

Ремоделювання міокарда при артеріальній гіпертензії та його клінічне значення

О.Ю. БАРНЕТТ; Є.Х. ЗАРЕМБА; Ю.Г. КИЯК, д. мед. н., професор; О.А. КОБЗАРЕНКО

/Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького/

Резюме

Ремоделирование миокарда при артериальной гипертензии и его клиническое значение

О.Ю. Барнетт, Е.Х. Заремба, Ю.Г. Кияк, О.А. Кобзаренко

Ремоделирование миокарда при гипертонической болезни (ГБ) имеет важное клиническое и прогностическое значение, поскольку оно существенно влияет на течение заболевания, увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений и требует индивидуального подхода к лечению пациентов. ГБ является наиболее легко модифицированным фактором риска развития сердечно-сосудистого континуума. Назначение гипотензивных средств с кардиопротекторным действием (периндоприл, рамиприл, карведилол, спиронолактон) при ГБ в сочетании с фибрилляцией предсердий существенно улучшает качество жизни пациентов, уменьшает функциональный класс сердечной недостаточности, тахикардию, размеры левого предсердия, а также увеличивает фракцию выброса левого желудочка.

Ключевые слова: ремоделирование, артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий

Summary

Myocardial Remodeling in Patients with Arterial Hypertension and its Clinical Value

O.Yu. Barnett, E. Kh. Zaremba, Yu.H. Kyjak, O.A. Kobzarenko

Cardiovascular remodeling and its prognostic value in hypertension has important aspect in clinical practice and requires special treatment approach. Hypertension (HT) is a prevalent, independent and potentially most modifiable risk factor for cardiovascular events. Use of antihypertensive treatment with cardioprotective properties in patients with HT, hypertensive heart disease and atrial fibrillation considerable reduce NYHA class of HF, tachycardia, size of the left atrium, and partly improves left ventricle ejection fraction.

Key words: remodeling, hypertension, atrial fibrillation

Ремоделювання міокарда – це структурно-функціональна перебудова серця. Вперше цей термін був застосований у пацієнтів з інфарктом міокарда (ІМ), враховуючи наявність ділянки некрозу і рубця. За сучасними представленнями, ремоделювання міокарда зумовлено багатьма структурними, гемодинамічними і генетичними механізмами [1]. При артеріальній гіпертензії (АГ) ремоделювання серця виникає у результаті різноманітних патологічних процесів, зумовлених нейрогуморальним дисбалансом, факторами росту, запальними цитокінами та іншими чинниками, котрі впливають на кардіоміоцити, судинний ендотелій та інші клітинні і неклітинні компоненти міокарда. Гіпертрофія стінок і дилатація камер серця при АГ має важливе клінічне та прогностичне значення, оскільки воно суттєво впливає на перебіг захворювання і вимагає індивідуального підходу до лікування з урахуванням етіологічних та патофізіологічних чинників. Високі показники артеріального тиску (АТ) супроводжуються адаптацією серця, великих і малих артерій, а також мікросудин до надмірного навантаження. Це ремоделювання є дуже важливим, проте не безмежним, так як компенсаторно-приспосувальна перебудова серця та судин вже на другій стадії АГ призводить до високого ризику виникнення серцево-судинних ускладнень [2]. Гіпертрофія міокарда під впливом збільшеного навантаження об'ємом і тиском може бути концентричною або ексцентричною, що визначається співвідношенням товщини стінки лівого шлуночка до діаметра його порожнини. Пацієнти з концентричним типом ремоделювання серця мають

вищий ризик ускладнень, оскільки в них систолічна дисфункція лівого шлуночка поєднується з діастолічною жорсткістю міокарда та ураженням великих і малих артерій [3].

Ремоделювання артеріол та дрібних артерій характеризується збільшенням співвідношення товщини інтима-медіа до просвіту судини. При АГ кількість дрібних артерій, артеріол і капілярів є зменшеною у результаті їхнього руйнування та редукції. Це, в свою чергу, призводить до зростання периферичного опору і підвищення АТ з одночасним зменшенням резерву кровотоку та гіперперфузії кардіоміоцитів. Ураження коронарного русла є патогномічним для АГ [4]. Артерії м'язового типу при гіпертензії відрізняються збільшенням товщини інтими та медії і звуженням просвіту судин. У свою чергу, коронаросклероз призводить до зростання післянавантаження на серце, що теж сприяє розвитку та прогресуванню гіпертрофії лівого шлуночка [4].

