

Влияние периндоприла на появление и прогрессирование дисфункции левого желудочка у пациентов с миопатией Дюшенна

Дэнис Дьюбок (Denis Duboc), доктор медицины, доктор философии,* Кристоф Мьюне (Christophe Meune), доктор медицины,* Гай Лиреборс (Guy Lerebours), доктор медицины, † Джин-Ив Дево (Jean-Yves Devaux), доктор медицины, доктор философии,* Гай Ваксманн (Guy Vaxsmann), доктор медицины,* Генри-Марк Бикане (Henri-Marc Bécané), доктор медицины*

Париж, Франция

ЦЕЛИ	Целью данного исследования было изучение влияния периндоприла на сердечную функцию у пациентов с миопатией Дюшенна (МД).
ОБОСНОВАНИЕ	Миопатия Дюшенна - наследственное заболевание, сцепленное с X-хромосомой, которое проявляется прогрессирующей мышечной слабостью и вовлечением миокарда.
МЕТОДЫ	В I фазе трехгодичного, многоцентрового, рандомизированного, двойного-слепого исследование 57 детей с МД и фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) >55% (средняя $65,0 \pm 5,4\%$) в возрасте от 9,5 до 13 лет (средний возраст $10,7 \pm 12$ года) получали периндоприл в дозе от 2 до 4 мг/день (группа 1) или плацебо (группа 2). Во II фазе всем пациентам назначали открытое лечение периндоприлом в течение еще 24 месяцев. ФВЛЖ оценивалась в начале исследования, через 36 и 60 месяцев.
РЕЗУЛЬТАТЫ	Участие в I фазе с соблюдением протокола завершили 56 (27 в 1-ой группе и 29 во 2-ой группе), во второй фазе - 51 пациент (24 в 1-ой группе и 27 во 2-ой группе). Между сравниваемыми группами на исходном этапе различия отсутствовали. К концу I фазы средняя ФВЛЖ составил $60,7 \pm 7,6\%$ в 1-ой группе и $64,4 \pm 9,8\%$ во 2-ой группе. Она была <45% у отдельных пациентов в каждой группе (величина p статистически не значима). Через 60 месяцев ФВЛЖ составила $58,6 \pm 8,1\%$ в 1 группе в сравнении с $56,0 \pm 15,5\%$ во 2 группе (величина p статистически не значима). ФВЛЖ <45% была зарегистрирована у одного пациента в 1 группе и у 8 пациентов во 2 группе (p = 0,02).
ВЫВОДЫ	Раннее назначение периндоприла замедляет развитие и прогрессирование выраженной дисфункции левого желудочка у детей с МД. (J Am Coll Cardiol 2005;45:855-7) © 2005 by the American College of Cardiology Foundation

Миопатия Дюшенна (МД) - наследственное заболевание, сцепленное с X-хромосомой, ассоциированное с отсутствием дистрофина (1) и проявляющееся прогрессирующей мышечной слабостью и неизбежным вовлечением сердца (1,2). Летальность составляет около 40% (3,4). Как известно, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) эффективны при развившейся застойной сердечной недостаточности (ЗСН) (5). В эксперименте на сирийских хомячках в модели бета-саркогликанопатии, фенотипически схожей с МД, ИАПФ продемонстрировали профилактическое действие (6,7).

смотри страницу 858

В этом исследовании оценивалось профилактическое действие ИАПФ, периндоприла, на появление и прогрессирование дисфункции левого желудочка (ЛЖ) у детей с МД и нормальной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ).

МЕТОДЫ

Данное исследование одобрено соответствующими комитетами по этике. Информированное согласие получено

*Французская рабочая группа по изучению поражений сердца у больных с миопатией (French Working Group of Heart Involvement in Myopathies Investigators), Париж, Франция; † «Лаборатории Сервье», Париж, Франция. В поддержку исследования выделены гранты Французской ассоциацией по борьбе с миопатией (French Association Against Myopathies) и «Лабораториями Сервье».

Рукопись получена 2 марта 2004 года; исправленная рукопись - 5 августа 2004, утверждена 13 сентября 2004.

