

Л.Г. Воронков, д.м.н., професор, М.Р. Ільницька, Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

Безсимптомна систолічна дисфункція лівого шлуночка

До групи пацієнтів із безсимптомною систолічною дисфункцією (БСД) лівого шлуночка (ЛШ) відносять осіб, у яких під час інструментального (як правило – ехокардіографічного) дослідження виявлено зниження (<40–45%) величини фракції викиду (ФВ) ЛШ, але які не звертаються до лікаря за медичною допомогою внаслідок відсутності типових для серцевої недостатності (СН) скарг і зазвичай не отримують відповідного лікування [1]. Поширеність БСД ЛШ у популяції дорослого населення коливається, за даними різних досліджень, від 1 до 3,5%, що відповідає поширеності клінічно вираженої СН. Розповсюдженість БСД ЛШ є істотно вищою серед чоловіків (у 2–4 рази порівняно з жінками), людей літнього (понад 65 років) віку і у пацієнтів із раніше встановленим діагнозом ішемічної хвороби серця (4–8,5%) [16, 17].

Провідною причиною формування БСД ЛШ є перенесений інфаркт міокарда (ІМ), вона також може спостерігатися на доклінічному етапі розвитку дилатаційної кардіоміопатії – ДКМП (особливо у разі сімейних її форм), при міокардитичному міокардіофіброзі та бути об'єктивним доклінічним проявом декомпенсації гіпертензивного серця. В останні роки з поступовим зростанням в усьому світі онкологічної захворюваності й дедалі більшим поширенням хімотерапевтичних втручань набула актуальності проблема БСД ЛШ, зумовленої токсичним ураженням серцевого м'яза на фоні повторних курсів хімотерапії [15].

Головні патофізіологічні чинники систолічної дисфункції (СД) ЛШ за різних причин її розвитку наведено в таблиці.

Фундаментальною характеристикою ЛШ, що об'єднує всі випадки його СД, є його ремоделювання. Під цим терміном розуміють сукупність патологічних змін структури і функції, що реалізуються внаслідок впливу тих чи інших (табл.) патогенних механізмів. Типовими ознаками ремоделювання ЛШ є його гіпертрофія (компенсаторна – при первинно-міокардіальному ураженні, передіснуюча – при артеріальній гіпертензії), дилатація (індекс кінцевої діастолічної об'єму >96 мл/м²) і сферизація (наближення форми порожнини до кулеподібної). За зазначеної вище спільності проявів ремоделювання ЛШ його варіанти

за різного етіологічного походження мають певні особливості (рис. 1).

Недостатня систолічна спроможність ЛШ закономірно призводить до розвитку СН, час до появи клінічних ознак якої може широко варіювати залежно від ступеня вираження і природи ураження міокарда, індивідуальних особливостей механізмів компенсації гемодинаміки, способу життя й лікування. Особливістю доклінічної фази СД ЛШ є збереження певного балансу між ефектами, з одного боку, активованих при цьому стані ренін-ангіотензинової (РАС) і симпатоадреналової (САС) систем, а з іншого – ефектами натрійуретичних пептидів (вазодилатація, натрійурез, антипроліферативна дія), синтез і секреція яких міокардом відповідною мірою теж зростає [1, 7]. Нагадаємо, що при СД ЛШ адаптивна за своєю природою активація САС (рис. 2) і РАС спричиняє, за принципом хибного кола, подальше погіршення гемодинаміки, перевантаження серця, поглиблення його патологічних структурно-функціональних змін і, зрештою, – прогресування СН [1, 12]. Для пацієнта з БСД ЛШ це означає перехід у фазу клінічної маніфестації хронічної СН (ХСН), за якої згадана вище контррегуляторна роль натрійуретичних пептидів значною мірою втрачається – вони не здатні, попри їх високий рівень у плазмі, протистояти наростаючим патогенним ефектам РАС.

