

Фозиноприл — препарат выбора для профилактики и лечения хронической сердечной недостаточности

Н.Ю. Хозяинова, В.М. Царева, О.В. Сухарукова, И.В. Милягина

Смоленская государственная медицинская академия. Смоленск, Россия

Fosinopril — a drug of choice in chronic heart failure prevention and treatment

N.Yu. Khosyainova, V.M. Tsareva, O.V. Sukharukova, I.V. Milyagina

Smolensk State Medical Academy Smolensk, Russia

Цель. Изучить влияние ингибитора ангиотензин-превращающего фермента фозиноприла на ремоделирование, диастолическое наполнение обоих желудочков, эктопическую активность миокарда, вариабельность сердечного ритма, эндотелиальную функцию (ЭФ), микроциркуляцию (МЦ) у больных артериальной гипертензией (АГ) с диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), на клинический статус, центральную гемодинамику, ремоделирование, у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и систолической дисфункцией ЛЖ.

Материал и методы. Обследованы 40 больных ХСН II-IV функциональных классов (NYHA) с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ < 40% и 72 пациента с АГ и диастолической дисфункцией ЛЖ. Проводились эхокардиография, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, дуплексная ультрасонография, лазерная доплеровская флоуметрия.

Результаты. Лечение больных с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ фозиноприлом способствует улучшению клинического статуса, показателей центральной гемодинамики, ремоделирования, нормализации диастолического наполнения обоих желудочков. У больных АГ с диастолической дисфункцией ЛЖ фозиноприл благоприятно влияет на ремоделирование сердца, диастолическое наполнение обоих желудочков, ЭФ, МЦ, снижает симпатикотонию и эктопическую активность миокарда, уменьшая риск внезапной аритмической смерти.

Заключение. Фозиноприл — препарат выбора для лечения ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ и профилактики ХСН у больных АГ с диастолической дисфункцией ЛЖ.

Ключевые слова: фозиноприл, ремоделирование, диастолическая функция, вариабельность сердечного ритма, микроциркуляция, хроническая сердечная недостаточность.

Aim. To study ACE inhibitor fosinopril effects on remodeling, diastolic filling of left and right ventricles (LV, RV), ectopic myocardial activity, heart rate variability, endothelial function, and microcirculation in patients with arterial hypertension (AH) and LV diastolic dysfunction (LVDD). To study fosinopril effects on clinical status, central hemodynamics, remodeling, LV and RV diastolic filling in patients with chronic heart failure (CHF) and LV systolic dysfunction (LVSD).

Material and methods. In total, 40 patients with Functional Class II-IV CHF (NYHA), and LV ejection fraction below 40%, as well as 72 patients with AH and LVDD, were examined. Echocardiography, 24-hour ECG monitoring, duplex ultrasonography, laser Doppler flowmetry were performed.

Results. In patients with CHF and LVSD, fosinopril treatment improved clinical status, central hemodynamics, remodeling parameters, normalized LV and RV diastolic filling. In patients with AH and LVDD, the drug beneficially influenced heart remodeling, LV and RV diastolic filling, endothelial function, microcirculation, as well as reduced sympathetic tonus and ectopic myocardial activity, decreasing sudden arrhythmic death risk.

Conclusion. Fosinopril is a drug of choice in CHF and LVSD treatment, as well as for CHF prevention in patients with AH and LVDD.

Key words: Fosinopril, remodeling, diastolic function, heart rate variability, microcirculation, chronic heart failure.

