

Рис. 1. Первичные конечные точки исследования HOPE.

недостаточности – на 23% ($p=0,01$), новых случаев сахарного диабета – на 34% ($p=0,01$) по сравнению с плацебо. Результаты исследования HOPE имеют большое значение для мировой кардиологии, поскольку в нем впервые установлена способность ингибитора АПФ рамиприла предупреждать важнейшие сердечно-сосудистые

пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, улучшает функцию эндотелия, уменьшает проявления гипертрофии ЛЖ и фибринолиз. В исследовании REIN (Ramipril Efficacy In Nephropathy) у пациентов с тяжелой протеинурией в группе рамиприла прогрессирование снижения скорости клубочковой фильтрации было достоверно ниже по сравнению с группой плацебо (0,53 против 0,88 мл/мин/мес соответственно, $p=0,03$). В группе приема рамиприла также в два раза снижался риск достижения терминальной стадии ХБП по сравнению с плацебо. Уровень протеинурии достоверно снижался уже через месяц приема рамиприла и далее поддерживался на достигнутом уровне в течение всего периода исследования, чего не отмечалось в группе плацебо ($p<0,001$) (рис 2). Эти результаты затем были подтверждены в исследовании ONTARGET.

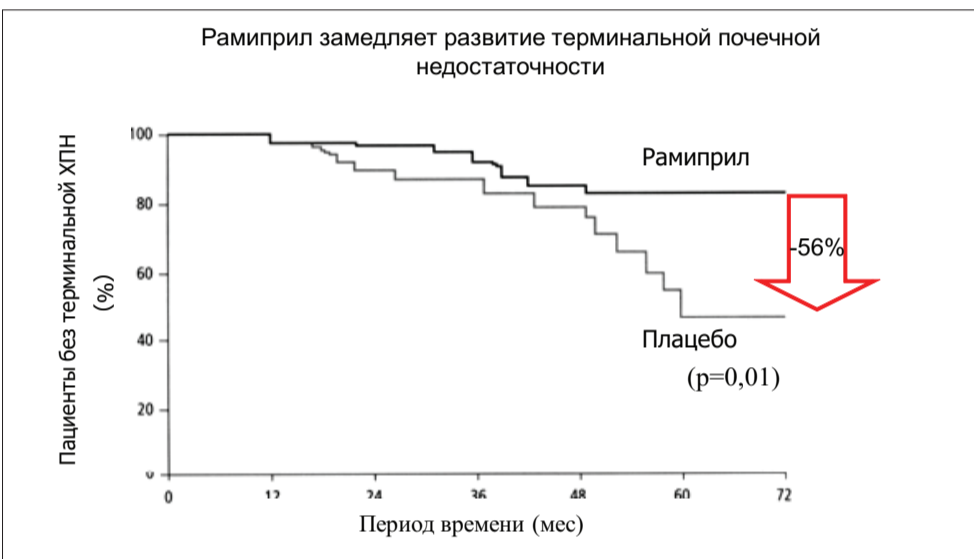


Рис. 2. Эффективность рамиприла у пациентов с нефропатией по результатам REIN



Рис. 3. Рамиприл эффективен практически на всех этапах сердечно-сосудистого континуума

осложнения у пациентов с высоким риском, еще не имеющих систолической дисфункции ЛЖ и признаков сердечной недостаточности. По оценке известного кардиолога, координатора проекта HOPE и многих других международных клинических исследований, профессора Salim Yusuf, если бы рамиприл широко применялся в популяции пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, это способствовало бы предотвращению более миллиона смертей, инфарктов и инсультов ежегодно.

Ингибитор АПФ рамиприл эффективно предотвращает сердечно-сосудистые события, возникающие вследствие ишемии миокарда и атеросклероза, оказывая при этом прямой эффект на миокард и сосуды: предотвращает вазоконстрикцию,

Таким образом, рамиприл эффективно влияет практически на все звенья сердечно-сосудистого континуума, в структуру которого входят такие факторы риска, как АГ, сахарный диабет, инсулинорезистентность, ИБС, коронарный тромбоз, ИМ, ремоделирование и дилатация ЛЖ, систолическая сердечная недостаточность (рис. 3).