У зв'язку з цим важливо усвідомити істотну різницю в ризиках смерті, які

спостерігаються у пацієнтів із БСД ЛШ та у хворих із симптомною ХСН. Так, щорічна смертність серед останніх коливається залежно від функціонального класу за NYHA від 12–15 до 40–50% [11], тоді як при БСД ЛШ становить 5,1–10,5% [17]. Таким чином, якомога більш раннє призначення засобів, здатних блокувати РАС і САС, пацієнтам із БСД ЛШ із патофізіологічних позицій є вельми доцільним, оскільки теоретично може сприяти «консервації» на певний термін перебігу СН на її доклінічному етапі зі значно кращим прогнозом виживання порівняно з етапом клінічно маніфестованої ХСН.

Серед блокаторів РАС – інгібіторів АПФ (ІАПФ) і сартанів досвід застосування у хворих із БСД ЛШ у форматі рандомізованих клінічних досліджень наразі існує лише для ІАПФ.

Загальновідомо, що ІАПФ гальмують процес післяінфарктного ремоделювання ЛШ [5], попереджають прогресування його систолічної дисфункції [4, 13] та покращують прогноз виживання пацієнтів із клінічно маніфестованою ХСН [9], у тому числі тяжкою (еналаприл, дослідження CONSENSUS, 1987).

У дослідженні SAVE (1992) каптоприл призначали у стаціонарі хворим із ФВ ЛШ <40% без явних ознак СН після розвитку гострого ІМ [8]. Упродовж наступного спостереження, термін якого становив у середньому 42 міс терапії,



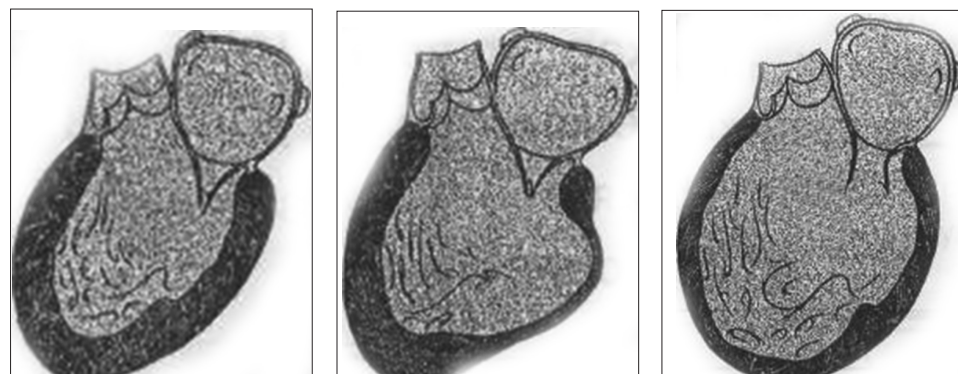
Л.Г. Воронков

реєстрували порівняно з прийомом плацебо зниження ризику смерті на 19%, реінфаркту – на 25%, реінфаркту з летальним наслідком – на 32% [8]. Утім, оскільки до цього дослідження включали пацієнтів у гострій фазі ІМ, навряд чи можна повною мірою екстраполювати отримані дані на увесь загал амбулаторних хворих із БСД ЛШ (у тому числі вперше виявленою), з якими зустрічаються в повсякденній практиці кардіологи й терапевти.

Єдиним широкомасштабним дослідженням, у якому було отримано переконливі докази профілактичної ефективності ІАПФ у пацієнтів із хронічною БСД ЛШ, є рандомізоване клінічне випробування еналаприлу – SOLVD Prevention (1992) [9].

Воно охопило 4228 хворих із БСД ЛШ (80% – із післяінфарктним кардіосклерозом), половина з яких приймала еналаприл у дозі 10 мг двічі на добу (з попереднім клінічним титруванням, починаючи з початкової дози 2,5 мг двічі на добу), а друга половина – плацебо. Це були пацієнти з I функціональним класом ХСН за NYHA із ФВ ЛШ <35%, які раніше не отримували медикаментозну терапію. Подальше тривале (близько чотирьох років) спостереження продемонструвало значне (на 37%) і достовірне зниження ризику розвитку СН у хворих, які приймали еналаприл, порівняно з групою плацебо (рис. 3). Крім того,