В последние десятилетия хроническая сердечная недостаточность (ХСН) стала важной

эпидемиологической и социальной проблемой в России и в мире [3]. Главными причинами

развития ХСН в стране являются артериальная гипертензия (АГ) и/или ишемическая болезнь сердца (ИБС). Причем, если вклад ИБС одинаков: 68% в Европе и 67% в России, то по распространенности АГ Россия превосходит среднеевропейский уровень на 25% [1]. По результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) половина больных с ХСН в РФ имеет фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) в интервале 40-60% и еще 1/3 больных — > 60%, что указывает на высокую распространенность диастолической ХСН [1,4], которая включает в себя нарушение диастолической функции (ДФ) — неизменный атрибут и фактор прогрессирования ремоделирования сердечно-сосудистой системы, предиктор декомпенсации сердечной деятельности [6,10].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) являются препаратами первого ряда для лечения ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ, т.к. они, способны не только уменьшать проявления ХСН, но и значительно замедлять ремоделирование, улучшать отдаленный прогноз [2,7]. В настоящее время доказана эффективность ИАПФ в качестве средств первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений при АГ [5].

Преимущество фозиноприла перед другими ИАПФ связано с его высокой липофильностью и наиболее выраженными кардио-, васкуло- и нефропротективными воздействиями, отсутствием гипотензивных реакций, хорошей переносимостью, двойным путем выведения из организма. До последнего времени недостаточно изучено применение фозиноприла для профилактики прогрессирования сердечно-сосудистого ремоделирования, возможности коррекции нарушений ДФ с учетом ее типа и тяжести ХСН.

Цель исследования — изучить влияние ИАПФ, фозиноприла на ремоделирование, ДФ ЛЖ и правого желудочков (ПЖ), эктопическую активность миокарда, вариабельность сердечного ритма (ВСР), функцию эндотелия (ФЭ), микроциркуляцию (МЦ) у больных АГ с диастолической дисфункцией ЛЖ; а также на клинический статус, центральную гемодинамику, ремоделирование, диастолическое наполнение обоих желудочков у больных с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ.

Материалы и методы

Работа проводилась в рамках российских многоцентровых программ ФАСОН (Фармакоэкономическая оценка использования ИАПФ в Амбулаторном лечении больных

Сердечно-Острой Недостаточностью) и ФАГОТ (Фармакоэкономическая оценка использования ИАПФ (моноприла) в амбулаторном лечении больных Артериальной Гипертонией Осложненного Течения). В исследование были включены 40 больных с ХСН II-IV функциональных классов (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) с верифицированной систолической дисфункцией ЛЖ — ФВ ЛЖ < 40%. На момент включения в исследование у 31 пациента отмечалась АГ. В исследование не были включены больные с уровнем систолического артериального давления (САД) < 100 мм рт.ст., имеющие гемодинамически значимые стенозы и/или недостаточность клапанов сердца, гипертрофическую кардиомиопатию, серьезные нарушения функции почек и печени. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Всем больным назначали фозиноприл (Моноприл®; Бристол-Майерс Сквибб, США). Начальная доза фозиноприла — 5 мг/сут. При недостаточной эффективности препарата доза его постепенно увеличивалась до 10-20 мг/сут. и в среднем составила $17,4 \pm 0,9$ мг/сут. При подборе оптимальной терапевтической дозы ориентировались на самочувствие пациентов и динамику «офисного» АД. До назначения фозиноприла и в конце 16 недель лечения всем пациентам кроме обычного клинического обследования проводились:

- тест 6-минутной ходьбы;
- определение качества жизни (КЖ) с помощью опросника Миннесотского университета, 1985;
- ЭхоКГ исследование на аппарате «Sonos-2500» (Hewlett Packard, США) по стандартной методике. Определяли конечный диастолический объем ЛЖ, индексированный к площади поверхности тела (ИКДО), ДО левого предсердия (ЛП), ФВ ЛЖ, индекс сферичности ЛЖ (ИС ЛЖ), конечный систолический меридиональный стресс (КСМС) по методу Devereux R, индекс относительной толщины миокарда (ИОТМ). Масса миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ) рассчитывалась по формуле Devereux R и индексировалась к площади поверхности тела (ИММ ЛЖ). ДФ ЛЖ анализировалась при регистрации трансмитрального диастолического потока (ТМДП), ДФ ПЖ — при регистрации транстрикуспидального диастолического потока (ТТДП) в импульсно-волновом доплеровском режиме.

