

Влияние иАПФ на качество жизни и клинические показатели больных хронической сердечной недостаточностью

С.Н. Козлова, Е.Н. Семернин

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П.Павлова

В настоящее время все более актуальной становится проблема качества жизни (КЖ) больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Большое внимание уделяется анализу КЖ при хронической сердечной недостаточности (ХСН) – частому исходу таких наиболее распространенных нозологических форм, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь (ГБ), пороки сердца, кардиомиопатии [1, 2, 3]. Это и понятно, поскольку ХСН лидирует по заболеваемости и смертности в индустриально развитых странах, а в терминальной стадии ХСН смертность этих больных выше, чем при многих злокачественных заболеваниях [4]. По мнению большинства исследователей, снижение смертности и улучшение КЖ пациентов – это те важнейшие задачи, которые должны решаться в процессе лечения [5]. Не вызывает сомнения приоритетная роль ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) в лечении ХСН [6]. Однако не до конца изученным остается вопрос о влиянии иАПФ на КЖ больных ХСН. Так, в ряде исследований лечение иАПФ существенно улучшало показатели КЖ пациентов с ХСН [7, 8], в других – влияние этих препаратов на КЖ было незначительным или отсутствовало [9, 10]. Крайне мало публикаций о влиянии на КЖ больных ХСН такого широко используемого иАПФ, как периндоприл. Целью исследования явилось изучение влияния 6-месячной терапии периндоприлом на КЖ и клинические показатели больных ХСН.

Материалы и методы. Для изучения влияния терапии периндоприлом (Престариум, Фармацевтическая Группа Сервье) на показатели КЖ было выполнено открытое исследование, в котором участвовали 40 человек. В исследование были включены мужчины в возрасте ≥ 40 лет, страдающие ХСН II и III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), имеющие фракцию выброса левого желудочка $\leq 40\%$ (Simpson), по данным ЭХО-КГ исследования. Основным этиологическим фактором ХСН у всех больных была ИБС. Все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включались больные с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда или нарушением мозгового кровообращения в течение последних 3 мес, текущим миокардитом, перикардитом, гемодинамически значимым стенозом клапанов сердца, стенозом почечной артерии. Также в исследование не включались больные, перенесшие ангиопластику или аортокоронарное шунтирова-

ние в течение последних 6 мес, имеющие систолическое АД < 100 мм рт. ст., мерцательную аритмию, тяжелые заболевания печени, онкологические заболевания, регулярную терапию иАПФ в прошлом, указания на непереносимость иАПФ. В исследовании не участвовали больные с уровнем калия $> 5,0$ ммоль/л, креатинина $> 0,2$ ммоль/л, пациенты с высоким риском декомпенсации любого сопутствующего заболевания вследствие участия в исследовании и с предполагаемой низкой комплаентностью.

На основании критериев включения/исключения пациенты были скринированы в исследование. Затем следовал 2-недельный период стабильной терапии, во время которого больные получали при необходимости диуретики, сердечные гликозиды, нитраты и β -блокаторы. После этого все участники исследования в плановом порядке госпитализировались в клинику, где им проводились общеклиническое и биохимическое исследования, ЭХО-КГ, оценка КЖ, тест с физической нагрузкой. Далее пациенты получали периндоп-

рил. Начальная доза препарата составила 2 мг. Через 2 нед. доза периндоприла увеличивалась до 4 мг. При необходимости (при сохраняющемся высоком уровне АД) еще через 2 нед. доза вновь повышалась – до 6 мг. Длительность терапии составила 6 мес. Контрольные исследования проводились через 3 и 6 мес терапии и включали общеклиническое и лабораторное исследование, ЭХО-КГ, оценку КЖ и толерантности к физической нагрузке.

Главными конечными точками исследования являлись госпитализации по причине декомпенсации ХСН, показатели КЖ. Вторичными конечными точками были госпитализации по причине сердечно-сосудистого события (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), ФК ХСН, симптомы и признаки ХСН, ФК стенокардии, толерантность к физической нагрузке, симптоматическая гипотония, другие клинические и лабораторные нежелательные явления.

