

Дегенеративний кальциноз аортального клапана та артеріальна гіпертензія: місце інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту

В.А. СКИБЧИК, д. мед. н., професор; Ю.П. МЕЛЕНЬ

/Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького/

Резюме

Дегенеративний кальциноз аортального клапана и артериальная гипертензия: место ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

В.А. Скибчик, Ю.П. Мелень

Дегенеративный кальциноз аортального клапана (ДКАК) является пороком, наиболее часто выявляемым в Европе и Северной Америке. Не менее чем у трети пациентов он сочетается с артериальной гипертензией (АГ). Контроль артериального давления у таких больных позволяет предотвратить развитие сердечной недостаточности, приступы стенокардии, синкопальные состояния и существенно отдалит время оперативного вмешательства. Хотя ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента хорошо переносятся пациентами с ДКАК и АГ, выраженного положительного прогностического эффекта от их использования можно ожидать лишь у больных с легкой и умеренной степенью стеноза аортального клапана.

Ключевые слова: дегенеративный кальциноз аортального клапана, артериальная гипертензия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Summary

Calcific Aortic Valve Degeneration and Arterial Hypertension: the Role of Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors

V.A. Skybchyk, Yu.P. Melen

Degenerative aortic valve stenosis (DAVS) is a acquired defect that is often found in Europe and North America. In one third of patients it is combined with arterial hypertension (AH). Control of blood pressure in such patients to prevent development of heart failure, angina attacks, synkopes and significantly prolongs time of surgical intervention. Although inhibitors angiotensin-converting enzyme are well tolerated by patients in DAVS and AH, however significant effect on their use can be expected only in patients with mild and moderate aortic stenosis.

Key words: degenerative aortic valve stenosis, arterial hypertension, inhibitors angiotensin-converting enzyme

З часу описання Менкебергом в 1904 році аортального стенозу (АС) дегенеративного походження відбулося різке збільшення випадків діагностування цієї патології. АС почали розглядати як важливу соціально-економічну проблему, оскільки ця клапанна вада найчастіше виявляється в Європі та Північній Америці [8], а її поширеність підвищується внаслідок загального збільшення віку популяції. Сьогодні АС є третім за численністю в розвинених країнах захворюванням серця після артеріальної гіпертензії (АГ) та ішемічної хвороби серця (ІХС). Частота виявлення АС серед осіб у віці 65 років становить близько 25%, а після 75 років збільшується до 48%, хоча серед осіб у віці до 65 років вона становить лише 4-5% [4]. Найчастішою причиною АС серед дорослих пацієнтів розглядається кальцинування нормального тристулкового клапана або природженого двостулкового аортального клапана (АК).

Великі популяційні дослідження показали, що наявність дегенеративного кальцинозу аортального клапана (ДКАК) негативно впливає на прогноз у даній категорії пацієнтів, оскільки він асоційований зі збільшенням ризику розвитку серцево-судинної захворюваності та летальності на 50% [25]. Прогресування і розвиток тяжкого стенозу може бути більш стрімким, ніж припускали раніше. Проте це лише частково пояснює високу смертність, адже понад 50% летальних випадків не пов'язані з ураженням серця.

Механізм цього взаємозв'язку неясний і, найімовірніше, пов'язаний з атеросклерозом серцево-судинної системи (ССС), ендотеліальною дисфункцією або іншими, ще невідомими факторами. Дані про середнє виживання таких хворих за відсутності у них симптомів протягом двох років різні – від 20 до 50% і більше [25]. Внаслідок цього останнім часом ДКАК став найбільш частим показанням до хірургічного втручання на клапанному апараті серця, що пояснює інтерес до пошуку медикаментозних засобів, які б могли вплинути на розвиток і прогресування ДКАК.