Дополнительно обследованы 72 пациента (средний возраст $47,4 \pm 1,3$ лет), из них мужчин — 33, женщин — 39, с АГ I-II степеней по классификации ВОЗ/МОАГ 1999. Стаж АГ — $12,6 \pm 1,1$ лет. У всех больных обнаружено расстройство ДФ ЛЖ, вызванное нарушением его активной релаксации. Фозиноприл назначали в дозе 10-40 мг/сут. (средняя доза — $16,5 \pm 0,84$ мг/сут.), при недостаточной антигипертензивной эффективности к терапии добавляли гипотиазид (12,5-25 мг/сут.).

Всем пациентам исходно и через 16 недель от начала терапии выполняли ЭхоКГ («Sonos-2500»), суточное мониторирование (СМ) АД («A&D TM-2421»), холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ («Mediare Holter-Win P-V plus»). ФЭ оценивалась по изменению показателей эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) при проведении пробы с реактивной гиперемией на плечевой артерии (ПА) датчиком 7,5 МГц. МЦ изучалась методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФМ) на аппарате ЛАКК-01, Россия.

При статистической обработке результатов использовали пакет программ STATISTICA 6.0. Рассчитывали средние величины (М), их стандартные ошибки (m), стандартные отклонения (SD) и 95% доверительный интервал (ДИ). Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента для зависимых и независимых выборок, при неравномерности распределения применяли непараметрические критерии Mann-Whitney и Wilcoxon.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ	
Показатель	n=40
Пол (м/ж)	22/18
Средний возраст, годы (M±m)	64,0±2,1
Средний стаж ХСН, годы (M±m)	3,2±1,3
Причины ХСН: ИБС + АГ	34
ИБС	2
Изолированная АГ	1
Дилатационная кардиомиопатия	3
ФК по NYHA: II/III/IV	22/17/1
Суммарный индекс КЖ (M±m)	51,21±6,38
Дистанция 6-минутной ходьбы (метры) (M±m)	308,92±15,12
Терапия: дигоксин	5
диуретики	40
нитраты	29

Результаты и обсуждение

В результате лечения больных АГ фозиноприлом произошло снижение «офисного» АД со $158,1 \pm 3,6 / 98,6 \pm 1,82$ мм рт.ст. до $131,8 \pm 2,72 / 85,2 \pm 1,65$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). При СМАД дневное САД снизилось на 6,8%, диастолическое АД (ДАД) — на 7% ($p < 0,05$), в ночные часы САД и ДАД уменьшились на 9,1% и 9% соответственно ($p < 0,05$). Произошло достоверное ($p < 0,05$) снижение показателей нагрузки давлением в дневные — индекс времени (ИВ) САД снизился на 40,7%, ДАД — на 42,6%, и ночные часы — ИВ САД уменьшился на 48,8%, ДАД — на 45,8%.

Исследования показали, что фозиноприл уменьшает изменения сердечно-сосудистой системы, которые обусловлены АГ и ведут к формированию ХСН. После лечения фозиноприлом отмечена положительная динамика параметров, отражающих ремоделирование ЛЖ: снижение ИММЛЖ на 12,4% ($p < 0,05$) при уменьшении ИОТМ ЛЖ с $0,53 \pm 0,007$ до $0,49 \pm 0,008$ ($p < 0,05$). Выявлено улучшение ДФ ЛЖ, характеризующееся перераспределением диастолического кровотока в пользу раннего наполнения увеличение соотношения максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Е) к максимальной скорости предсердного наполнения (А) (Е/А) на 15,3% ($p < 0,05$), связанное с регрессом гипертрофии. К 16 недели терапии нормализация показателей диастолы сопровождалась уменьшением конечного диастолического давления ЛЖ на 11% и ИОЛП с $37,4 \pm 0,51$ до $34,03 \pm 0,64$ ($p < 0,05$). В результате лечения наблюдалась положительная динамика показателей ДФ ПЖ: увеличение Е/А с $0,89 \pm 0,02$ до $1,07 \pm 0,03$ ($p < 0,05$), уменьшение времени замедления раннего диастолического наполнения ПЖ