Таблиця. Чинники СД ЛШ за різних причин її розвитку	
Клінічні причини розвитку СД ЛШ	Патофізіологічні чинники СД ЛШ
Післяінфарктний кардіосклероз	Значне за розміром рубцеве ураження ЛШ, післяінфарктне ремоделювання ЛШ Ділянки гібернованого («сплячого») міокарда
Гіпертензивне серце	Виснаження механізмів компенсації енергообміну гіпертрофованого ЛШ, який протягом тривалого періоду функціонує в умовах хронічного перевантаження тиском
ДКМП	Хронічне прогресуюче дифузне ураження міокарда
Міокардитичний міокардіофіброз	Заміщення істотної частки кардіоміоцитів фіброзною тканиною після перенесеного дифузного міокардиту
Кардіоміопатія, зумовлена хімотерапією	Глибоке токсичне ураження кардіоміоцитів



Норма

Дилатація, гіпертрофія і деформація ЛШ після трансмурального ІМ

Дилатація, гіпертрофія і деформація (сферизація) порожнини ЛШ при ДКМП

Рис. 1. Варіанти ремоделювання ЛШ

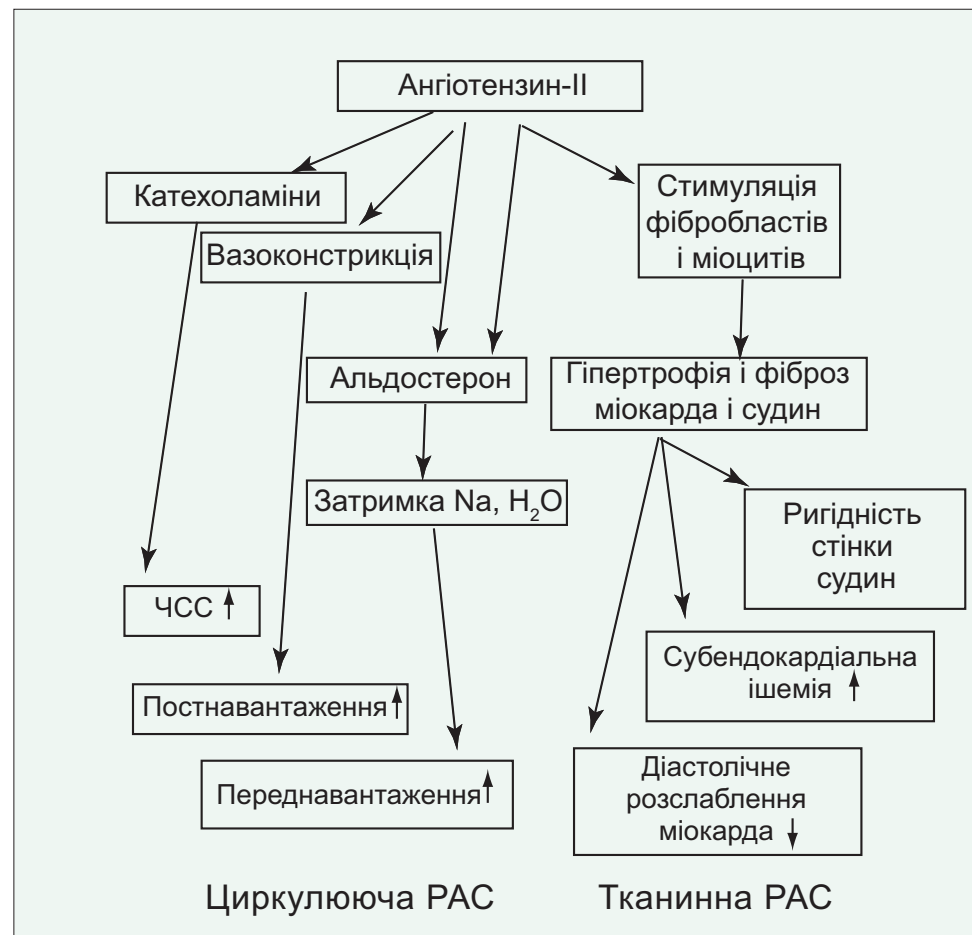


Рис. 2. Системні й локальні ефекти РАС

терапія еналаприлом порівняно із застосуванням плацебо супроводжувалася достовірно меншою частотою розвитку нестабільної стенокардії й ІМ (відповідно на 14 і 24%).