Поєднання дегенеративного кальцинозу аортального клапана та артеріальної гіпертензії: вплив на клінічний перебіг та прогноз

Серед осіб похилого та старечого віку виявляють значну кількість пацієнтів з АГ, що призводить до поєднання з ДКАК у вказаній популяції. Зокрема, АГ зустрічається в одній третині пацієнтів з ДКАК [1]. Причинно-наслідковий зв'язок між цими двома станами неясний [21]. У одній частині пацієнтів АГ може бути початковою, що розглядається як самостійний фактор ризику розвитку ДКАК, особливо у літніх пацієнтів [14, 24]. В. Stewart і співавтори

(1997) провели проспективне дослідження 5621 пацієнта, в ході якого вивчали вплив віку, статі, паління, наявності гіперліпідемії, АГ та ожиріння на розвиток ДКАК. Було показано, що АГ як важливий чинник ризику розвитку ДКАК йде за значимістю відразу після літнього віку, чоловічої статі і паління [24]. У другій частині пацієнтів розвиток АГ може бути викликаний вже наявним ураженням АК і має компенсаторний характер, знижуючи трансортальний градієнт тиску на клапані [9].

Клінічні прояви АГ у пацієнтів з ДКАК можуть бути викликані ригідністю артерій, периферичним аортальним опором, раннім віддзеркаленням пульсових хвиль і постстенотичною дилатацією аорти [22]. Відповідно АГ може змінити фізикальні дані при ДКАК, особливо у літніх пацієнтів, у яких спостерігається збільшена ригідність центральних артерій, підвищений опір аорти і є рання поява хвиль віддзеркалення, що призводить до підвищення центрального аортального тиску.

При поєднанні цих патологічних станів АГ може чинити значний вплив на клінічну картину і оцінку тяжкості ДКАК, причому в даному випадку стеноз АК може перешкоджати лікуванню АГ. Таким чином, одне захворювання може маскувати перебіг іншого. За літературними даними нерозпізнання аортальних вад серця становить 72,3%, що зумовлено, по-перше, недостатньою оцінкою поширеності цієї вади в популяції, по-друге – великою кількістю асоційованих клінічних станів: АГ (89,7%), хронічними формами ІХС (80,7%), порушеннями ритму і провідності (49,4%), перенесеними гострими порушеннями мозкового кровообігу в анамнезі (12,9%) [24].

Роль АГ полягає в зміні динаміки потоку крові, що спричиняє ураження АК в ділянці, яка є найбільш чутливою до тиску. Дефект ендотелію в цьому місці є основною точкою прикладання, де відбувається ініціація оксидантного стресу і запальних процесів, що в кінцевому результаті спричиняє прогресування ДКАК [10]. Збільшення артеріального тиску (АТ) призводить до росту периферичного опору і зниження судинного комплаєнсу [22]. Згідно з цим існує ймовірність, що АГ може впливати на час виникнення і тяжкість симптомів ДКАК. Прогностичне значення АГ при ДКАК достовірно не з'ясоване. Є непрямі дані про те, що АГ наближає клінічну маніфестацію ДКАК, відповідно – і необхідність хірургічної корекції клапанної вади серця. За результатами дослідження М. Gaudino та співавторів (2004) стало очевидним, що АГ чинить негативний вплив на зменшення індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММ ЛШ) у пацієнтів після протезування аортального клапана. У гіпертоніків з ДКАК в перші 6 місяців після операції відзначалося незначне зменшення ІММ ЛШ, значення якого згодом поверталось до початкового (або навіть збільшувалося) [7]. Тобто, наявність АГ змінює перебіг ДКАК і впливає на прогноз у даній категорії пацієнтів.

В іншому дослідженні F. Antonini-Canterin та співавторів (2003) продемонстрували на 193 пацієнтах з ДКАК, що наявність АГ не впливає на тип і вираженість ремоделювання і гіпертрофії ЛШ. При цьому відмічено, що у пацієнтів з поєднанням цих двох станів симптоми ДКАК розвиваються на більш ранній стадії захворювання, оскільки у них трансортальний градієнт тиску виявився достовірно нижчим, а площа стенозованого клапана – більшою, ніж у хворих з ДКАК і нормальними цифрами АТ [1]. Це пояснюється тим, що при поєднанні ДКАК з АГ навантаження на ЛШ і ризик розвитку його

гіпертрофії різко зростають. Прогресування гіпертрофії ЛШ може призвести до його дисфункції і розвитку серцевої недостатності, виникнення стенокардії, синкопальних станів, що наблизить необхідність оперативного лікування. У цьому ж дослідженні було показано, що АГ призводила до більш ранньої маніфестації клінічних проявів ДКАК. Зроблено висновок, що наявність симптомів АГ у пацієнтів з ДКАК є предиктором поганого прогнозу у даній категорії пацієнтів. Так, ще в одному дослідженні, проведеному К. Linhartova та співавторами (2007), було виявлено більш високу частоту розвитку ІХС у пацієнтів з АС та АГ, ніж у нормотензивних осіб (57% проти 33%, $p < 0,001$) [15]. Отримані в дослідженні дані є важливими в розумінні негативного прогнозу при цій поєднаній патології.