на 23,7% ($p < 0,005$), снижение максимальной скорости предсердного наполнения (А) на 11,4% ($p < 0,05$). Достоверных изменений параметров систолической функции не наблюдалось, что связано с отсутствием систолической дисфункции исходно у больных анализируемой группы. 16-недельная терапия фозиноприлом привела к снижению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) на 14,9% ($p < 0,05$).

Результаты лечения показали, что фозиноприл обладает способностью восстанавливать ЭЗВД — прирост диаметра ПА увеличился с $4,1 \pm 2,4$ до $11,2 \pm 3,5\%$ при пробе с реактивной гиперемией, что, вероятно, связано с замедлением деградации брадикинина и восстановлением функции рецепторного аппарата эндотелия.

Прием фозиноприла снизил желудочковую эктопическую активность на 20,7% ($p < 0,05$). Уменьшилось количество пациентов с угрожаемыми желудочковыми экстрасистолами (III-IV градаций по Lown B.) на 17,2%. Улучшились показатели суточной ВСР за счет парасимпатической модуляции ритма — достоверное увеличение SDNN (стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов R-R, в мс; RMSSD (среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов R-R, в мс); PNN 50 (доля соседних синусовых интервалов R-R, которые различаются более чем на 50мс, в %) ($p < 0,05$).

По результатам ЛДФМ через 16 недель лечения фозиноприлом наблюдалось увеличение амплитуды вазомоций на 22% и пульсовых колебаний на 29%. Такая динамика пульсовых колебаний свидетельствует об уменьшении выраженности спастических явлений на уровне более крупных приносящих сосудов. В связи с ростом амплитуды вазомоций можно

утверждать, что происходит перераспределение кровотока в пользу нутритивных путей МЦ, и это обеспечивает большее снабжение тканей и клеток кислородом и питательными веществами. Обнаружено достоверное снижение тонуса микрососудов и внутрисосудистого сопротивления, что сопровождалось достоверным увеличением эффективности МЦ на 21%. Улучшение функции микрососудов может быть связано со снижением тонуса гладких мышц сосудов или изменениями их структуры.

При анализе частоты распространения типов МЦ до и после лечения фозиноприлом отмечено, что спастический тип чаще переходил в нормоциркуляторный, гиперемический – в застойный, при этом застойный тип сохранялся. Исследования показали, что наибольшее снижение ИММ ЛЖ наблюдалось в группе больных со спастическим – со $147,1 \pm 4,13$ г/м² до $122,5 \pm 1,92$ г/м², и нормоциркуляторным – со $138,3 \pm 3,08$ г/м² до $113,0 \pm 1,35$ г/м² типами МЦ.

Таким образом, типы расстройств МЦ, определяемые с помощью ЛДФМ, у больных АГ, могут быть использованы для дифференцированного подбора медикаментозной терапии. В настоящем исследовании показано, что фозиноприл можно назначать для лечения больных АГ, в особенности со спастическим и нормоциркуляторным типами МЦ, т.к. он не только контролирует показатели капиллярного кровотока и СМАД, но и благотворно воздействует на органы-мишени (сердце, сосуды).

В результате лечения фозиноприлом больных с ХСН и сниженной систолической функцией ЛЖ наблюдалось значительное улучшение клинических параметров: ФК ХСН снизился с $2,61 \pm 0,19$ до $2,11 \pm 0,22$ ($p < 0,05$), возросла дистанция, проходимая пациентом при тесте 6-минутной ходьбы с $308,92 \pm 15,12$ м до $374,89 \pm 13,23$ м ($p < 0,01$), суммарный индекс КЖ улучшился с $51,21 \pm 6,38$ до $34,01 \pm 5,23$ ($p < 0,05$). Нежелательные эффекты проводимого лечения отсутствовали.