У ретроспективному дослідженні X-SOLVD простежено вплив ІАПФ на довгостроковий прогноз упродовж чотирьох років з урахуванням того, що після закінчення дослідження SOLVD пацієнтів групи плацебо було переведено на подальше постійне лікування еналаприлом. Протягом наступних восьми років було виявлено, що показник виживання пацієнтів, які почали приймати еналаприл ще до появи ознак СН, поступово зростає порівняно з хворими, які отримували плацебо, з відповідною достовірною різницею через 12 років загального спостереження (рис. 4). Вищезазначена різниця була досягнута за рахунок показника смертності саме від серцево-судинних причин, оскільки смертність у таких пацієнтів від некардіальної патології достовірно не відрізнялася.

За розрахунковими даними (X-SOLVD), раннє призначення еналаприлу в дослідженні SOLVD Prevention сприяло збільшенню середньої тривалості життя на 9,2 міс.

Одним із механізмів дії ІАПФ, відповідальних за їх сприятливий прогноз – модулюючий ефект при СД ЛШ, є здатність знижувати ризик розвитку фібриляції передсердь (ФП). Добре відомо, що виникнення постійної або персистуючої форми ФП виступає одним із

чинників розвитку клінічно маніфестованої ХСН і пов'язане з її гіршим клінічним прогнозом [3]. У субдослідженні вищезгаданого випробування SOLVD, спрямованому на з'ясування відповідного профілактичного потенціалу еналаприлу у хворих, що приймали цей препарат, ФП протягом майже трирічного спостереження розвивалася у 5 разів рідше, ніж у пацієнтів групи плацебо (5,4 і 24,0% відповідно, $p < 0,0001$) [10].

Як уже зазначалося, однією з причин формування СД ЛШ, у тому числі безсимптомної, є дифузне ураження міокарда, спричинене хіміотерапією з приводу онкологічної патології. Попри різну природу останнього (незворотне ураження кардіоміоцитів на фоні застосування високих доз антрациклінів чи потенційно зворотне індуковане анти-HER-2 засобами, такими як трастузумаб), єдиним проявом кардіотоксичності на її ранніх етапах може бути зниження ФВ ЛШ $< 50\%$, яке може надалі прогресувати [15]. Виходячи з цього, ехокардіографічне дослідження (або інші методи візуалізації серця) у наш час рекомендовано Європейською асоціацією серцевої недостатності як рутинний підхід до моніторингу кардіальної функції під час лікування потенційно кардіотоксичними протипухлинними засобами [2, 6]. У випадку зниження ФВ ЛШ $< 50\%$ уже рекомендується розглядати доцільність лікування СД ЛШ, причому у разі індукованої антрацикліном кардіоміопатії – із призначенням ІАПФ [2,15].

Оприлюднене в поточному році пілотне дослідження OVERCOME продемонструвало спроможність стратегії, базованої на застосуванні еналаприлу в поєднанні з бета-блокатором (карведилол), попереджати, на відміну від плацебо, зниження ФВ ЛШ у пацієнтів, що отримували високодозову хіміотерапію (різниця з групою плацебо достовірна, $p=0,035$) [14].

Варто додати, що у групі хворих, яка превентивно отримувала еналаприл і карведилол, було зафіксовано втричі меншу частоту досягнення комбінованої кінцевої точки (смерть або госпіталізація з приводу СН) упродовж 6-місячного періоду спостереження порівняно з групою плацебо: 6,7 проти 22,0%, $p=0,036$. Незважаючи на певні методологічні обмеження цитованого дослідження, зокрема його відкритий дизайн, отримані результати свідчать про доцільність подальшого вивчення ефективності ІАПФ і бета-блокаторів у попередженні розвитку СН у зазначеній категорії хворих.

Отже, БСД ЛШ слід розглядати як суттєву клінічну проблему, що наразі вимагає більшої уваги з боку лікарів. Якомога більш раннє виявлення таких пацієнтів шляхом ширшого рутинного застосування ехокардіографії (насамперед у пацієнтів з ішемічною хворобою серця й артеріальною гіпертензією) і своєчасне призначення їм, поряд з етіотропним лікуванням, ІАПФ (зокрема еналаприлу як засобу з реальною доказовою базою) є важливими передумовами для поліпшення їх довгострокового клінічного прогнозу за рахунок відтермінування етапу клінічно маніфестованої СН.