Проте існує і протилежна думка. Зокрема, в дослідженні, проведеному J. Vermejo та співавторами (2005) на групі з 300 пацієнтів з ДКАК, було продемонстровано, що параметри роботи ЛШ мають більшу прогностичну цінність, ніж градієнт тиску на АК і його площа [2]. Таким чином, при однаковій площі отвору і трансортальному градієнту тиску на АК у пацієнтів з показниками систолічного АТ < 120 мм рт.ст. клінічна симптоматика розвивається швидше [3]. Отже, надмірне зниження АТ також може призвести до небажаних наслідків.

Доведено, що наявність ознак гіпертрофії ЛШ на ЕКГ пов'язана з підвищеним кардіоваскулярним ризиком. Зрозуміло, що обидва представлені захворювання викликають гіпертрофію міокарда ЛШ, що само по собі є чинником поганого прогнозу. Збільшення відносної товщини стінки ЛШ поєднується з підвищенням фракції викиду (ФВ), зниженням числа шлуночкових порушень ритму і перенесеним інфарктом міокарда, зменшенням розмірів порожнин лівих відділів серця. Це вказує на адаптивний характер концентричного ремоделювання у подібних пацієнтів, що має місце як у випадку ДКАК, так і при АГ [18].

При поєднанні ДКАК і АГ лівий шлуночок ушкоджується двома шляхами: клапанним (ДКАК) і васкулярним (АГ). У кількох дослідженнях було виявлено, що не існує значної різниці в ремоделюванні ЛШ у нормотензивних пацієнтів і у хворих з підвищеним тиском з ДКАК. Механічна обструкція аортального клапана відіграє більш значущу роль у розвитку ремоделювання і гіпертрофії ЛШ, ніж АГ. Водночас, деякі дослідники виключили вплив АГ на діастолу і систолу ЛШ у пацієнтів з ДКАК [16].

Визначення середнього градієнта тиску і площі АК використовується в якості основних показників оцінки ступеня тяжкості ДКАК. Підвищення АТ може зумовити збільшення периферичного судинного опору і зменшення судинної податливості. Відповідно, це дозволяє уповільнити швидкість трансортального потоку, що може знизити ефективність оцінки тяжкості ДКАК. Зокрема, W. Laskey та співавторів (1995) встановили, що збільшення периферичного судинного опору призводить до зниження градієнта тиску і тяжкості ДКАК [13]. Тому необхідний ретельний аналіз даних ЕХО-КГ, а можливо і додаткові інструментальні методи обстеження (комп'ютерна томографія серця, магнітно-резонансна томографія серця) при поєднанні вищеприказаних станів з метою точної оцінки тяжкості ДКАК.

L. Kadem та співавторів (2005) продемонстрували, що при ДКАК збільшення системного АТ є наслідком зниження градієнта тиску і збільшення площі аортального отвору, що залишається не до кінця

з'ясованим феноменом [12]. Можливо, розширення аорти викликається зростанням тиску, що і призводить до збільшення площі отвору аорти при ДКАК. З іншого боку, дослідники показали, що площа аортального отвору зменшувалася при незміненому середньому градієнті тиску на АК. Зміни рівня АТ корелювали з площею аортального отвору. Хоча єдиним предиктором зменшення площі аортального отвору була зміна серцевого викиду [12].

Ефективність інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту у лікуванні дегенеративного кальцинозу аортального клапана та артеріальної гіпертензії

При поєднаному перебігу ДКАК і АГ існують певні труднощі в застосуванні гіпотензивних препаратів, що, поза сумнівом, вимагає ретельнішого контролю рівня АТ у даної категорії пацієнтів. Протягом багатьох років препарати групи інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) вважалися протипоказаними у пацієнтів із ДКАК. Останніми роками в літературі з'явилися дані про можливу безпечність застосування цієї групи препаратів при ДКАК у поєднанні з АГ, оскільки прийом іАПФ знижує прогресування систолічної дисфункції, зменшує аритмічні прояви [23], гіпертрофію міокарда ЛШ [5, 11], а також покращує діастолічну функцію ЛШ [6, 23]. Крім того, лікування іАПФ може гальмувати процес кальцифікації клапанних структур серця [19]. Проте застосування іАПФ обмежене насамперед тим, що може негативно впливати на адекватне збільшення серцевого викиду і спричиняти значне падіння коронарної і церебральної перфузії з розвитком стенокардії, церебрального інсульту і раптової смерті. Це вимагає частого Ехо-КГ контролю з виміром трансортального градієнта тиску у пацієнтів, які отримують іАПФ.