У больных с ХСН и АГ препарат имел выраженный антигипертензивный эффект. САД снизилось на 10,7% – со $155,2 \pm 4,57$ мм рт.ст. до $138,6 \pm 3,66$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), ДАД на 9,6% – с $93,7 \pm 2,39$ мм рт.ст. до $84,7 \pm 2,23$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Следует отметить, что ни у одного больного ХСН с исходно нормальным давлением не потребовалось прекращения лечения фозиноприлом из-за возникшей гипотонии.

На фоне лечения фозиноприлом достоверно увеличились ФВ ЛЖ на 7,2%, уменьшились ИКДО на 19,7%, ИС ЛЖ на 5,6%, ИММ ЛЖ на 9,8% при достоверном росте ИОТМ ЛЖ на 8,9% (таблица 2).

Выделяют несколько типов диастолической дисфункции, соответствующих тяжести заболевания, каждому из которых присущи свои особенности. Начальный, нерестриктивный тип диастолической дисфункции диагностирован у 22 пациентов. Основным показателем этого типа считается отношение $E/A < 1$. У больных с нерестриктивным типом диастолической дисфункции ЛЖ на фоне лечения фозиноприлом выявлена положительная динамика показателей ДФ ЛЖ, отражающих активное расслабление: увеличение E на 10,2% ($p < 0,01$), уменьшение времени замедления раннего наполнения (V_3) на 14,8% ($p < 0,005$). У 27 пациентов обнаружен нерестриктивный тип нарушения ДФ ПЖ. На фоне лечения фозиноприлом зафиксирована положительная динамика показателей ДФ ПЖ, отражающих активное расслабление: увеличение интегральной скорости раннего наполнения (E_i) на 13,4% ($p < 0,05$), уменьшение времени изоволюмического расслабления ПЖ на 16,5% ($p < 0,01$).

Рестриктивный тип диастолической дисфункции имел место у 18 больных с ХСН, его диагностировали при наличии одного из следующих условий: отношение $E/A > 2$; $V_3 < 130$ мс в сочетании с $E/A > 1$. У пациентов с рестриктивным типом диастолической дисфункции ЛЖ после лечения фозиноприлом наблюдались достоверное увеличение V_3 на 15,2% ($p < 0,001$), тенденция к уменьшению E и E_i ($p < 0,05$). Следует отметить, что в настоящее время короткое (< 125 мс), V_3 расценивается как независимый предиктор плохого прогноза для жизни при систолической дисфункции. К 16 неделе терапии нормализация показателей диастолы сопровождалась уменьшением диастолического объема ЛП на 7,7% ($p < 0,01$).

Многие авторы связывают положительное влияние ИАПФ на ДФ с их способностью снижать ММ ЛЖ [9]. В настоящем исследовании в группе больных АГ обнаружена статистически достоверная корреляция между снижением ИММ ЛЖ и динамикой параметров ТМДП – E и E/A ($r = -0,84$, $r = -0,91$; $p < 0,05$). Эффективность ИАПФ в лечении нарушенной ДФ может быть связана и с другими механизмами действия, направленными на улучшение «податливости»

Таблица 2

Динамика ЭхоКГ показателей у больных с ХСН на фоне лечения фозиноприлом

Параметры	До лечения (n=40)	После 16 недель лечения (n=40)	P
ЛП (см)	4,18±0,12	3,86±0,09	0,01
ИКДО ЛЖ (мл/м ²)	130,90±13,58	105,09±11,31	0,01
ФВ ЛЖ (%)	45,21±4,57	52,81±3,28	0,05
ИММ ЛЖ (г/м ²)	158,78±8,02	143,18±7,59	0,05
ИОТМ	0,41±0,02	0,45±0,01	0,01
ИС ЛЖ	0,71±0,02	0,67±0,02	0,05
КСМС (кПа)	18,98±2,89	17,12±3,02	н.д.