Література

1. Воронков Л.Г. Хронічна серцева недостатність // Практичний посібник. – 2004. – С. 131-134.
2. Кардиоваскулярные побочные эффекты противоопухолевых препаратов / Рекомендации Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов // Серцева недостатність. – 2011. – № 3. – С. 82-93.
3. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure / Mamas A, Mamas, Jane C, Caldwell, Sanoj Chacko et al. // Eur. J. Heart Failure. – 2009. – Vol. 11. – P. 676-683.
4. A systemic review effects of angiotensin converting enzyme inhibition on left ventricular volumes and ejection fraction in patients with a myocardial infarction and in patients with left ventricular dysfunction / Jawdat Abdulla, Simona Barlera, Roberto Latini et al. // Eur. J. Heart Failure. – 2010. – Vol. 12. – P. 974-982.
5. Anand S, Inder, Florea G, Viorel. Alterations in Ventricular Structure: Role of Left Ventricular Remodeling / [edited by] Douglas L. Mann // Heart Failure. A Companion to Braunwald's Heart Disease. – 2004. – № 15. – P. 229-245.
6. Cardiovascular drugs and cancer: of competing risk, smallpox, Bemoulli, and d'Alembert / Messeri F.H., Bangalore S., Torp-Pedersen C. et al. // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34 (15). – P. 1095-8.
7. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing / Cowie M.R., Jourdain P., Maisel A. et al. // Eur Heart J. – 2003. – Vol. 24 (19). – P. 1710-8.
8. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE investigators / Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. et al. // New Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 327. – P. 669-677.
9. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure / The SOLVD Investigators // N Eng J Med. – 1991. – Vol. 352. – P. 293-302.
10. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials / Vermees E., Tardif J.C., Bourassa M.G. et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 107 (23). – P. 2926-31.
11. Guha Kaushik and McDonagh A. Theresa. The epidemiology of heart failure / [edited by] Theresa A. McDonagh, Roy S. Garden, Andrew L. Clark, Henry J Dargie // Oxford Textbook of Heart Failure. – 2011. – № 3. – P. 19-25.
12. Konstam A. Marvin and Patten D. Richard. Antagonism of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Heart Failure / [edited by] Douglas L. Mann // Heart Failure. A Companion to Braunwald's Heart Disease. – 2011. – № 45. – P. 659-673.
13. McKelvie R.S. Evidence based cardiology: prevention of congestive heart failure and management of asymptomatic left ventricular dysfunction / R.S. McKelvie, C.R. Benedict, S. Yusuf // BMJ. – 1999. – Vol. 318. – P. 1400-1402.
14. Preventing heart damage from chemotherapy: OVERCOME Trial [Електронний ресурс] / Xavier Bosch, Montserrat Roviра, Marta Sitges et al. // J Am Coll Cardiol. Published online April 10, 2013. Режим доступу до журн.: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1677827>.
15. Suter T.M. Cancer drugs and the heart: importance and management / T.M. Suter, M.S. Ewer // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34 (15). – P. 1102-11.
16. Symptomatic and «asymptomatic» left ventricular systolic dysfunction in urban population / Mc Donagh T.A., Morrison S.E., Lawrence A. et al. // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 829-833.
17. Wang T.J. The epidemiology of «asymptomatic» left ventricular systolic dysfunction, implication for screening / T.J. Wang, D. Levy, R.S. Vasan // Ann. Intern. Med. – 2003. – Vol. 138. – P. 907-916.