Учитывая данные исследования HOPE и других испытаний, рамиприл до настоящего времени остается эталонным ингибитором АПФ и является препаратом выбора у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

Подготовила Татьяна Спринян



В.И. Целуйко, д.м.н., профессор, О.О. Білостоцька, кафедра кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти

Раптовая смерть при гипертрофической кардиомиопатии

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – генетически детерминированное заболевание миокарда, что характеризуется комплексом специфических морфофункциональных изменений и неухлыбно прогрессирующим перебором с высоким риском развития тяжелых жизнеопасных аритмий и раптовой смерти. Для ГКМП характерна массивная (более 1,5 мм) гипертрофия миокарда левого и/или у некоторых случаях правого предсердия, чаще асимметричного характера за счет утолщения межпредсердной перегородки с частым развитием обструкции выходного тракта левого предсердия (ЛШ). Заболевания также характеризуется нормальными или уменьшенными размерами полости ЛШ и нарушением диастолической функции миокарда [1].

Одним из частых и наиболее опасных осложнений ГКМП является раптовая сердечная смерть. Она возникает чаще у молодых больных на ГКМП, а также может быть первым и единственным проявлением заболевания. Риск развития раптовой смерти в течение года в взрослых составляет 2-3%, у детей – до 6%, у лиц с анамнезом заболевания более 10 лет – 20%.

Данные последних лет показали, что среди молодых больных наибольшая частота раптовых смертей приходится на возраст от 8 до 16 лет (у девочек – 10-11, у мальчиков – 15 лет) по сравнению с возрастом от 17 до 30 лет. Эти данные свидетельствуют о том, что скрининг детей в семьях с семейной формой ГКМП необходимо начинать с раннего возраста. Авторы также высказывают мнение, что пик раптовой смерти в этот период развития ребенка коррелирует с началом продукции надпочечниками андрогенов. Таким образом, повышенный уровень андрогенов может быть фактором риска раптовой сердечной смерти у детей [2].

Причиной возникновения раптовой сердечной смерти у больных на ГКМП чаще всего является фибрилляция предсердий, которая развивается в результате предсердных тахикардий или фибрилляции предсердий.

Разнообразные нарушения ритма возникают на фоне первичной электрической нестабильности миокарда, субстратом для которой является неоднородная структура миокарда у больных на ГКМП – наявність гіпертрофії, дезорганізації м'язових волокон, полів фіброзу, а також ішемії міокарда, які створюють умови для виникнення кіл re-entry [3]. Також аритмії можуть розвиватися за механізмом постдеполяризації унаслідок патології іонних каналів кардіоміоцитів (особливо кальцієвих) [4]. Цей комплексний аритмогенний субстрат модулюється неадекватною реакцією автономної нервової системи, міокардіальною ішемією та наявністю обструкції вихідного тракту ЛШ [5, 6]. Раніше вважали, що більшість епізодів зупинки серця внаслідок фибрилляції шлуночків викликані короткими пробіжками шлуночкової тахікардії або фибрилляції передсердь, але дані, отримані з імплантованих кардіовертерів-дефібриляторів,



В.И. Целуйко

О.О. Білостоцька

показали, що фибрилляція шлуночків часто починається одразу після синусового ритму, що свідчить про підвищення чутливості міокарда при ГКМП [7].

ГКМП – одна з найчастіших причин раптових серцевих смертей у молодих осіб, а також спортсменів, які беруть участь у змаганнях.

У молодих хворих на ГКМП раптова смерть може статися під час або безпосередньо після напружених фізичних вправ. Проте більшість із цих випадків трапляється під час нескладних фізичних вправ або малорухомої активності [1, 8].

Сучасна стратегія ведення хворих на ГКМП припускає виділення групи високого ризику виникнення раптових смертей для пильного спостереження за ними й імплантації їм кардіовертера-дефібрилятора для первинної профілактики раптових смертей. Відповідно до рекомендацій ACC/ESC 2003 року з ведення хворих на ГКМП фактори ризику раптових смертей діляться на великі й малі.

До великих факторів ризику відносять:

- зупинку серця в анамнезі;
- спонтанну стійку шлуночкову тахікардію;
- сімейний анамнез ранньої раптових смертей;
- синкопальні стани неясної етіології;
- товщину стінки ЛШ ≥ 30 мм;
- гіпотензію під час фізичного навантаження;
- нестійку шлуночкову тахікардію за даними Холтеровського моніторингу ЕКГ.

Можливі фактори ризику раптових смертей:

- фибрилляція передсердь;
- ішемія міокарда;
- обструкція вихідного тракту ЛШ;
- зловідомі мутації генів, відповідальних за виникнення ГКМП;
- інтенсивне фізичне навантаження (участь у змаганнях).

Встановлення хоча б одного великого фактора ризику раптових смертей може бути показанням для імплантації кардіовертера-дефібрилятора [1, 9].

Продовження на стор. 8.

В.Й. Целуйко, д.м.н., професор, О.О. Білостоцька, кафедра кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти

Раптова смерть при гіпертрофічній кардіоміопатії

Продовження. Початок на стор. 7.