у родителей или законных опекунов всех детей. В исследование включали детей в возрасте 9,5-13 лет с генетически доказанной МД, нормальными результатами кардиологического обследования и ФВЛЖ >55%, рассчитанное радионуклидным методом, при условии хорошей переносимости пробной дозы периндоприла 1 мг и значении систолического артериального давления >80 мм рт. ст. в положении лежа или >70 мм рт. ст. в положении сидя. В исследование не включали пациентов, получающих кардиотропную терапию, детей с азотом мочевины крови >7 ммоль/л и лиц с противопоказаниями к назначению ИАПФ.

Протокол исследования. Это двухфазное исследование проводилось в 10 больничных учреждениях (приложение). В 1 двойной-слепой фазе пациенты были рандомизированы в одну из двух групп: периндоприл в суточной дозе от 2 до 4 мг в зависимости от переносимости (группа 1) или плацебо (группа 2) и получали терапию в течение трех лет. Во II фазе обеим группам было назначено открытое лечение периндоприлом в суточной дозе 2-4 мг в течение еще двух лет. В этой фазе по показаниям допускалась другая кардиотропная терапия.

Оценка результатов. Всем пациентам проводилось детальное регулярное клиническое обследование, оценка переносимости препарата и рутинные лабораторные анализы. На исходном этапе, через 36 и 60 месяцев проводилась радионуклидная вентрикулография покоя после *in vitro* меченая эритроцитов радиоактивным изотопом (500-740 МБк (мегабеккерель) технеция-99m), результаты которой анализировались в отделении медицинской радиологии в центральной лаборатории больницы Кочина (Cochin Hospital's) двумя экспертами, от которых были скрыты другие данные исследования

Сокращения и акронимы

ИАПФ - ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; ЗСН - застойная сердечная недостаточность; МД - миопатия Дюшенна; ЛЖ - левый желудочек; ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка

Основными первичными точками исследования были снижение средней ФВЛЖ и числа пациентов, у которых ФВЛЖ упала ниже 45%. Пограничный показатель, равный 45% (cut-off value) был выбран на основании исследований, согласно которым ФВЛЖ <40% служит важным прогностическим фактором у взрослых (8), а также с учетом того, что в нашей лаборатории нормальный показатель ФВЛЖ у детей на 5% выше, чем у взрослых. Вторичными конечными точками были клинические данные и переносимость исследованного препарата.

Статистический анализ. Данные, представленные в виде средней \pm СО, проанализированы по принципу назначенного лечения (intention-to-treat). Доступные для анализа показатели ФВЛЖ включены в анализ в каждый предусмотренный момент времени. *t*-критерий Стьюдента использовали для нормально распределённых непрерывных переменных, а метод хи-квадрат - для выявления различий в частотах (показатель статистической значимости p составил <0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 3 из 80 детей, участвовавших в отборе, МД не подтверждена в генетическом исследовании. У 20 пациентов ФВЛЖ оказалась ниже 55% (средняя $45,6 \pm 7,0\%$). Поэтому в исследование включены 57 пациентов (28 из них рандомизированы в 1 группу, 29 – во 2 группу). Различия в исходных характеристиках между группами отсутствовали (таблица 1). **Фаза I.** Из 56 пациентов, прошедших I фазу исследования, хотя бы одно нежелательное явление наблюдалось у 19 в 1 группе и у 17 во 2 группе (таблица 2).

ФУНКЦИЯ ЛЖ. Через 36 месяцев ФВЛЖ оставалась нормальной у большинства пациентов, а средняя ФВЛЖ была одинаковой в обеих группах. Один пациент не завершил участия в I фазе, хотя в течение 36 месяцев у него не наблюдались неблагоприятные сердечно-сосудистые события или симптомы. ФВЛЖ <45% зарегистрирована у одного пациента в 1 и у 1 пациента во 2 группе. **Фаза II.** Во II фазе 3 пациента из 1 группы и 2 пациента из 2 группы выбыли из исследования по личным причинам. Ни у одного из этих 5 пациентов не было зарегистрировано нежелательного явления в течение этого периода. Бета-адреноблокаторы назначены для лечения суправентрикулярных аритмий 4 пациентам в 1 группе и 5 пациентам во 2 группе. Никто из пациентов не получал мочегонные препараты или другую кардиотропную терапию. Через 60 месяцев средняя ФВЛЖ снизилась с исходной $65,0 \pm 5,5\%$ до $58,6 \pm 8,1\%$ в 1 группе ($p = 0,001$) и с исходной $65,4 \pm 5,5\%$ до $56,0 \pm 15,5\%$ во 2 группе ($p = 0,006$). Различия между средней ФВЛЖ между группами не были статистически значимыми. ФВЛЖ меньше 45% зарегистрирована у 1 пациента в 1 группе и у 8 во 2 группе, включая пациента с ФВЛЖ <45% в конце I фазы (хи-квадрат 5,669, $p = 0,02$) (график 1). Средний возраст пациентов со снижением ФВЛЖ по сравнению с пациентами, у которых этот показатель существенно не изменился, был одинаковым, также не было выявлено различий при сравнении эффектов дозы 2 мг с дозой 4 мг периндоприла. Ни у кого из пациентов, получавших бета-адреноблокаторы во II фазе, не было выявлено снижения ФВЛЖ менее 45% к концу исследования. 3 пациента с ФВЛЖ <45% умерли от ЗСН в течение дополнительного года наблюдения во 2 группе, в то время как в 1 группе за этот период летальных исходов не было ($p = 0,08$).