Вивчення серцево-судинного ремоделювання було започатковано в експериментальних умовах. У 1998 році вперше був проведений міжнародний форум щодо ролі ремоделювання міокарда у прогресуванні серцевої недостатності. Сьогодні воно набуло великого значення в клінічній кардіології. Ремоделювання серця в цілому та лівого шлуночка зокрема може бути визначене за допомогою ультразвукової діагностики. Ехокардіографія дає точне представлення про ексцентричну чи концентричну гіпертрофію міокарда і морфо-функціональну структуру серця в цілому [3]. Стан великих судин можна дослідити за допомогою ульт-

трасонографічного методу, що є досить простим і доступним для визначення жорсткості артерій за допомогою оцінки швидкості пульсової хвилі. Значно важче оцінити ступінь ураження мікроциркуляції, до котрої належать дрібні артерії, артеріоли та капіляри. На даний час з цією метою використовуються малоінформативні та складні методи, що не дають необхідної інформації про цю дуже важливу частину коронарного русла.

Актуальним на сьогодні є питання про доцільність і терміни визначення ступеня ремоделювання міокарда. Ідеальним є встановлення особливостей ремоделювання серця у кожного пацієнта при першій зустрічі з кардіологом, з метою отримання інформації про його структурну перебудову і для вибору оптимального антигіпертензивного лікування. Деякі антигіпертензивні препарати можуть бути, при певній ситуації, ефективнішими від інших бо зменшення товщини стінок серця і розмірів його камер асоціюється з кращим прогнозом захворювання [3–5].

Особливу увагу слід приділити стану судинної стінки. Ендотелій відіграє важливу роль у стабілізації артеріального тиску шляхом регуляції балансу між вазоконстрикцією та вазодилатацією у результаті вивільнення вазоактивних речовин, до котрих належать ендотелін, ангіотензин II, ендотелій – релаксуючий фактор і простагліцин. Уражений ендотелій продукує вазоконстриктори (ендотелін, ангіотензин II). Ангіотензин II запускає оксидативний стрес і зменшує доступність оксиду азоту, що призводить до жорсткості судинної стінки і збільшує пульсовий тиск [5]. Він також сприяє апоптозу ендотелію, у той час як брадикінін має антиапоптотичний вплив. Порушення балансу між ангіотензином II і брадикініном призводить до активації апоптозу та дисбалансу в ланцюзі – регенерація. За таких умов ендотелій втрачає свою функцію, інтеграцію та цілісність і запускається комплекс біохімічних процесів, що сприяють атеросклерозу та ішемії міокарда. Ендотеліальна дисфункція покладена в основу патофізіології судинних захворювань та ІХС. Надмірний апоптоз ендотеліальних клітин призводить до дестабілізації ІХС і виникнення гострого коронарного синдрому (ГКС) та серцевої недостатності (СН) [E. Braunwald, 2001].

Ендотелій – релаксуючий фактор, зокрема його складники – оксид азоту, а також простагліцин – належать до вазодилаторів. Крім того, вони мають антитромбоцитарний ефект і попереджують проліферацію гладко-м'язових клітин [6].

Щодо можливостей попередження і корекції прогресуючого ремоделювання судинного ендотелію і міокарда, то існують медикаменти, що впливають на перебіг цих процесів. Ряд лікарських препаратів можуть попередити та зменшити ступінь ремоделювання судин і міокарда [6]. У найбільшій мірі це стосується інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ). Клінічні дослідження показали, що іАПФ зменшують товщину стінки лівого шлуночка і розміри передсердя, а також покращують функцію міокарда після перенесеного ІМ. Вони збільшують фракцію викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) та знижують смертність. Жиророзчинні іАПФ, зокрема – периндоприл, мають подвійну дію. Вони блокують перетворення ангіотензину I в ангіотензин II і попереджують деградацію брадикініну. Периндоприл добре проникає в тканини і клітини (ендотеліоцити, гладкі м'язові клітини) і забезпечує 24-годинний контроль АТ. Він унікально впливає на ендотелій, зменшує його дисфункцію і попереджує апоптоз, підвищує продукцію ендотелій-релаксуючого фактора та покращує його фібринолітичну активність [6]. Маючи антисклеротичну, антигіпертензивну, васкуло- і кардіопротекторну дію, периндоприл позитивно відрізняється від інших іАПФ, впливаючи на весь ланцюг серцево-судинного континуума [6].