Хворі на ГКМП (особливо віком до 60 років) щороку мають проходити медичне обстеження з метою виявлення факторів ризику раптової смерті та погіршення перебігу захворювання. Необхідно проводити загальний огляд та інструментальне обстеження таких пацієнтів (УЗД серця з визначенням товщини міокарда ЛШ, розмірів порожнин лівого передсердя та шлуночка, наявності обструкції вихідного тракту ЛШ), а також оцінку діастолічної функції міокарда. До обстеження потрібно включити 24-годинний моніторинг ЕКГ за методом Холтера для виявлення епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії. Треба також оцінити відповідь артеріального тиску на навантаження за допомогою тредміл-тесту або велоергометрії [1].

Такі великі фактори ризику, як зупинка серця в анамнезі й спонтанна стійка шлуночкова тахікардія, не викликають сумнівів щодо необхідності встановлення таким хворим кардіовертера-дефібрилятора, але деякі з факторів ризику потребують роз'яснення, наприклад сімейний анамнез раптової серцевої смерті у близьких родичів у віці до 50 років. Щоб установити факт раптової серцевої смерті, треба бути впевненим, що вона розвилася протягом години з моменту появи симптомів, і мати висновки судово-медичної експертизи. Найчастіше ці дані отримують під час бесіди з хворим, який не може дати повної достовірної інформації з цього приводу. Таким чином, отримані дані можуть бути неточними і не можуть однозначно впливати на рішення лікаря про встановлення кардіовертера-дефібрилятора. У розвитку синкопальних станів неясної етіології можуть брати участь багато механізмів: виражена обструкція вихідного тракту ЛШ, пароксизмальні тахіаритмії, периферична вазодилатація, викликана аномальним судинним рефлексом. Розпізнати механізм синкопальних станів допомагають обставини, за яких вони з'являються. Синкопе, які повторюються під час фізичного навантаження та при швидкому переході у вертикальне положення, найчастіше пов'язані з обструкцією вихідного тракту. Синкопе при невеликому навантаженні та в спокої можуть бути наслідком тахіаритмії [5].

Під час проведення ехокардіографічного дослідження можна виявити декілька факторів ризику раптової серцевої смерті. Проведені дослідження показали, що збільшення максимальної товщини міокарда до 30 мм і більше є одним із значних предикторів раптової смерті, його вплив збільшується, якщо пацієнт молодий [10-12]. У декількох дослідженнях обструкція вихідного тракту ЛШ визначалася як фактор ризику раптової смерті [6, 13].

У хворих на ГКМП слід проводити Холтеровський добовий моніторинг ЕКГ. За даними досліджень, виявлення епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії є суворим предиктором раптової серцевої смерті, причому ризик зростає в 4 рази, якщо пацієнт віком до 30 років [14, 15].

Виділення факторів ризику раптової серцевої смерті при ГКМП базується на даних, отриманих з невеликої кількості

популяційних досліджень. Тому проблема пошуку й ідентифікації предикторів раптової смерті у хворих на ГКМП й досі залишається актуальною. Можливо, для розв'язання цієї проблеми необхідне проведення міжнародних рандомізованих досліджень на великій популяції хворих на ГКМП.

У власному дослідженні ми спробували визначити питому вагу хворих на ГКМП серед раптово померлих у Харківській області у 2007 році й вивчити морфологічні особливості сердець хворих на ГКМП залежно від статі й віку.

Для вирішення поставлених завдань ми проаналізували 5211 протоколів померлих, яким провели судово-медичну експертизу у 2007 році в Харківській області. Серед них у 1636 випадках (31,4%) причиною смерті була визнана патологія серця. Беручи до уваги положення про направлення на аутопсію до бюро судово-медичної експертизи, можна з високою вірогідністю стверджувати, що в цьому випадку мова йде про раптову серцеву смерть.

Серед раптово померлих ми виділили і ретельно проаналізували серця хворих, яким посмертно встановили діагноз ГКМП. Усього виявлено 67 хворих, які раптово померли, що становить 4,1% від загальної кількості раптових серцевих смертей за 2007 рік, згідно з даними судово-медичної експертизи. Можна припустити, що це лише частина тієї кількості хворих на ГКМП, які щорічно помирають від раптової серцевої смерті. До аналізу не увійшли такі випадки: раптова смерть хворих у лікарнях; смерть після проведення успішної реанімації; раптова смерть хворих похилого віку, коли не проводили аутопсії.

