

Лечение на хипертензивната левокамерна хипертрофия

Проучвания върху ефектите на lisinopril по отношение на обратното развитие на левокамерната хипертрофия

Д-р Петер Офнер

Държавен кардиологичен институт "Д. Готшеген", Будапеща, Унгария

Концентричната хипертрофия на лявата камера е типично абнормно състояние, наблюдаващо се при пациентите с хипертония. Характерните му особености – повишена левокамерна маса, задебеляване на камерната стена, понижен диаметър – се смятат за *патологични компенсаторни изменения при наличието на повишено пресорно натоварване*. Състоянието обикновено е свързано със сърдечно-съдови усложнения – конгестивна сърдечна недостатъчност, миокардна исхемия, аритмии и внезапна сърдечна смърт.

Освен с *хиперплазия на кардиомиоцитите*, концентричната хипертрофия се характеризира и с *интерстициална фиброза*. Интерстициалната фиброза играе значима роля в механизмите на редукция на коронарния кръвоток, увреждането на миокардния метаболизъм и, евентуално, развитието на левокамерна дисфункция.

Значимостта на левокамерната хипертрофия бе демонстрирана във Фрамингамското проучване: *левокамерната маса* има съществена предиктивна стойност, независимо от обичайните рискови фактори. Според резултатите от това 4-годишно проспективно клинично проучване повишената левокамерна маса (оценена ехокардиографски) е асоциирана със сигнификантно повишен риск от сърдечно-съдова заболяемост и смъртност. Бе установено, че *концентричната хипертрофия* е свързана със значително по-висок риск спрямо ексцентричната левокамерна хипертрофия.

Диагностичните техники, използвани за *установяване на хипертрофията*, варират при отделните проучвания. При сравнителната оценка на наличните методи бе установено, че с най-голяма сигурност е *ехокардиографията*. При съпоставяне на ехокардиографските и аутопсионните данни диагностичната сензитивност на ехокардиографията възлиза на 100%, докато чувствителността на електрокардиографията е само 20-50%.

Левокамерната хипертрофия е изключително често срещано състояние при хипертония. Честотата му, установена чрез ехокардиографските проучвания, възлиза на 40% при пациентите с хипертония в сравнение с 4% в нормотензивната популация.

В светлината на съвременните научни разбирания левокамерната хипертрофия *не се счита за пряк компенсаторен механизъм*, посредством кой-

то сърдечната функция се адаптира към повишеното пресорно натоварване или се понижава на прежежието, *възникващо в камерната стена*. Въпреки че *повишението на кръвното налягане* без съмнение е важен етиологичен фактор, според данните от няколко проучвания на хипертонията се отдават 40 до 50% във вариациите. Следователно съществуват и *други рискови фактори*, които допринасят за развитието на това патологично състояние. Наблюденията, че не съществува строга зависимост между тежестта на хипертонията и степента на левокамерната хипертрофия, потвърждават това предположение.

Други важни предразполагащи фактори, освен хемодинамичните механизми, са неврохормоналната активация, наследственото предразположение, възрастта и полът.

Миокардната тъкан е изградена от кардиомиоцити и други, немускулни клетки – фибробласти, съдови и ендотелни клетки. Нарастването на левокамерната маса и задебеляването на камерната стена само отчасти се дължи на хиперплазията на кардиомиоцитите. Друг важен фактор е интерстициалното натрупване на колаген – *интерстициално ремоделиране*. При животински модели на хипертония прогресивното нарастване на количеството на миокардния колаген води до понижаване на левокамерния комплайънс и диастолна дисфункция. Повишава се левокамерното налягане на пълнене и е възможно развитието на систолна дисфункция и левокамерна дилатация. Хиперплазията на кардиомиоцитите и на немускулните компоненти на миокарда не са във взаимна зависимост.

Хиперплазията на кардиомиоцитите обикновено се развива като отговор към повишеното налягане и обемно натоварване, докато фибробластната пролиферация е в зависимост преди всичко от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система.