Таблица 1. Исходные характеристики исследованных групп

	Группа 1 (n = 28)	Группа 2 (n = 29)
Возраст, годы	10,7 \pm 1,2	10,6 \pm 1,2
Масса тела, кг	37,1 \pm 10,1	37,5 \pm 13,8
Рост, см	141 \pm 10	139 \pm 14
Систолическое АД, мм рт. ст.	109 \pm 12	105 \pm 8
Диастолическое АД, мм рт. ст.	64 \pm 9	61 \pm 12
Частота сердечных сокращений в минуту	94 \pm 12	99 \pm 15
ФВЛЖ, %	65,0 \pm 5,5	65,4 \pm 5,5
Суточная доза препарата, количество пациентов		
2 мг	9	12
4 мг	19	

Значения представлены в виде средней \pm СО, если не указано другое. Различия между группами статистически не значимы. ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании получены следующие данные: 1) периндоприл, назначенный в течение 60 месяцев, оказывает профилактическое действие у детей с МД и нормальной ФВЛЖ в возрасте 9,5-13 лет; 2) в дозе 2-4 мг/день периндоприл хорошо переносится; 3) ФВЛЖ снизилась у 25% пациентов с МД в возрасте до 13 лет.

Как известно, лечение поражения сердца при МД является, в основном, поддерживающим и включает ИАПФ (5). В настоящем исследовании мы наблюдали профилактическое действие периндоприла. Это имеет важное клиническое применение, поскольку систолическая функция ЛЖ, в отличие от желудочковых аритмий, стандартной или сигнал-усредненной электрокардиограммы, является доказанным мощным прогностическим фактором при МД (9). Хотя наше исследование было запланировано на 5 лет, обнаружение тенденции к меньшей смертности в 1 группе на 6 году наблюдения подтвердило полученные результаты. Учитывая хорошую переносимость лечения, наши данные предполагают, что пациенты с МД должны получать лечение периндоприлом с возраста 9,5 лет независимо от ФВЛЖ.

Преимущество периндоприла было очевидным в профилактике снижения ФВЛЖ ниже 45% через 60 месяцев. Значимых различий между группами к концу двойного-слепого периода выявлено не было, также не отмечались различия в средней ФВЛЖ между группами через 60 месяцев. Отсутствие более выраженных различий в лечебном эффекте

Таблица 2. Нежелательные явления, зарегистрированные во время исследования

	Группа 1 (n = 28)	Группа 2 (n = 29)
бронхит	2	5
кашель	2	3
ринит	2	3
потеря в весе	3	2
лихорадка	2	2
головная боль	2	2
диарея	0	2
малые аллергические реакции	0	2
гиперкалиемия	0	0
почечная недостаточность	0	0

Цифрами указано количество пациентов

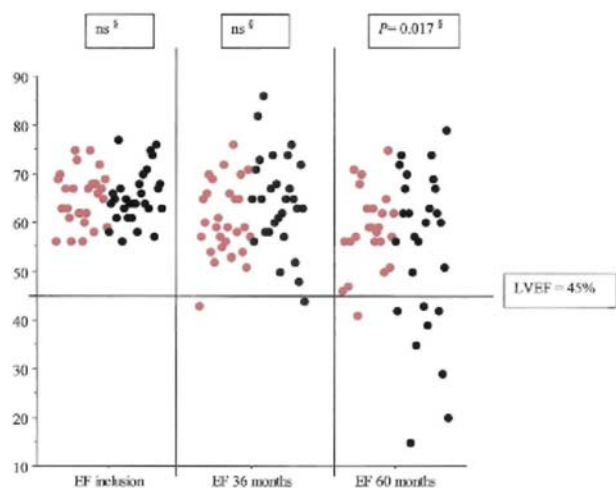


График 1. Распределение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) в группах 1 и 2 на исходном этапе, через 36 и 60 месяцев наблюдения. §Относится к различию в количестве пациентов с ФВЛЖ <45% в каждой группе. **Красные точки:** группа 1 (изначально получавшие периндоприл); **Черные точки:** группа 2 (изначально получавшие плацебо). ns – статистически не значимо, EF – фракция выброса.