Подібно до іАПФ, інгібітор альдостерону теж має здатність зменшувати ступінь ремоделювання серця і судин [7]. У багатоваріантному дослідженні RALES було показано, що верошпірон позитивно впливає на судинну стінку. Також доведено, що спіронолактон пригнічує функцію фібробластів, попереджуючи синтез ними колагену і зменшує фіброз міокарда у пацієнтів із СН [8].

Карведілол теж покращує функцію міокарда і зменшує ступінь його ремоделювання, впливаючи на попередження гібернації та виникнення апоптозу кардіоміоцитів [9]. Під впливом карведілолу в результаті зменшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) зберігається енерговитратний потенціал міокарда, збільшується період діастолічного наповнення лівого шлуночка, покращується функціональний стан кардіоміоцитів і скоротливість міокарда [10]. Зменшення потреби міокарда в кисні та подовження діастолі дозволяє перерозподілити кровотік до ендокарду і тих сегментів міокарда, котрі найбільше цього потребують. Таким чином, карведілол попереджує ішемію та гіперперфузію міокарда і запобігає гібернації, оглушеності та апоптозу кардіоміоцитів. Антиоксидантний ефект карведілолу полягає у його кардіопротекторній дії на ішемізований міокард, що теж запобігає гібернації і апоптозу кардіоміоцитів та сприяє збільшенню ФВЛШ [11]. Результати дослідження показали, що у пацієнтів, які приймали карведілол, ФВ лівого шлуночка зростала більше, ніж при застосуванні кардіоселективних бета-блокаторів. Карведілол володіє цілим рядом особливостей, що не характерні для інших бета-блокаторів [12]. Він попереджує та зменшує ступінь ремоделювання міокарда у результаті васкуло- і кардіопротекторного ефекту та антиоксидантного захисту [13].

Мета роботи – дослідити особливості ремоделювання міокарда під впливом АГ та з'ясувати ефективність гіпотензивних засобів на зворотність цього процесу і перебіг стабільної стенокардії, фібриляції передсердь і СН.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 50 пацієнтів із АГ у віці 39–76 років (середній вік 62 роки), серед яких було 36 чоловіків і 14 жінок. Тривалість АГ становила 14 ± 8 років. У 30 з них була персистуюча або постійна форма фібриляції передсердь, а у 20 – стабільна стенокардія, переважно на фоні післяінфарктного (n=18) кардіосклерозу (табл. 1). Половина з усіх пацієнтів мала ЕКГ та ЕхоКГ-ознаки гіпертензивного серця.

Усім пацієнтам проводили загально-клінічне обстеження, визначали біохімічні показники, ліпідний спектр крові, коагулограму, а також міжнародний нормалізований індекс. Обстеження

Таблиця 1. Клінічна характеристика пацієнтів

	Артеріальна гіпертензія+фібриляція передсердь (n=30)		Артеріальна гіпертензія+ішемічна хвороба серця (n=20)	
Чоловіки	17	57%	15	75%
Жінки	13	43%	5	25%
Тютюнопаління	9	30%	10	50%
Шкідливі умови праці	3	10%	8	40%
Середня тривалість АГ	7 ± 3		7 ± 2	
Післяінфарктний кардіосклероз	3	10%	15	75%

Таблиця 2. Класифікація гіпертензивного серця

Показники ураження серця		
Лівий шлуночок	Ішемія	Фібриляція передсердь
0. Нормальний 1. Гіпертрофія лівого шлуночка 2. Діастолічна дисфункція 3. Систолична дисфункція	0. Немає клінічної маніфестації 1. Стенокардія/ішемія на рівні розладів мікроциркуляції 2. Стенокардія/ішемія на рівні розладів макроциркуляції 3. Інфаркт міокарда	0. Відсутня 1. Пароксизмальна/персистуюча 2. Постійна форма 3. Тромбоемболічні ускладнення