У всех больных оценивались жалобы и данные фи-

зикального обследования, касающиеся прогрессирования ХСН.

КЖ оценивалось с помощью Миннесотского опросника «Жизнь с сердечной недостаточностью» (MLHFQ) [11] и опросника ВОЗ «Качество жизни-100» [12].

Эхокардиографическое исследование выполнялось по стандартной методике на приборе «Vingmed-800С» (Sonotron) 3,25 мГц; изучалась систолическая и диастолическая функция левого желудочка.

Толерантность к физической нагрузке определялась с помощью теста ходьбы по прямому коридору с отметкой дистанции, пройденной больным за 6 мин [13] и 12 мин [14].

Первичные данные подвергались математической обработке с использованием статистических пакетов Statistica version 5.5 и SPSS version 10.5.

Результаты исследования. 6-месячное исследование завершили 19 больных. За время исследования летальные исходы зарегистрированы не были. Досрочное пре-

Таблица 1

Влияние исследуемой терапии на главные и вторичные конечные точки исследования

Показатель	Периндоприл	
	3 мес (n = 20)	6 мес (n = 19)
Госпитализации (сердечно-сосудистые события)	1	3
Госпитализации (декомпенсация ХСН)	0	0
Нежелательные явления (другие)	4	3

Таблица 2

Динамика клинических показателей на фоне терапии периндоприлом

Показатели	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес
Количество госпитализаций (сердечно-сосудистые события)	0,7±0,1	0,1±0,1*	0,1±0,1*
ФК ХСН	2,2±0,1	1,6±0,1**	1,3±0,1**
ФК стенокардии	2,0±0,2	1,4±0,2**	0,9±0,1***

Примечание:

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Таблица 3

Динамика симптомов ХСН на фоне терапии периндоприлом

Симптом	Процент больных		
	Исходно	3 мес	6 мес
Одышка	90	85	58*
Утомляемость	40	30	26
Ортопноэ	10	0	5
Отеки	5	4	4
Гепатомегалия	65	30*	31*
Хрипы в легких	5	0	5

Примечание:

* - $p < 0,05$.

Таблица 4

Динамика толерантности к физической нагрузке на фоне терапии периндоприлом

Периндоприл, м	Исходно	3 мес	6 мес
Тест 6 мин	417,7±169	455,6±18,7*	453,8±21,9*
Тест 12 мин	867,4±31,8	942,1±29,0**	953,2±31,6*

Примечание:

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Таблица 5

Динамика размеров, массы миокарда и фракции выброса на фоне проводимой терапии

Показатель	Периндоприл	
	Исходно	6 мес
КСР лж	5,1±0,1	5,0±0,1
КДР лж	6,3±0,1	6,2±0,1
ФВ лж	32,0±0,1	34,0±0,1
ММ лж	335,7±18,7	326,8±17,4
MV/MVa	1,2±0,1	1,2±0,1

Примечание:

КСР – конечный систолический размер, конечный диастолический размер, лж – левый желудочек, ФВ – фракция выброса, ММ – масса миокарда, MV/MVa – отношения максимальных скоростей раннего и предсердного диастолического наполнения.

Таблица 6

Динамика показателей КЖ на фоне терапии периндоприлом (MLHFQ)

Периндоприл	Исходно	3 мес	6 мес
Суммарный балл	31,4±4,8	28,2±3,4	23,6±4,8*
Физическая сфера	15,7±2,5	14,9±1,2	11,2±2,3
Эмоциональная сфера	5,0±1,5	3,7±1,3	5,1±1,7

Примечание:

* - $p < 0,05$.

крашение терапии было связано с развитием у одного больного сухого кашля. Данные по влиянию препарата на конечные точки представлены в табл. 1.

На фоне терапии препаратом, по сравнению с предшествующими 6 мес до исследования, количество госпитализаций по причине сердечно-сосудистых событий достоверно снизилось ($p < 0,05$), также достоверно снизился ФК ХСН и стенокардии. Данные представлены в табл. 2 и 3.