Серед померлих хворих на ГКМП чоловіки становили 74,6% (50 осіб), жінки – 25,4% (17 осіб). Середній вік померлих – 45,0±1,3 року. Тобто більшість раптово померлих хворих були молодого працездатного віку. Визначено, що у хворих на ГКМП чоловіків раптова серцева смерть наступила в середньому на 6,5 року раніше, ніж у жінок. Померлих чоловіків було майже у 3 рази більше, ніж жінок. Отримані дані свідчать про гетерогенність змін у серцях хворих на ГКМП, наявність морфологічних ознак, специфічних для ГКМП, еволюції ГКМП у дилатаційну кардіоміопатію (ДКМП), а також поєднання ГКМП з помірними змінами коронарних артерій. Смерть хворих, у яких ГКМП трансформувалась у ДКМП, наступала переважно у молодому віці, що може свідчити про тяжкий перебіг захворювання у цієї категорії пацієнтів з раннім розвитком раптової серцевої смерті. У хворих, які за даними анамнезу зловживали алкоголем, захворювання частіше трансформувалося у ДКМП і характеризувалося більшою розповсюдженістю фіброзних змін у міокарді.

Дані, отримані з лікувальних закладів за місцем проживання раптово померлих хворих на ГКМП, свідчать про дуже низький рівень діагностики цього захворювання серед населення та відсутність необхідної стратегічної ризику раптової смерті.

З метою визначення розповсюдженості факторів ризику раптової смерті у хворих на ГКМП ми провели обстеження 73 хворих. Для виявлення предикторів раптової смерті у хворих на ГКМП здійснили комплексний аналіз скарг хворих, анамнестичних даних, показників об'єктивного й інструментального обстеження, а також вивчили медичну документацію. Особливу увагу

приділяли вивченню родинного анамнезу захворювання й виявленню випадків раптової серцевої смерті в найближчих родичів пацієнтів.

У результаті проведеного обстеження з'ясували, що в 51 хворого на ГКМП (69,9%) у нашому дослідженні були зареєстровані фактори ризику раптової серцевої смерті, лише в 22 осіб (30,1%) вони були відсутні. У групі пацієнтів з наявністю факторів ризику раптової смерті в 36 чоловік (50%) відзначали наявність одного або декількох можливих факторів ризику раптової смерті, у 34 (46,5%) – одного чи двох, у 4 (5,5%) – трьох і більше великих факторів ризику. Серед цих хворих у 20 осіб (27,4%) виявили поєднання великих факторів ризику з можливими факторами ризику.

У групі обстежених у жодного хворого не було таких факторів ризику, як зупинка серця в анамнезі й стійка шлуночкова тахікардія. Серед великих факторів ризику найчастіше траплялися епізоди нестійкої шлуночкової тахікардії – у 17 (23,3%), сімейний анамнез раптової смерті – у 13 (18%), синкопе в анамнезі – в 11 хворих на ГКМП (15%), гіпертрофія міокарда понад 3 см – у 7 (9,6%), гіпотензивна відповідь на фізичне навантаження – у 3 (4,1%) осіб.

Фібріляцію передсердь визначили в 16 чоловік (22%) з групи обстежених хворих, обструкцію вихідного тракту у 22 (30%), ішемію міокарда, за даними Холтеровського моніторингу ЕКГ, – у 12 (16%) пацієнтів. Серед обстежених осіб був один чоловік, який працював тренером дитячої футбольної команди і мав систематичні важкі фізичні навантаження. У зв'язку з відсутністю можливості повного генетичного обстеження хворих не проводили визначення зловживання мутацій.

Ми провели порівняльний аналіз групи хворих із наявністю факторів ризику раптової смерті та без них. Виявилося, що в осіб високого ризику майже в 3 рази частіше була сімейна форма захворювання, симетрична форма, а також трансформація у ДКМП і залучення правого шлуночка. Також пацієнти з факторами ризику раптової смерті частіше скаржилися на запаморочення, перебої в роботі серця, серцебиття. Серед осіб високого ризику були пацієнти із застійною серцевою недостатністю, у той час як у групі низького ризику таких хворих не було.

За даними, отриманими під час проведення 12-канальної ЕКГ, у хворих високого ризику в 2 рази частіше визначали патологічні зубці Q і в 3 рази частіше порушення провідності міокарда у вигляді блокад гілок пучка Гіса. Цікавими представляються дані, що інверсія зубця Т зустрічалася в 1,3 раза частіше в групі без факторів ризику. Феномен WPW за даними ЕКГ виявлявся в 3 рази частіше в групі хворих низького ризику.

Під час проведення ехокардіографії у хворих групи високого ризику достовірно більшими виявилися розміри лівого передсердя, маса міокарда ЛШ, достовірно нижчим був ударний об'єм ЛШ.