Освен основната си роля в контрола на кръвното налягане и поддържането на натриевата и обемната хомеостаза, ренин-ангиотензиновата система е критичен фактор по отношение на регулацията на растежните процеси в миокардната тъкан. Понастоящем тя се смята за *основен етиологичен фактор* при развитието на миокардната хипертрофия и особено на интерстициалната фиброза. Доказани са митогенните ефекти на ангиотензин

II – стимулация на растежа на фибробластите и кардиомиоцитите.

Обратно развитие на левокамерната хипертрофия

В обширни проучвания, проведени с пациенти с хипертония, антихипертензивната терапия понижава честотата на възникване на мозъчно-съдови инциденти до предвидимо ниво. Установява се *редукция на честотата на коронарните инциденти, пониска от очакваната*. Правдоподобното обяснение е, че използваните антихипертензивни медикаменти *не повлияват ефективно левокамерната хипертрофия*, която е силен и независим предиктивен фактор по отношение на сърдечно-съдовата болестност и смъртност. Благоприятните ефекти на обратното развитие на левокамерната хипертрофия с помощта на фармакологични средства са потвърдени от множество литературни данни. Въпреки че е потвърдено подобрението на левокамерната функция, на коронарния кръвоток и аритмиите, на следващия въпрос могат да дадат отговор само контролираните по отношение на болестността и смъртността проучвания: *Достатъчна ли е регресията на камерната хипертрофия сама по себе си, без отчитане на величината на понижението на кръвното налягане, за да понижи честотата на коронарните инциденти до желаното ниво?*

Доскоро по-голямата част от клиничните проучвания, оценяващи ефектите на антихипертензивни медикаменти от отделните класове, бяха провеждани при неголеми популации от пациенти при относително кратък период на проследяване. Въпреки това, въз основа на мета-анализите на тези рандомизирани, двойно-слепи проучвания, се приема, че *обратното развитие на левокамерната хипертрофия е по-изразено при терапия с ACE-инхибитори*. В това отношение ACE-инхибиторите имат предимство пред β -блокери и диуретиците, а блокери на калциевите каналчета имат средно изразени ефекти.

Dahlöf et al извършват мета-анализи на 109 клинични проучвания с антихипертензивни медикаменти. В тези проучвания левокамерната маса се измерва ехокардиографски в началото и след среден период на проследяване 10 месеца. В този период се отчита понижението на кръвното налягане с 15%, съпроводено с редукция на левокамерната маса с 12%, и между двата параметъра бе установена статистически значима корелация ($r=0.54$). При сравнителен анализ на ефективността на антихипертензивните медикаменти на първи избор от четири класа бе установено обратно развитие на левокамерната хипертрофия чрез редукция на дебелината на камерната стена при терапия с ACE-инхибитори, β -блокери и калциеви антагонисти. Трябва да се отбележи, че най-значим е този ефект при употребата на ACE-инхибитори. Въпреки че диуретиците също редуцират левокамерната маса в известна степен, този ефект не се дължи на понижението на дебелината на камерната стена. Превъзходството на ACE-инхибиторите е очевидно при изразяване на степента на обратно развитие на левокамерната хипертрофия към единица понижението

на кръвното налягане. Понижението на левокамерната маса, постигнато при терапия с ACE-инхибитор, отнесено към понижението на кръвното налягане с 1 mmHg, е двукратно по-високо спрямо същото съотношение, постигнато при терапия с другите антихипертензивни медикаменти на първи избор. Следователно, в големите контролирани клинични проучвания е доказано, че степента на обратно развитие на левокамерната хипертрофия е пропорционална на инхибицията на ренин-ангиотензиновата система и в по-малка степен зависи от понижението на кръвното налягане.

Тези наблюдения трябва да бъдат потвърдени от проспективни клинични проучвания. Въпреки това, според наличните данни в това отношение ACE-инхибиторите притежават превъзходство спрямо другите антихипертензивни медикаменти.