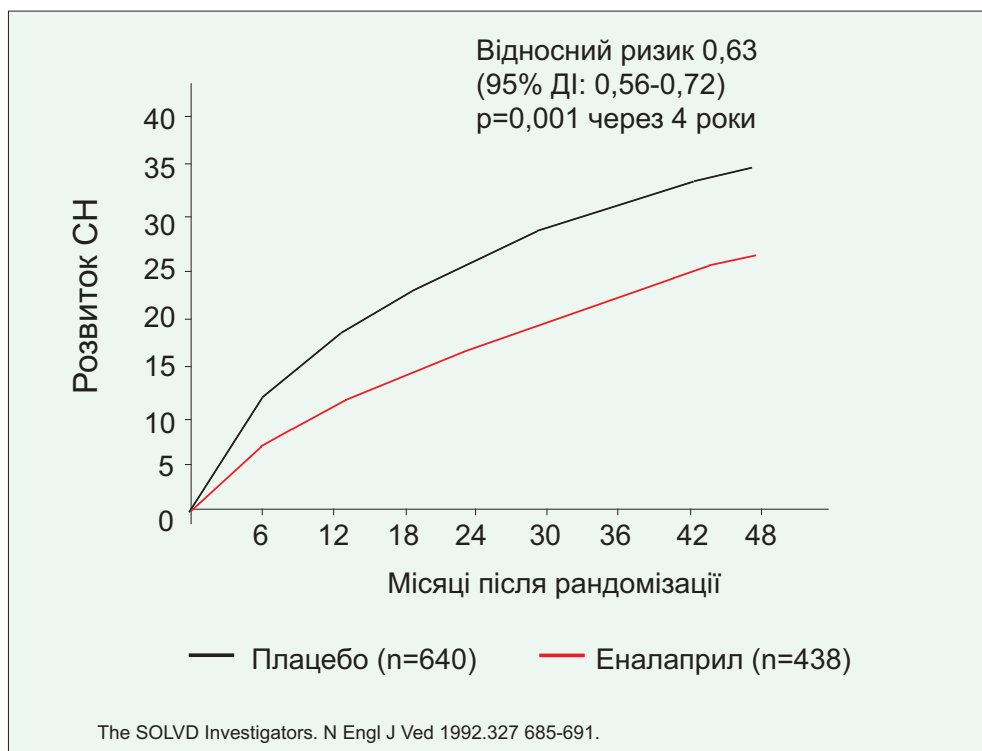


Рис. 3. Розвиток СН у профілактичному дослідженні SOLVD

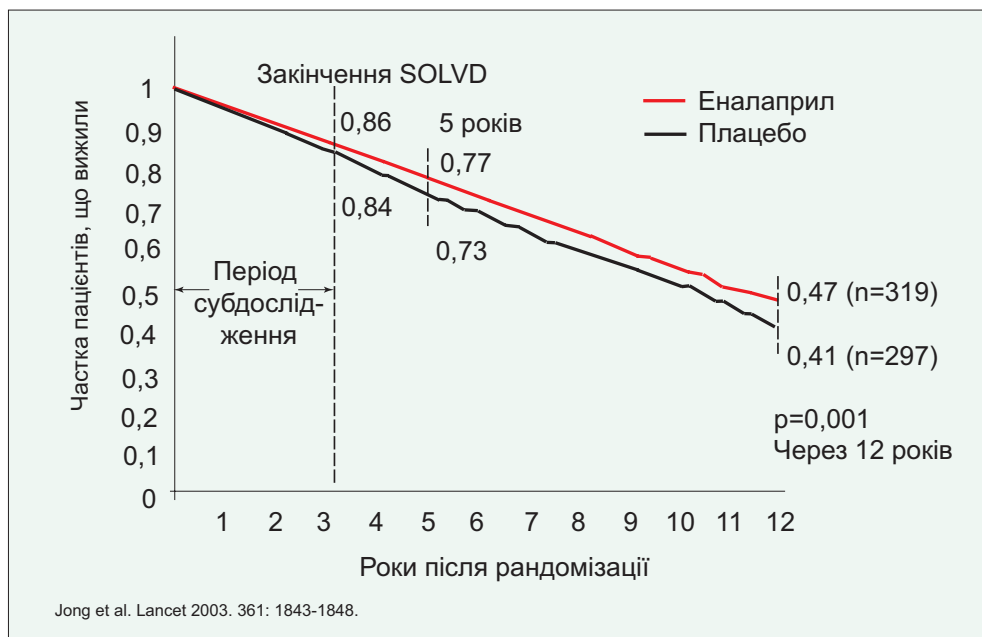


Рис. 4. Виживання пацієнтів протягом 12 років у профілактичному дослідженні SOLVD (X-SOLVD)

Інформація про лікарський засіб

ІНСТРУКЦІЯ

Для медичного застосування препаратів **БЕРЛІПРИЛ® 5**, **БЕРЛІПРИЛ® 10**, **БЕРЛІПРИЛ® 20**

Діюча речовина: 1 таблетка містить еналаприлу maleату 5, 10 або 20 мг; допоміжні речовини.