Анализ динамики симптомов и признаков ХСН у больных показал, что на фоне лечения достоверно уменьшились одышка и гепатомегалия. Отчетливую тенденцию к уменьшению имели такие симптомы, как утомляемость, отеки, ортопноэ (см. табл. 3).

При лечении периндоприлом увеличилась толерантность больных к физической нагрузке. Через 3 и 6 мес достоверно увеличилось расстояние, пройденное больными за 6 и 12 мин (см. табл. 4).

На фоне проводимой терапии не зафиксировано прогрессирование патологического ремоделирования

левого желудочка: практически не изменились конечные систолический и диастолический размеры; не изменились и показатели диастолической функции. Отмечалась тенденция к снижению массы миокарда левого желудочка и повышению фракции выброса (см. табл. 5).

Важно отметить, что на фоне лечения существенных изменений в биохимических показателях (калий, натрий, креатинин) не произошло.

Заслуживает внимания и тот факт, что ни у кого из больных не была отменена терапия вследствие развития гипотонии.

По данным опросника MLHFQ, на фоне лечения периндоприлом через 6 мес достоверно улучшился суммарный показатель КЖ (табл. 6).

Обсуждение. В изучении влияния любого лекарственного средства на состояние больного очень важным аспектом является субъективная оценка пациента, который должен определить, оказывает ли препарат благоприятное действие на его жизнь, т.е.

предупреждает ли лечение декомпенсацию заболевания, ведет ли к уменьшению ограничений в повседневной жизни, влияют ли на больного побочные эффекты терапии [15]. Поэтому показатели КЖ – частые конечные точки большинства многоцентровых клинических исследований, в том числе и при оценке безопасности, переносимости и эффективности иАПФ.

Утверждению иАПФ в мировой клинической практике способствовали результаты многоцентровых клинических исследований, показавших снижение летальности, прогрессирования ХСН, частоты повторных госпитализаций и увеличение переносимости физических нагрузок этой группы пациентов [16, 17, 18]. При этом работы, посвященные оценке динамики КЖ больных ХСН на фоне терапии иАПФ, демонстрируют достаточно противоречивые результаты. В большинстве исследований положительный эффект лечения на показатели КЖ был незначителен или отсутствовал [7, 8]; лишь в некоторых работах отмечена позитивная динамика КЖ [9, 10].

Для получения более полного представления о характере влияния периндоприла на показатели КЖ больных ХСН нами параллельно изучалась динамика данных клинико-инструментального обследования на фоне терапии. Результаты нашей работы подтвердили, что иАПФ сокращают количество госпитализаций и снижают ФК ХСН, уменьшая симптомы и признаки ХСН и увеличивая толерантность больных к физической нагрузке. Эти эффекты связывают с мощным гемодинамическим действием иАПФ, а также их способностью уменьшать пролиферацию клеток в органах-мишенях [19], что ведет к позитивным гемодинамическим изменениям (снижению АД, частоты сердечных сокращений, улучшению систолической и диастолической функции левого желудочка) и клинически сопровождается уменьшением симптоматики ХСН. При этом у больных в нашем исследовании одновременно снизился ФК стенокардии. Этот факт мы связываем с возможным антиишемическим эффектом иАПФ, который может быть вызван как гемодинамическим действием иАПФ в виде коронарной вазодилатации и снижения потребности миокарда в кислороде вследствие снижения пред- и постнагрузки [20], так и с негемодинамическими эффектами: положительным влиянием иАПФ на эндотелиальную дисфункцию вследствие увеличения образования оксида азота с последующим торможением пролиферации гладкомышечных клеток и агрегации тромбоцитов [20, 21].

Терапия иАПФ сопровождалась тенденцией к улучшению гемодинамических показателей: увеличению фракции выброса и уменьшению массы миокарда левого желудочка. Практически не изменились размеры сердца и диастолическая функция. Известно, что изменение показателей КЖ больных ХСН часто не сопровождается изменениями гемодинамических параметров [22]. В литературе встречаются работы, демонстрирующие отсутствие достоверных изменений гемодинамики на фоне терапии иАПФ [23]. Обычно эти факты связывают с недостаточно длительным лечением и большим влиянием негемодинамических эффектов иАПФ на патогенетические механизмы ХСН.