Lisinopril и левокамерната хипертрофия

Lisinopril е единственият ACE-инхибитор с дълготрайно действие, който не е пре-медикамент, не съдържа сулфхидрилни (SH-) групи и е хидрофилен. Той не се метаболизира и се екскретира в непроменена форма, изключително през бъбреците, чрез гломерулна филтрация. Поради своята хидрофилност, той не се свързва с плазмените протеини, а само с ACE.

Съобщения за *кардиопротективните и кардиорепаративните ефекти* на lisinopril, наблюдавани в експериментални и клинични проучвания, се появяват в литературата в края на 80-те години. Както бе споменато по-рано, хипертензивната левокамерна хипертрофия не е еквивалентна на кардиомиоцитната хиперплазия. В този процес са включени съществени промени – т. нар. *ремоделиране* на левокамерната структура, и той е съпроводен от пролиферация на съединителнотъканните компоненти. Следователно към целите на антихипертензивната терапия трябва да бъде включена и профилактиката на хипертрофията, а така също и *обратното развитие на миокардната фиброза*.

Понастоящем съществуват само *експериментални данни* в подкрепа на хипотезата, че е възможно обратно развитие на патологично променената левокамерна структура посредством инхибицията на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. ACE-инхибиторите (captopril, enalapril и lisinopril) и антагонистите на алдостерона (spironolactone) предотвратяват миокардната фиброза при хипертензивни плъхове. *Оралното приложение на lisinopril за повече от 12 седмици при животни с установена левокамерна хипертрофия води до цялостно обратно развитие на интерстициалната фиброза, значително понижава кръвното налягане и възстановява еластичността на лявата камера*. Важен е фактът, че lisinopril благоприятства обратното развитие на фиброзата дори и приложен в ниски дози, недостатъчни за повлияване на кръвното налягане.

Първото рандомизирано *клинично* проучване, оценяващо ефектите на lisinopril върху левокамерната хипертрофия, е проведено от Graettinger et al; авторите съпоставят ефективността на 12-седмичната терапия с lisinopril спрямо atenolol. Анту-

хипертензивната ефективност на двата препарата е съпоставима (понижение на кръвното налягане съответно 12% срещу 9%). Левокамерната маса при пациентите, приемащи lisinopril, е понижена с 2%, докато в групата на atenolol се установява повишение на левокамерната маса с 10%.

Eichstaedt et al провели лечение на 20 пациенти с хипертония с lisinopril за 3-месечен период. Промените в структурата на лявата камера са проследявани с помощта на ехокардиография и ядрено-магнитен резонанс. С ядрено-магнитен резонанс е установена значителна редукция на дебелината на задната стена и септума на лявата камера, без съществени изменения във фракцията на изтласкване, определена ехокардиографски.

Tan et al съобщават за 10 пациенти с хипертония и диабет тип II. В началото на проучването левокамерната хипертрофия е установена ехокардиографски и на пациентите бил назначен lisinopril в дневна доза 20 mg за период от 18 месеца. В популацията на проучването след 1 месец е установено средно понижение на кръвното налягане от 186/105 mmHg до 128/83 mmHg. Въпреки че не е наблюдавано допълнително понижение на кръвното налягане, се установява *непрекъснато понижаване на левокамерната маса. Понижената фракция на изтласкване и повишената дебелина на стената на лявата камера се възстановяват до нормата в края на проучването.*

Bielen et al съпоставят антихипертензивната и повлияващата обратното развитие на левокамерната хипертрофия ефективност на lisinopril спрямо isradipine в едногодишно, рандомизирано клинично проучване. По отношение на понижението на кръвното налягане и левокамерната маса ефективността на двата препарата е сходна, като и двата подобряват умерено систолната функция. Проучването е приключено с 3-седмично приложение на плацебо; в края на този период *левокамерната функция се възстановява до нормата при пациентите, приемали lisinopril.*