ЛЖ: уменьшением коллагенообразования в интерстиции сердца и ремоделирования сосудов, снижением постнагрузки [8].

Учитывая существенное значение правых отделов сердца в механизмах компенсации и прогрессирования ХСН, исследование ДФ ПЖ важно для оценки прогноза жизни больных и определения терапевтической тактики. Однако, до сих пор неясно, являются ли нарушения наполнения ПЖ следствием собственно его поражения или формируются на фоне рестриктивного типа наполнения левых отделов сердца. У больных с ХСН и АГ изменения ДФ ПЖ происходят параллельно с изменениями диастолического наполнения ЛЖ, но формируются позже (рестриктивное наполнение ЛЖ и тип нарушенного расслабления ПЖ). Применение фозиноприла привело к разнонаправленным изменениям потоков в левых и правых отделах сердца: уменьшению степени рестрикции наполнения ЛЖ (снижение Е/А, ТМДП) и нарушений расслабления ПЖ (повышение Е/А, ТТДП). Обнаруженный феномен не связан с уменьшением давления в легочной артерии или транстрикспидальных градиентов давления, вероятно, он

отражает прямое взаимодействие желудочков в период ранней фазы диастолы. Таким образом, дисфункция ПЖ играет существенную роль в механизмах прогрессирования ХСН. Ее формирование необходимо рассматривать с позиций оценки взаимодействия ЛЖ и ПЖ сердца.

Заключение

Лечение больных с ХСН и сниженной систолической функцией ЛЖ фозиноприлом способствует улучшению клинического статуса, показателей центральной гемодинамики, ремоделирования, нормализации диастолического наполнения обоих желудочков.

У больных АГ с диастолической дисфункцией ЛЖ фозиноприл благоприятно влияет на ремоделирование сердца, диастолическое наполнение обоих желудочков, ФЭ, МЦ, приводит к снижению симпатического тонуса вегетативной нервной системы и эктопической активности миокарда, уменьшая риск внезапной аритмической смерти. Полученные результаты позволяют рассматривать фозиноприл, как средство профилактики ХСН у больных АГ с диастолической дисфункцией ЛЖ.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Сердц. недост. 2004; 5(1): 4-7.
2. Беленков Ю.Н. Сердечно-сосудистый континуум. Сердц. недост. 2002; 1(11): 7-11.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологическое исследование сердечной недостаточности: состояние вопроса. Сердц. недост. 2002; 3(2): 57-8.
4. Беленков Ю.Н., Овчинников А.Г. Должны ли мы лечить диастолическую сердечную недостаточность так же, как и систолическую? Сердц. недост. 2004; 5; 4 (26): 116-21.
5. Карпов Ю.А., Мареев В.Ю., Чазова И.Е. Российские программы оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью. Проект ТРИ Ф (ФЛАГ, ФАСОН, ФАГОТ). Сердц. недост. 2003; 4; 5(21): 261-5.
6. Козина А.А., Васюк Ю.А., Юшук Е.Н. Ремоделирование и диастолическая функция левого желудочка в зависимости от вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Артер. гипертенз. 2003; 9(4): 124-7.
7. Мареев В.Ю. Фармако-экономическая оценка использования иАПФ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью (ФАСОН). Сердц. недост. 2002; 3; 1(11): 38-9.
8. Шляхто Е.В., Конради А.О. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни. Сердце. 2002; 1; 5(5): 232-4.
9. Kahan T. The importance of left ventricular hypertrophy in human hypertension. J Hypertens Suppl 1998; 16: S23-9.
10. Lapu-Bula R, Ofili E. Diastolic heart failure: the forgotten manifestation of hypertensive heart disease. Curr Hypertens Rep 2004; 6(3): 164-70.

Поступила 01/03-2005