В целом периндоприл отличался хорошей переносимостью, что также сказывается на субъективной оценке пациента, когда он характеризует влияние исследуемого препарата. Лишь одно нежелательное явление – сухой кашель без видимых причин, развившееся у одного больного, – было расценено нами как определенно связанное с приемом исследуемого препарата.

Таким образом, лечение препаратом сопровождалось положительной клинической динамикой. При этом улучшилось КЖ больных, что представляется нам закономерным отражением клинической динамики пациентов. Представляется важным тот факт, что улучшение показателей КЖ наблюдалось у больных, демонстрирующих и отчетливое клиническое улучшение.

В большинстве изученных нами работ улучшение КЖ больных ХСН было связано с уменьшением ФК ХСН и соответствующим снижением повседневных ограничений, повышением толерантности к физической нагрузке [24, 25]. По данным Reidinger M.S. et al., ФК ХСН является предиктором КЖ [26], а такой симптом ХСН, как одышка, стал прогностическим фактором динамики показателей КЖ. По данным того же автора, снижение ФК стенокардии оказывает позитивное влияние на КЖ больных ХСН. Пациенты со стенокардией напряжения и покоя испытывают дополнительные неудобства, связанные с ангинозным синдромом, который вызывает существенные ограничения в их жизни и вынуждает принимать специальные лекарства.

При лечении периндоприлом достоверное улучшение суммарного показателя КЖ произошло через 6 мес лечения. В литературе частое отсутствие влияния иАПФ на КЖ больных ХСН объясняется высокой смертностью этих пациентов, не позволяющей оценить КЖ в динамике, коротким временем наблюдения, использованием недостаточно корректных методик [27]. Необ-

ходимо применять специфичные для ХСН инструменты оценки КЖ. Такой методикой, по мнению большинства специалистов, является использованный нами опросник MLHFQ.

Таким образом, проведенное исследование показало, что терапия иАПФ периндоприлом в течение 6 мес оказывает положительное влияние на клинические показатели и качество жизни больных ХСН, что еще раз свидетельствует в пользу необходимости использования этих препаратов при лечении данной группы пациентов.