Таблиця 3. Вплив лікування на клінічні показники у хворих з артеріальною гіпертензією у поєднанні з фібриляцією передсердь чи ішемічною хворобою серця

Клінічні показники	Артеріальна гіпертензія+фібриляція передсердь		Артеріальна гіпертензія+ішемічна хвороба серця	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Біль/дискомфорт за грудиною	15%	10%	80%	60%
ЧСС	100±6,4	80±2	78±5,4	70±3
Систоличний АТ	180	139	160	130
Діастолічний АТ	99	89	95	80
СН NYHA I	0	9	0	5
II	15	14	9	9
III	15	7	11	6

проводили на початку спостереження і через кожні 2 місяці лікування протягом року. Параметри ЛШ та ФВЛШ визначали на основі результатів ЕхоКГ-дослідження. Середня тривалість спостереження за пацієнтами становила 12 місяців.

Всі пацієнти отримували периндоприл або раміприл у дозі 10 мг щоденно зранку та кардіостад (карведілол фірми STADA), (титрований до максимально переносимої дози в залежності від показників АТ та ЧСС, але не менше ніж 6,25 мг двічі на добу на фоні ацетилсаліцилової кислоти, нітратів, аторвастатину, індапаміду, дігосину). За наявності ознак хронічної або гострої СН пацієнтам додатково призначали спіронолактон 50 мг 1 раз на день у поєднанні з фуросемідом 40 мг. Первинна кінцева точка дослідження полягала у зменшенні нападів стенокардії, тахікардії і NYHA класу СН та зворотність ознак ремодельованого міокарда у пацієнтів із АГ під впливом комплексної медикаментозної терапії з використанням вказаних кардіопротекторів.

Для детальнішого визначення ступеня ремодельовання міокарда, усі пацієнти були розподілені на 3 групи (табл. 2), відповідно до класифікації гіпертензивного серця, розробленої робочою групою Іспанії, що займається проблемою гіпертензії, за підтримки Європейського товариства кардіологів [14].

У всіх обстежених пацієнтів після проведеної терапії спостерігалось покращення самопочуття, зменшення задишки та набряків на нижніх кінцівках, відчуття дискомфорту за грудиною чи за грудинного болю і серцебиття.

Через 12 місяців лікування показники АТ знизилися нижче 139/89 мм рт. ст. у 90% пацієнтів, що вказує на АГ як найбільш легко модифікований фактор ризику ІХС (табл. 3).

Під кінець спостереження виявлено зменшення розмірів ЛП і зросла ФВЛШ у групі пацієнтів із ФП в середньому на 6% (табл. 4).

Таблиця 4. ЕхоКГ-показники лівих камер серця під впливом лікування

Показники ЕхоКГ	Артеріальна гіпертензія+фібриляція передсердь		Артеріальна гіпертензія+ішемічна хвороба серця	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Розміри лівого передсердя	5,37±0,13	4,9±0,11	4,1±0,08	3,8±0,06
Фракція викиду лівого шлуночка (%)	45±2,52	54±3,12	45±2,81	48±4,32

Таблиця 5. Рівень загального холестерину і тригліцеридів у хворих на артеріальну гіпертензію

Показники	Артеріальна гіпертензія+фібриляція передсердь		Артеріальна гіпертензія+ішемічна хвороба серця	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ЗХС, ммоль/л	5,0±1,4	4,5±0,9	6,0±1,5	5,0±0,7
Тригліцериди, ммоль/л	1,5±0,3	1,4±5	2,1±0,3	1,8±0,6

Як було зазначено у переглянутих Європейських рекомендаціях із артеріальної гіпертензії [16], наявність електро- та ехокардіографічних ознак ремодельованого міокарда значно збільшує серцево-судинний ризик. Визначення ознак структурного ураження міокарда у пацієнтів із АГ надає цінну інформацію про те, наскільки є правильним вибір стратегії лікування, а також свідчить про зменшення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.