За даними Холтеровського моніторингу ЕКГ, середня частота серцевих скорочень за добу була вищою у групі високого ризику. У цій групі хворих частіше траплялися такі порушення ритму, як шлуночкові екстрасистоли.

Виявлено деякі гендерні відмінності у поширеності факторів ризику раптової смерті: порівняно з чоловіками серед жінок були частіше випадки раптової смерті в найближчих родичів (29,4% й 11% відповідно). Також у жінок частіше

відзначали наявність нестійкої шлуночкової тахікардії, за даними Холтеровського моніторингу ЕКГ (29,4% і 16,6% відповідно), і гіпотензивну відповідь на фізичне навантаження (5,8% і 2,8% відповідно). У чоловіків частіше були такі фактори ризику виникнення серцевої смерті, як ішемія міокарда (19,4% й 17,6%) та фіبریляція передсердь (25% і 20,6% відповідно). Величину гіпертрофії понад 3 см, синкопальні стани в анамнезі та обструкцію вихідного тракту ЛШ спостерігали в однаковій кількості у чоловіків і жінок.

Цікаві дані отримали під час вивчення факторів ризику раптової смерті в різних вікових групах хворих на ГКМП. Майже всі фактори ризику раптової смерті траплялися частіше у хворих віком до 30 років порівняно зі старшими віковими групами. Так, сімейний анамнез раптової смерті у 57,1% випадків встановили в осіб віком до 30 років, у 16,7% – у 30-50 років і в 14,8% – за 50 років. Поширеність синкопальних станів в анамнезі була 28,6%, 25% і 7,4% відповідно. Під час Холтеровського моніторингу ЕКГ епізоди нестійкої шлуночкової тахікардії значно частіше визначали в групі віком до 30 років – 28,6% – порівняно з 8,3% й 11,1% у старших вікових групах. Товщина міокарда більше 3 см у групі молодих хворих траплялася в 14,3%, у той час як у 30-50 років вона становила 8,3% і в осіб віком за 50 років – 3,7%. У молодих хворих також превалювала ішемія міокарда й обструкція вихідного тракту ЛШ. Отримані дані підтверджують думку про те, що молодий вік хворих на ГКМП є фактором ризику раптової смерті й вимагає більш пильного його спостереження лікарями.

Таким чином, за даними нашого дослідження, фактори ризику раптової смерті досить розповсюджені серед хворих на ГКМП і їх виявлення є важливим завданням медицини з метою попередження фатальних наслідків.

Література

- Maron B.J., McKenna W.J., Danielson G.K. et al. ACC/ESC Clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy // Eur. Heart J. – 2003. – V. 24. – P. 1965-1991.
- Ostman-Smith I., Wettrell G., Keeton B. et al. Age- and gender-specific mortality rates in childhood hypertrophic cardiomyopathy European Heart Journal (2008) 29, 1160-1167.
- Hughes S.E. The pathology of hypertrophic cardiomyopathy. Histopathology 2004; 44: 412-27.
- Tsoutsman T., Lam L., Semsarian C. Genes, calcium and modifying factors in hypertrophic cardiomyopathy. Clin Exp Pharmacol Physiol 2006; 33: 139-45.
- Elliott P., Spirito P. Prevention of hypertrophic cardiomyopathy-related deaths: theory and practice Heart 2008; 94: 1269-1275.
- Elliott P.M., Gimeno J.R., Tome M.T. et al. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J 2006; 27: 1933-41.
- Woo A., Monakier D., Harris L. et al. Determinants of implantable defibrillator discharges in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. Heart 2007; 93: 1044-5.
- Barry J. Maron and Antonio Pelliccia The Heart of Trained Athletes Cardiac Remodeling and the Risks of Sports. Including Sudden Death Circulation 2006;114: 1633-1644.
- Barry J. Maron; Paolo Spirito; Win-Kuang Shen et al. Implantable Cardioverter-Defibrillators and Prevention of Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy JAMA. 2007; 298(4): 405-412.
- Elliott P.M., Gimeno Blanes J.R., Mahon N.G. et al. Relation between severity of leftventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Lancet 2001; 357: 420-4.
- Spirito P., Bellone P., Harris K.M. et al. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 2000; 342: 1778-85.
- Olivetto I., Gistri R., Petrone P. et al. Maximum left ventricular thickness and risk of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 315-21.
- Maron M.S., Olivetto I., Betocchi S. et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 2003; 348: 295-303.
- Adabag A.S., Maron B.J., Appelbaum E. et al. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 1369-74.
- Monserrat L., Elliott P.M., Gimeno J.R. et al. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 873-9.