может объясняться особенностью отбора пациентов с сохранной исходной функцией ЛЖ, которые априори имеют меньший риск раннего вовлечения сердца, что подтверждает сохранная ФВЛЖ вплоть до 60 месяцев у большинства пациентов. Незначительность популяции также может объяснять необходимость 60-месячного наблюдения для выявления значимых различий между двумя исследованными группами. Вместе с тем, возникает вопрос, почему периндоприл оказался неэффективен в профилактике снижения ФВЛЖ во 2 группе в течение II фазы. Следует учесть, что при отсутствии контрольной группы во II фазе невозможно сделать вывод о том, что ИАПФ периндоприл не эффективен. А также и то, что: 1) поражение сердца неизбежно при МД; 2) наша популяция была старше при вступлении во II фазу. Поражение сердца могло присутствовать в начале исследования у некоторых детей, получавших плацебо, но не было выражено настолько, чтобы быть выявленным при радиоизотопной вентрикулографии, а отсроченное начало лечения ИАПФ у этих пациентов снизило шансы профилактики дальнейшего прогрессирования дисфункции ЛЖ во II фазе (3). Это подчеркивает значение более чувствительных методов оценки, например эхокардиографии с применением тканевого Допплера (10), при планировании подобных исследований.

Наши наблюдения также демонстрируют вариабельность

развития раннего поражения сердца при МД и большую распространенность сниженной ФВЛЖ до 13 лет. Таким образом, исследования профилактического влияния периндоприла в более раннем возрасте вполне обоснованы.

Корреспонденция и переиздание: Д-р Денис Дьюбок, Отделение кардиологии клиники «Кочин» (Cochin Hospital), 27 rue du Faubourg St-Jacques, 75014 Париж, Франция. E-mail: denis.duboc@cch.ap-hop-paris.fr.

ССЫЛКИ

1. Emery AEH. Duchenne muscular dystrophy or Meryon's disease. In: The Muscular Dystrophies. 2nd edition. Oxford: Oxford University Press, 1993:55–71.
2. Melacini P, Vianello A, Villanova C, et al. Cardiac and respiratory involvement in advanced stage Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disord* 1996;6:367–76.
3. Nigro G, Comi LI, Politano L, Bain RJ. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol* 1990;26:271–7.
4. Mukoyama M, Kondo K, Hizawa K, Nishitani H. Life spans of Duchenne muscular dystrophy patients in the hospital care program in Japan. *J Neurol Sci* 1987;81:155–8.
5. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitor on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273:1450–6.
6. Ryoke T, Gu Y, Mao L, et al. Progressive cardiac dysfunction and fibrosis in the cardiomyopathic hamster and effects of growth hormone and angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 1999;100:1734–43.
7. Haleen SJ, Weishaar RE, Overhiser RW, et al. Effects of quinapril, a new angiotensin converting enzyme inhibitor, on left ventricular failure and survival in the cardiomyopathic hamster. Hemodynamic, morphological, and biochemical correlates. *Circ Res* 1991;68:1302–12.
8. Greenberg H, McMaster P, Dwyer EM, Jr. Left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: results of a prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:867–74.
9. Corrado G, Lissoni A, Beretta S, et al. Prognostic value of electrocardiograms, ventricular late potentials, ventricular arrhythmias, and left ventricular systolic dysfunction in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Cardiol* 2002;89:838–41.
10. Meune C, Pascal O, Bécane HM, et al. Reliable detection of early myocardial dysfunction by tissue Doppler echocardiography in Becker's muscular dystrophy. *Heart* 2004;90:947–8.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Список французских исследователей и учреждений, принявших участие в исследовании, представлен в выпуске JAСС от 15 марта 2005 года на сайте www.onlinejacc.org.