Abstract

The problem of quality of life (QL) is becoming more actual in patients with cardiovascular diseases at present. QL is often evaluated in chronic heart failure (CHF) – the outcome of such common nosologies as chronic coronary disease, essential hypertension, heart defects and cardiomyopathias. It is so because CHF is the leader of morbidity and mortality in countries with high industrial levels and the mortality in patients with terminal CHF is higher than in patients with malignant diseases. Most of researchers consider that the mortality decrease and the QL improvement are the main aims of the treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rich M.W. Epidemiology, pathophysiology and etiology of congestive heart failure in older adults // J Am Geriatrics Society. 1997. V. 45. P. 968.
2. Cowie M.R., Wood D.A., Coats A.J.S. Incidence and aetiology of heart failure. A population-based study // Eur Heart J. 1999. V. 20. P. 421-428.
3. Ghali J.K. Contemporary issues in heart failure // Am Heart J. 1999. V. 138. P. 5-8.
4. Cafagna D., Ponte, Burri R. The concept of quality of life in cardiac failure // Minerva Medica. 1997. V. 88. P. 151-162.
5. Doba N., Tomiyama H., Nakayama T. Drugs, heart failure and quality of life: what are we achieving? What should we be trying to achieve? // Drugs&Aging. 1999. V. 14. P. 153-163.
6. Guidelines for the evaluation and management of Heart Failure. Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines // Circulation. 1995. V. 92. P. 2764-2784.
7. Rector T.S., Spencer H., Kubo S.H., Jay N. Validity of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire as a measure of therapeutic response to enalapril or placebo // Am J Cardiol. 1993. V. 71. P. 1106-1107.
8. Cowley A.J., Wiens B.L., Segal R., Rich M.W., Santanello N.C., Dasbach E.J., Pitt B. Randomized comparison of losartan vs. captopril on quality of life in elderly patients with symptomatic heart failure: the losartan heart failure ELITE quality of life substudy // Quality of life research. 2000. V. 9. P. 377.
9. Northridge D.B., Rose E., Raftery E.D., Lahiri A., Elder A.T., Shaw T.R.D. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of quinapril in mild, chronic heart failure // Eur Heart J. 1993. V. 15. P. 403-409.
10. Just H., Drexler H., Taylor S.H., Schulgen G., Schumacher M. for the CADs Study Group: Captopril versus digoxin in patients with coronary artery disease and mild heart failure // Herz. 1993. V. 18, suppl. 1. P. 436-443.
11. Rector T.S., Kubo S.H., Cohn J. N. Patients' self assessment of their congestive heart failure: II. Content, reliability and validity of new measure – the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire // Heart Failure. 1987. V. 3. P. 198-209.
12. Кабанов М.М., Бурковский Г.В., Коцюбинский А.П., Левченко Г.В., Ломаченков А.С. Использование опросника качества жизни (версия ВОЗ) в психиатрической практике. Пособие для врачей и психологов. СПб., 1998.
13. Guyatt G.H., Thompson P.J., Berman L.B., Sullivan M.J., Townsend M., Jones N.L., Pugsley S.O. How should we measure function in patients with chronic heart and lung disease? // J Chron Dis. 1985. V. 18. P. 517-524.
14. McGavin C.R., Gupta S.P., McHardy G.J.R. Twelveminute walking test for assessing disability in chronic bronchitis // Br Med J. 1976. V. 1. P. 822
15. Rector T.S. Effect of ACE inhibitors on the quality of life of patients with heart failure // Coronary Artery Disease. 1995. V. 6., №4. P. 310-314.
16. The CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival study (CONSENSUS) // N Engl J Med. 1987. V. 316. P. 1429-1435.
17. Cohn J.N., Johnson G., Ziesche S. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure // N Engl J Med. 1991. V. 325. P. 303-310.
18. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced ejection fractions and congestive heart failure // N Engl J Med. 1991. V. 325. P. 293-302.
19. Remme W.J. Heart failure management: why evidence does not influence clinical practice // European Heart Journal Supplements. 2000. V. 2. Suppl. I. P. 115-121.
20. Gibbons G.H. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: A new therapeutic target // Am J Cardiol. 1997. № 79. P. 3-8.
21. Luscher T., Wenzel R., Moreau P., Takase H. Vascular protective effects of ACE inhibitors and calcium antagonists: Theoretical basis for a combination therapy in hypertension and other cardiovascular diseases // Cardiovasc Drugs Ther. 1995. № 9. P. 509-523.
22. Willens H.J., Blevins R.D., Wrisley D., Antonishen D., Reinstein D., Rubenfire M. The prognostic value of functional capacity in patients with mild to moderate heart failure // Am Heart J. 1987. V. 114. P. 377-382.
23. Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю., Константинова Е.В., Пожарская Н.И., Лазуткина В.К., Беленков Ю.Н. Эффективность и безопасность ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла в лечении больных с умеренной сердечной недостаточностью // Кардиология. 1999. Т.39. № 1. С. 38-42.
24. Лубис П.А., Коц Я.И. Показатели качества жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. 1995. Т. 35. № 11. С. 13-17.
25. Gorkin L., Norvell N.K., Rosen R.C., Charles E., Shumaker S.A., McIntyre K.M., Capone R.J., Kostis J., Niaura R., Woods P., Hosking J., Garses C., Handberg E., Ahern D.K., Follick M.J. for SOLVD Investigators. Assessment of quality of life as observed from the baseline data of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trial quality-of-life substudy // Am J Cardiol. 1993. V. 71. P. 1069-1073.
26. Riedinger M.S., Dracup K.A., Brecht M.L. for the SOLVD Investigators. Predictors of quality of life in women with heart failure // J Heart and Lung Transplantation. 2000. V. 19. P. 598-608.
27. Bulpitt C. J., Fletcher A.E., Dossegger L., Nielsen T., Viergutz S., on behalf of the Cilazapril-Captopril Multicentre Group. Quality of life in chronic heart failure: cilazapril and captopril versus placebo // Heart. 1998. V. 79. P. 593