Особливої уваги заслуговують деякі показники ліпідного спектру крові в обох досліджених групах. Так у групі пацієнтів із АГ і ФП, а також при поєднанні АГ з ІХС середні показники загального холестерину та тригліцеридів перед лікуванням були в межах норми з тенденцією до зниження після 12-ти місяців лікування. Це дає підстави стверджувати, що АГ є незалежним фактором ризику розвитку ІХС.

Висновки

1. Артеріальна гіпертензія є незалежним і легко модифікованим фактором ризику розвитку ІХС, гіпертензивного серця, ФП і СН.
2. Тривалість погано коригованої АГ понад 14±8 років призводить до розвитку гострих та хронічних форм ІХС (за відсутності дисліпідемії), ГС та ФП.
3. Призначення гіпотензивних медикаментів із кардіопротекторним ефектом (периндоприл/раміприл, карведілол та спіронолактон) пацієнтам із АГ, ускладненою ФП і СН, суттєво покращує якість життя пацієнтів, зменшує функціональний клас серцевої недостатності (за NYHA), тахікардії та розмірів лівого передсердя і сприяє зростанню ФВ лівого шлуночка.

Література

1. A translational approach to hypertensive heart disease / J. Diez, E. D. Frohlich // Hypertension – 2010. – Vol. 55. – P. 1–8.
2. Свіщенко Е.П. Артеріальна гіпертензія: практическое руководство / Е. П. Свіщенко, В. Н. Коваленко. – Киев: Морион, 2001.

3. Сіренко Ю. М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія / Ю. М. Сіренко. – Київ, 2010. – 196 – 218 с.
4. Cardiovascular remodeling and hypertension: its effects and clinical value. E. A. Rosei, Available at : www.escardio.org. Accessed: 16 July 2009.
5. Dart A. M. Pulse pressure – a review of mechanisms and clinical relevance / A. M. Dart, B. A. Kingwell // *J Am Col Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 975–984.
6. Ferrari R. Perindopril a major contribution to the prevention and treatment of cardiovascular disease / R. Ferrari, K. Fox, – France : Wolters Kluwer Health, 2008. – P. 75.
7. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in patients with left ventricular dysfunction after MI / B. Pitt, W. Remme, F. Zannad et al. // *NEJM* – 2003. – Vol. 348, № 14. – P. 1309–21.
8. Limitation of Excessive Extracellular Matrix Turnover May Contribute to Survival Benefit of Spironolactone Therapy in Patients With Congestive Heart Failure / Zannad F, Alla F, Dousset B, et al. // *Circulation* – 2000. – Vol. 102, – P. 2700–2706.
9. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomized controlled trial / Cleland JGF, Pennel DJ, Roy SG, et al. // *The Lancet* – 2003. – Vol. 362, № 9377. – P. 14–21.
10. Beta-blocking agents in heart failure: should they be used and how? / J. F. Cleland, M. Bristow, E. Erdmann et al. // *Eur. Heart. J.* – 1996. – Vol. 17. – P. 1629–39.
11. Feuerstein G. Z. Carvedilol, a novel multiple action antihypertensive agent with antioxidant activity and the potential for myocardial and vascular protection / G. Z. Feuerstein, R. J. Ruffolo // *Eur Heart J.* – 1995. – Vol. 16, (suppl F). – P. 38–42.
12. Packer M. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of meta analysis / M. Packer G. V. Antonopoulos, J. A. Beriin // *Am. Heart J.* – 2001. – Vol. 141. – P. 899–907.
13. Myocardial cell death and apoptosis in hibernating myocardium / C. Chen, L. Ma, D. R. Linfert et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 30. – P. 1407–12.
14. Alegria E, Hypertensive heart disease: A proposed clinical classification / E. Alegria, J.R. Gonzalez-Juanatey, I. Gonzalez-Maqueda // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2006. – Vol. 59. – P. 398–9.
15. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography / N. B. Schiller, P. M. Shah, M. Crawford et al. // *J. Am. Soc. Ecocardiogr.* – 1989. – Vol. 2. – P. 358–367.
16. Reappraisal of European Guidelines on hypertension management : a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Rosei et al. // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27. – P. 2121–58.