С. Martinez-Sanchez та співавтори у 1996 р. вперше проаналізували ефект застосування каптоприлу у 22 пацієнтів з тяжким АС. За допомогою катетеризації правих відділів серця вони виявили, що застосування іАПФ зумовило зниження системного судинного опору і збільшення серцевого викиду [17]. Все це послужило причиною для проведення подальших досліджень ефективності іАПФ. Так, при лікуванні АГ у пацієнтів з ДКАК у 2005 р. К. O'Brien та співавтори встановили, що АПФ і ангіотензин II були знайдені в стулках АК у пацієнтів з ДКАК. Водночас, вони відсутні у хворих з незмінним АК. Була висунута гіпотеза про роль ренін-ангіотензинової системи у розвитку і прогресуванні ДКАК [19, 20]. Відповідно до цього передбачалося, що застосування іАПФ може сповільнити прогресування ДКАК. З метою підтвердити цю ідею К. O'Brien та співавтори (2005) провели дослідження, в якому виявили, що лікування іАПФ (раміприл) при легкому та помірному стенозі АК (систолічна швидкість на АК 2,5–4,0 м/с) у 71% із 123 пацієнтів зумовило припинення кальцифікації АК. Останню оцінювали за допомогою комп'ютерної томографії [20]. В іншому дослідженні J. Jimenez-Sandil та співавтори (2005) також підтвердили переваги застосування іАПФ у пацієнтів з АГ і ДКАК. У дослідженні було включено 20 пацієнтів, у яких терапія іАПФ спричинила зниження систолічного АТ до 140 мм рт.ст. з незмінними значеннями діастолічного АТ 80 мм рт.ст. і збільшення швидкості потоку через АК [11].

В дослідженні SCOPE-AS (2004) артеріальна гіпотензія протягом 48 годин від початку прийому першої дози іАПФ (еналаприлу) розвинулась у 3 із 34 пацієнтів, при цьому всі вони мали застійну серцеву недостатність ІV ФК, фракцію викиду менше 40% і початково низький рівень систолічного АТ (менше 100 мм рт.ст.). Тому в даної категорії пацієнтів потрібна особлива пересторога щодо застосування іАПФ і контролю показників АТ [5].

Отже, представлені дослідження продемонстрували позитивний ефект терапії з використанням іАПФ у даної категорії пацієнтів. Проте невелика кількість включених пацієнтів не дозволяє зі впевненістю стверджувати необхідність використовувати у всіх пацієнтів іАПФ. Ця проблема потребує проведення подальших багатоцентрових рандомізованих досліджень.

Висновки

1. У пацієнтів похилого та старечого віку часто зустрічається поєднання ДКАК і АГ, хоча причинно-наслідковий зв'язок між цими двома станами залишається не повністю з'ясованим. АГ прищвидшує клінічну маніфестацію аортального стенозу та в подальшому збільшує необхідність хірургічної корекції.
3. Контроль АТ у даної категорії пацієнтів запобігає розвитку серцевої недостатності, нападів стенокардії, синкопальних станів та віддаляє терміни оперативного втручання. Проте надмірне зниження АТ (САТ <120 мм рт.ст), навпаки, може призвести до небажаних наслідків та погіршення прогнозу у пацієнтів з ДКАК.
4. Інгібітори АПФ добре переносяться пацієнтами з ДКАК та АГ і сприяють поліпшенню гемодинаміки через дегенеративно змінений АК. Суттєвого ефекту від використання іАПФ можна очікувати насамперед у пацієнтів з легким та помірним ступенем стенозу АК та у хворих на АГ та ДКАК, які не дають згоду на хірургічну корекцію вади.

Перелік літератури знаходиться в редакції