Лікарська форма: таблетки.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту. Код АТС C09A A02.

Показання. Артеріальна гіпертензія. Серцева недостатність з наявними симптомами. Профілактика серцевої недостатності у хворих із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду 35%).

Спосіб застосування та дози. Прийом їжі не впливає на всмоктування еналаприлу maleату. Дозу препарату слід підбирати індивідуально, залежно від стану пацієнта та від дії препарату на артеріальний тиск. Для підбору дози і подальшого застосування використовувати препарат Берліприл®, який виробляється з різним вмістом діючої речовини, а саме – таблетки по 5 мг, 10 мг або по 20 мг. Артеріальна гіпертензія. Початкова доза Берліприлу становить 5-20 мг залежно від ступеня тяжкості гіпертензії та стану пацієнта. Препарат приймають 1 раз на добу. При артеріальній гіпертензії легкого ступеня початкова доза препарату становить 5-10 мг. Звичайна підтримуюча добова доза становить 20 мг еналаприлу maleату, а максимальна – 40 мг на добу. Серцева недостатність/безсимптомна дисфункція лівого шлуночка. При лікуванні серцевої недостатності та безсимптомної дисфункції лівого шлуночка Берліприл можна призначати за наявності показань додатково до діуретиків, препаратів наперстянки або бета-адреноблокаторів. Початкова доза препарату становить 2,5 мг. Максимальна добова доза становить 40 мг еналаприлу maleату на добу, яку слід ділити на два прийоми.

Побічні реакції. Часто: головний біль, депресія, артеріальна гіпотензія, синкопе, біль у грудній клітці, порушення серцевого ритму, стенокардія, тахікардія, диспное, діарея, біль у животі, зміна смакового сприйняття, шкірний висип, реакції гіперчутливості, гіперкаліємія, підвищення рівня креатиніну сироватки. Дуже часто: розмитість зору, запаморочення, сухий кашель, нудота.

Фармакологічні властивості

Фармакокінетика. Берліприл® (еналаприлу maleат) – це сіль maleїнової кислоти та еналаприлу, що є похідним двох амінокислот (L-аланіну та L-проліну). Після всмоктування еналаприл піддається гідролізу з утворенням еналаприлату, який пригнічує АПФ, у результаті чого зменшується концентрація ангіотензину II у плазмі крові і знижується активність реніну в плазмі й секреція альдостерону.

Ефективний інгібіторний вплив на активність АПФ у звичайному випадку настає через 2-4 години після перорального призначення індивідуальної дози еналаприлу maleату. Прояв антигіпертензивної активності – через 1 годину, максимальне зниження артеріального тиску – через 4-6 годин.

Фармакокінетика. Після перорального прийому еналаприл maleат швидко всмоктується (60% від прийнятої дози); максимальна концентрація у плазмі крові спостерігається через 1 годину. Прийом їжі на всмоктування не впливає. Після всмоктування піддається швидкому та повномасштабному гідролізу до еналаприлату, потужного інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту. Пік концентрації еналаприлату у плазмі досягається приблизно через 4 години. Ефективний час напівнакопичення еналаприлату після багаторазового перорального застосування становить 11 годин.

Умови зберігання. Берліприл® 5, Берліприл® 20 зберігати при температурі не вище 30° С; Берліприл® 10 – при температурі не вище 25° С у недоступному для дітей місці.

Р.П. МОЗ України від 15.03.2013: № UA/7553/01/01; № UA/7553/01/02. Р.П. МОЗ України від 07.12.09: № UA/7553/01/03.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності спеціалістів з охорони здоров'я.

Представництво «Берлін-Хемі» в Україні:

вул. Березняківська, 29, 7-й поверх, 02098, Київ, Україна.
Тел.: +38 (044) 494-33-88.
Факс: +38 (044) 494-33-89.
E-mail: berlin-chemie@menarini.com.ua