Fogari et al провели рандомизирано проучване при пациенти с умерена хипертония, усложнена с левокамерна хипертрофия. На всички пациенти е назначена стартова комбинирана терапия, включваща atenolol + chlorthalidone, с която не била постигната желаната редукция на диастолното кръвно налягане (< 95 mmHg) при 23 пациенти. Тези пациенти са рандомизирани към добавка на lisinopril, 20 mg дневно, или hydralazine, 2x100 mg дневно, към началния антихипертензивен режим за 6-месечен период. Целевото кръвно налягане е постигнато и в двете групи, но *сигнификантна редукция на левокамерната маса е наблюдавана само при пациентите, получавали lisinopril.*

Handa et al провели изследване върху размерите на лявата камера (дебелина на междукамерния септум и левокамерна маса) с помощта на ядрено-магнитен резонанс при 14 пациенти с хипертония, контролирана с nifedipine. Началната дебелина на междукамерния септум надвишавала 12 mm при всички пациенти. На седем от пациентите била назначена комбинирана терапия с nifedipine и lisinopril, 5 mg дневно. Въпреки че постигнатото понижение на кръвното налягане било съпоставимо в двете

те групи по време на 6-месечния лечебен период, *редукцията на левокамерната маса била значима само при пациентите, приемали lisinopril.*

Shimamoto et al оценили антихипертензивната ефективност и ефективността по отношение на обратното развитие на левокамерната хипертрофия на комбинираната терапия, включваща nifedipine и lisinopril. В единично-сляпо, кръстосано проучване 38 пациенти са рандомизирани към терапия с nifedipine или lisinopril за период от 24 седмици, след което на всяка от групите е назначен прием на другия препарат за 24 седмици. В края на 48-седмичния период степента на обратно развитие на левокамерната хипертрофия била сигнификантна и в приблизително еднаква степен (в сравнение с началните данни) в двете групи. Установено било обаче, че *редукцията на левокамерната хипертрофия е по-бърза с lisinopril в сравнение с nifedipine.* Според данните от мултифакторния линеарен регресионен анализ nifedipine повлиява обратното развитие на левокамерната хипертрофия основно чрез *редукция на средното артериално налягане, докато благоприятният ефект на lisinopril е свързан с подобрение на аортния комплайънс.* Заключениеето на авторите е, че и двата препарата повлияват ефективно обратното развитие на левокамерната хипертрофия, но въздействат върху различни хемодинамични фактори.

В проучването си върху 18 пациенти с хронична уремия, Canella et al доказват, че lisinopril, назначен в еднократен дневен прием в доза 2.5 до 20 mg, редуцира сигнификантно левокамерната хипертрофия, независимо от антихипертензивното си действие.

При пациенти с хипертония левокамерната хипертрофия е независим прогностичен фактор за настъпване на внезапна сърдечна смърт, камерна аритмия, миокардна исхемия и конгестивна сърдечна недостатъчност. Следователно е логично предположението, че обратното развитие на левокамерната хипертрофия ще доведе до значително понижаване на сърдечно-съдовия риск.

Клиничните данни в подкрепа на тази хипотеза са все още недостатъчни. **Ефективността на различните антихипертензивни препарати по отношение на обратното развитие на левокамерната хипертрофия варира и не е в зависимост от тяхната антихипертензивна активност. Убедителните теоретични постановки и множеството експериментални данни водят до становището, че ACE-инхибиторите понастоящем са най-моцните препарати по отношение на обратното развитие на камерната хипертрофия и ремоделиране.** Терапевтичната активност на тези препарати е свързана с понижението на нивото на ангиотензин II както в системната циркулация, така и в периферните тъкани. **Благприятният ефект на lisinopril по отношение на регресията на левокамерната хипертрофия е потвърден в множество експериментални и клинични проучвания. Мета-анализите на проведени в тази насока проучвания доказваха превъзходството на ACE-инхибиторите изобщо.** Тези наблюдения трябва да бъдат потвърдени от обширни проспективни клинични проучвания.

Превод: Мая Живкова