,9%
	Z.Sadowski и соавт.	12	26,9 г/м <sup>2</sup>
Нифедипин SR	K.Chang и соавт.	2	8 г/м <sup>2</sup>
Фелодипин	G.Vyssoulis и соавт.	6	20 г/м <sup>2</sup>
	Амлодипин	H.Frans и соавт.	6
Амлодипин	F.Beltman и соавт.	12	11 г/м <sup>2</sup>
	И.Лазарева и соавт.	12	13,6%
	Никардипин SR	T.Sumimoto и соавт.	21

же свидетельствуют о наличии у данного класса антигипертензивных медикаментов кардиопротективного эффекта (табл. 1).

Различия данных о степени снижения индекса ММЛЖ на фоне терапии антагонистами кальция можно объяснить отличиями в используемых дозах препаратов, продолжительности лечения, методах диагностики ГМЛЖ и исходных значениях ММЛЖ. Установлено, что ингибирующее влияние на симпатическую систему за счет влияния на кальцийзависимые процессы освобождения и деградации катехоламинов, а также ослабления чувствительности β-адренергических рецепторов миокарда к стимулирующим воздействиям оказывает лишь длительное применение антагонистов кальция. Антагонисты кальция, оказывая ингибирующее действие на кальцийзависимые процессы тубулогломерулярной обратной связи, могут опосредованно уменьшать секрецию ренина, но, снижая чувствительность клеток гломерулярной зоны надпочечников к ангиотензину II, они нарушают продукцию альдостерона [13].

Разные классы антагонистов кальция неодинаково влияют на регрессию ГМЛЖ. Результаты проведенного J.Cruickshank и соавт. метаанализа [14, 15] свидетельствуют, что антагонисты кальция дигидропиридинового ряда первых поколений (Нифедипин) оказывают менее выраженный эффект на ММЛЖ по сравнению с недигидропиридиновыми (Дилтиазем). Возможно, это связано с рефлекторным стимулирующим влиянием дигидропиридиновых антаго-

нистов кальция на симпатическую (вследствие их вазодилатирующего действия) и ренин-ангиотензиновую системы (вследствие снижения почечного перфузионного давления).

Единственный диуретик, кардиопротективный эффект которого доказан, — Индапамид ретард [6].

Сведения о влиянии  $\beta$ -блокаторов на обратное развитие ГМЛЖ противоречивы. Достоверное уменьшение ТЗС левого желудочка (на 7,7%) после 3 месяцев терапии бетаксололом выявили Л.Б.Лазебник и соавт. [16]. На фоне 8 месяцев терапии неселективным  $\beta$ -блокатором пропранололом О.Лерман и соавт. [17] не выявили достоверного уменьшения ИММЛЖ. В настоящее время механизмы обратного развития

ГМЛЖ на фоне лечения  $\beta$ -блокаторами остаются неясными и складывается впечатление, что вызывать регресс ГМЛЖ способны лишь липофильные  $\beta$ -блокаторы.

В связи с тем, что наличие ГМЛЖ у больных с АГ существенно увеличивает смертность и частоту сердечно-сосудистых осложнений, вопросы диагностики и коррекции остаются актуальными. В настоящее время класс-эффект в отношении регресса ГМЛЖ признан в отношении ингибиторов АПФ, сартанов и антагонистов кальция.

Среди  $\beta$ -блокаторов и диуретиков имеются отдельные препараты, обладающие кардиопротективным эффектом.

**■ В последнее время для лечения АГ часто применяют антагонисты рецепторов ангиотензина II 1-го типа — группу препаратов, обладающую класс-эффектом в регрессе ГМЛЖ.**



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Naibantgy I, Onder R, Kilcioglu B, Atabau G. Regression of left ventricular hypertrophy with different calcium antagonists in cases with hypertension. // Cardiovascular drug and therapy. 1991. Suppl.3: 350.
2. Dahlöf B, Lopez-Contreras J, Gill M, et al. Electrocardiographic diagnostic left ventricular hypertrophy. Proposal of modification of Cornell criteria. // J of Hypertension. 1997. Vol.15: 136.
3. Schlaich M.P., Schmieder R.E. Left ventricular hypertrophy and its regression: pathophysiology and therapeutic approach: focus on treatment by antihypertensive agents. // Am J of Hypertension. 1998. Vol.11: 1394—1404.
4. Schmieder R.E., Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta-analysis of randomized double-blind studies. // JAMA. 1996. Vol. 275: 1507—1513.
5. Liebson P.R., Grandits G.A., Dianzumba S., et al. Comparison of 5 antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). // Circulation. 1995. Vol.91: 698—706.
6. Gosse P, Sheridan D.J., Dubourg O., et al. Diuretics versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in the regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: the LIVE study. // J Hypertens. 1999. Vol.17, Suppl.3: S73.
7. Eichstaedt H., Danne O., Schoeder R.J., Kreuz D. Left ventricular hypertrophy regression during antihypertensive treatment. // Clin Invest. 1992. Vol.70: S79—S86.
8. Bender et al. Clin Physiol Biochem. 1990; 8 (suppl 1): 44—52.
9. Agabiti-Rosei E., et al. J Hypertens. 1995;13:1325—1334.
10. Дядык А.И., Багрий А.Э., Яровая Н.Ф. и др. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на гипертрофию левого желудочка сердца у больных артериальными гипертониями. // Терапевтический архив. 1995. №8: 65—67.
11. Thurmann P.A., Kenedi P., Schmidt A., et al. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy inpatients with essential hypertension. // Circulation. 1998. Vol.98, Suppl.19: 1987—1989.
12. Bignotti M., Amati L., Barbieri D., et al. Effect of chronic treatment with the Angiotensin II antagonist Losartan on left ventricular anatomy and function and microalbuminuria in hypertensive. // J of Hypertension. 1997. Vol.15, Suppl. 4: 128.
13. Schoen B.E., Trishman W.H., Shamoon H. Hormonal and metabolic effects of calcium channel antagonists in man. // Am J Med. — 1988. — Vol.84: 492—504.
14. Cruickshank J.M., Lewis J., Moore V. Reversibility of left ventricular hypertrophy by differing types of antihypertensive therapy. // J Hum Hypertens. 1992. Vol.6: 85—90.
15. Cruickshank J.M. In: Left ventricular hypertrophy and regression. // Eds. J.M. Cruickshank, F.H. Messerli. London, 1992: 71—81.
16. Лазебник Л.Б., Комисаренко И.А., Гусенинзиде М.Ю. и др. Фармакодинамические эффекты локрена (бетаксолол) при трехмесячном лечении артериальной гипертонии у пожилых. // Терапевтический архив. 1998. №6: 17—19.
17. Лерман О.В., Метелица В.И., Филатова Н.П. и др. Влияние длительной контролируемой антигипертензивной терапии на эхокардиографические признаки гипертрофии левых отделов сердца у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертонией. // Кардиология. 1997. №1: 24—28.