УДК 616.12-008.331.1-06-008.313.2

РИЗИК РОЗВИТКУ ПОРУШЕНЬ РИТМУ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Федірко Анна Павлівна
здобувачка вищої освіти
Александрова Тетяна Миколаївна
PhD, асистент
Харківський національний медичний університет,
м. Харків, Україна

Ключові слова. Артеріальна гіпертензія, аритмія, аритмогенез, порушення ритму серця, фібриляція передсердь.

Вступ. Артеріальна гіпертензія (АГ) є фактором ризику для розвитку загрозливих для життя станів та кардіоваскулярних захворювань, включаючи розвиток серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця (ІХС), атеросклерозу, ураження периферичних артерій або інсульту.

Ремоделювання міокарда та порушення іонного транспорту в стінці під впливом підвищеного діастолічного й систолічного тиску також служить базисом для розвитку порушення ритму серця.

Найбільш поширеним та загрозливим для розвитку тяжких ускладнень видом аритмії у хворих на АГ є розвиток фібриляції передсердь (ФП).

Мета.

Провести аналіз літератури та визначити патофізіологічні механізми розвитку аритмій у хворих на АГ та з’ясувати їх клінічне значення для кращого розуміння профілактики та адекватного лікування порушень ритму у даної когорти пацієнтів.

Матеріали та методи. Для досягнення поставленої мети було опрацьовано низку наукових медичних джерел та наукометричних баз даних (PubMed, Scopus, Academic Oup).

Результати. АГ та розвиток порушень серцевого ритму має тісний зв'язок, який підтверджений у дослідженнях представників спеціально створеної дослідницької групи представників Європейської асоціації серцевого ритму, Ради з питань гіпертензії Європейського товариства кардіологів, Азіатсько-Тихоокеанського товариства серцевого ритму та Латино-американського товариства кардіостимуляції та електрофізіології [1]. Сучасні знання про патофізіологічні механізми аритмогенезу мають суттєве клінічне значення з профілактики ускладнень та адекватного лікування, яке має доказову ефективність. Структурні зміни міокарда передсердь та шлуночків, розвинуті внаслідок підвищеного тиску, призводять до виникнення блокування іонних каналів, фіброзу, гіпертрофії лівого шлуночка, що в свою чергу призводить до формування брадиаритмій, надшлуночкової екстрасистолії, надшлуночкової тахікардії, в тому числі ФП, шлуночкових аритмій та в гіршому випадку до раптової серцевої смерті (РСС). В патогенезі більшості порушень серцевого ритму має значну частку активація симпатичної системи, внаслідок чого дані про антигіпертензивне лікування, яке включає симпатичну денервацію нирок, знижує вірогідність розвитку шлуночкових та суправентрикулярних аритмій, але такий підхід на сьогодні вимагає подальшого вивчення [2]. Деякі препарати, внесені в антигіпертензивну терапію, можуть бути причиною електролітних порушень, що також може сприяти розвитку різноманітних аритмій.

Короткий огляд патогенезу аритмій при наявності АГ

Гемодинамічні зміни та дія нейроендокринних факторів сприяють структурному ремоделюванню, фіброзуванню тканин міокарда шлуночків й передсердь, крім того, проаритмогенний електрофізіологічний фенотип гіпертрофованого лівого шлуночка та подовжений інтервал QT являють собою основні складники патофізіологічного підґрунтя розвитку аритмічних станів у пацієнтів з АГ [3].

На тваринних моделях було підтверджено, що ремоделювання міокарда на молекулярному рівні являє собою дисбаланс іонних каналів та активний

процес фіброзу. Напруга зсуву, яка формується внаслідок дії високого тиску, викликає збільшений відтік іонів K^+ з клітини та змін вивільнення інтрацелюлярного Ca^{2+} зі саркоплазматичного ретикулума, що в свою чергу призводить до зниження тривалості потенціалу дії та пізньої постдеполяризації. Знижені показники тривалості потенціалу дії є чинником збільшення автоматизму та розвитку механізму re-entry. Крім того, щілинні контакти теж підлягають змінам, які проявляються збільшеною експресією їх структурних білків - коннексину 43 і 40, що створює умови нерівномірної анізотропії та уповільнення провідності, що сприяє аритмогенезу. АГ також супроводжується незначними запальними процесами та окисним стресом, що додатково сприяє дисфункціональним порушенням роботи іонних каналів й коннексинів, вивільнення Ca^{2+} та активацію фіброзування [4].

Перспективи подальшого дослідження міжклітинних щілинних з'єднань (gap-з'єднань) актуальна для покращення методів лікування та профілактики. Експериментальна модель впливу гіпертензії на серця щурів, що була продемонстрована в роботі «Adaptation of the Heart to Hypertension is Associated with Maladaptive Gap Junction Connexin-43 Remodeling» (M. Fialova, 2008 p.) підтверджує теорію залучення ремодельованих gap-з'єднань та порушень міжклітинного зв'язку до розвитку злоякісних аритмій, в особливості механізму повторного збудження. Вразливість до летальних порушень ритму пояснюється підтвердженою на експериментальному рівні, дисрегуляцією йонів Ca^{2+}, що виявляється в «кальцієвій перегрузці» таких кардіоміоцитів. Це явище є причиною спонтанної кальцієвої осциляції, що може викликати ранню або пізню постдеполяризацію, інгібування коннексинових каналів та зрештою міжклітинне роз'єднання.

В даному дослідженні кальцієва перегрузка була продемонстрована нерівномірним скороченням саркомерів та розмежування між кардіоміоцитами, коли «розслаблений кардіоміоцит» був з'єднаний зі скороченим або сильно травмована клітина поєднувалась з інтактною. Отже, не викликає сумніву, що аномалії gap-з'єднань можуть бути причетні до розвитку злоякісних аритмій

[5].

Роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) у розвитку аритмій у хворих на АГ

Напруга на міокард лівого шлуночка, яка формується як результат підвищеного постнавантаження внаслідок АГ, стимулює розвиток гіпертрофії кардіоміоцитів та синтез фібробластами колагену. Таким чином, запускається механізм ремоделювання міокарда з непропорційним збільшенням фіброзної тканини. Такі зміни, з часом, призводять до діастолічної дисфункції міокарда, внаслідок зниження податливості серцевого м'яза. Збільшення напруження стінок лівого шлуночка (ЛШ) є основним механічним чинником розвитку ГЛШ, а підвищений артеріальний тиск – найсильнішим чинником, що визначає масу ЛШ [6].

До важливих негемодинамічних чинників розвитку ГЛШ належать трофічні впливи, опосередковані симпатичною нервовою системою та РААС. Було продемонстрованоα, що норадреналін (норепінефрин) та інші речовини з агоністичною активністю α1-адренергічних рецепторів спричиняють гіпертрофію міоцитів in vitro та in vivo. Циркулюючі плазмові концентрації альдостерону та ангіотензину II пов'язані зі ступенем ГЛШ. Ангіотензин II сприяє зростанню клітин кардіоміоцитів, а альдостерон збільшує вміст колагену та стимулює розвиток фіброзу міокарда. Непрямим доказом важливої ролі РААС є також значне зменшення маси ЛШ та фіброзу міокарда за антигіпертензивної терапії препаратами, що перешкоджають дії цих нейрогуморальних факторів [6].

Хронічне підвищення кінцевого діастолічного тиску ЛШ призводить до підвищеного тиску в лівому передсерді, що з часом результується його дилятацією. Розтягнення передсердь призводить до електричної дисоціації між м'язовими пучками і полегшує ініціювання та підтримання ФП, оскільки сприяє виникненню множинних малих реентрантних хвиль. Електричні порушення у вигляді ранніх та пізніх постдеполяризацій, а також зниження рефрактерного періоду є підґрунтям для виникнення ФП, а гіпертрофічні явища та

ремоделювання тканини міокарду ЛШ призводять до подовження QRS та QT в результаті збільшення тривалості потенціалу дії та дисперсії QT, що збільшує схильність до ранньої деполяризації, яка, в свою чергу, стає тригерним механізмом виникнення поліморфної шлуночкової тахікардії або torsades de pointes (мал. 1) [7].

Мал. 1 Схема формування аритмій при артеріальній гіпертензії. ЛП - ліве передсердя, ГЛШ - гіпертрофія лівого шлуночка, РААС - ренін-ангіотензин-альдостеронова система.

Надшлуночкові аритмії

Гіпертензивне серце має збільшену кількість суправентрикулярних передчасних серцевих скорочень [8]. До надшлуночкових аритмій відносяться: AV-вузлова тахікардія, передсерсердна тахікардія, тріпотіння передсердь та ФП. ФП характеризують як найбільш складну клінічну аритмію серця. За даними Manolis AJ та співавт. (2012 р.) АГ є найпоширенішим фактором ризику розвитку ФП і, як відомо, збільшує ризик її виникнення приблизно вдвічі [9]. Пацієнти з АГ та ФП мають підвищений ризик розвитку інсульту, системної емболії, кардіоміопатії, спричиненої тахікардією, хронічної серцевої недостатності (ХСН) або гострих загострень серцевої недостатності. Крім того,

пацієнти також можуть страждати від основного синдрому обструктивного апное у сні, який додатково пов'язаний з епізодами ФП. З іншого боку, через їх часте співіснування, пацієнти з ФП повинні регулярно перевіряти рівень артеріального тиску (АТ). Раннє виявлення можливої АГ має вирішальне значення для призначення належного медичного лікування з метою зменшення ризику виникнення тромбозу та ускладнень кровотечі при пероральній антикоагулянтній терапії у пацієнтів з ФП [1, 10].

Шлуночкові аритмії (ША)

У хворих на АГ може виявлятися широкий спектр ША. Давно визнано, що шлуночкова екстрасистолія або нестійка шлуночкова тахікардія (ШТ) можуть ускладнювати профіль гіпертонічної хвороби серця [11]. Ключове місце в патофізіології розвитку аритмій шлуночків займає ГЛШ в залежності від його маси, в тому числі й злоякісних, які можуть стати причиною РСС. Проте слід враховувати потенційний вплив антигіпертензивних препаратів на ризик розвитку РСС. Тіазидні діуретики асоціюються з підвищеним ризиком серцевих аритмій із дозозалежним збільшенням РСС [12].

Особливості менеджменту аритмій у пацієнтів з гіпертензією

АГ може проявлятися як суправентрикулярними порушеннями ритму, так і вентрикулярними. З цієї причини пацієнти, які мають симптоматику, що вказує на появу аритмії (серцебиття, суб'єктивне відчуття перебоїв в роботі серця, періоди слабкості або синкопе) повинні підлягати тривалому моніторуванню електрокардіографічних (ЕКГ) змін для визначення типу, характеру й походження аритмії. Крім того, пацієнти з безсимптомним перебігом АГ повинні проходити профілактичні скринінги на наявність ФП та шлуночкових порушенн ритму. Виявлення ФП у більшості пацієнтів з АГ вимагає призначення пероральних антикоагулянтів для профілактики тромбоемболічних ускладнень. Після діагностики ФП адекватний контроль АТ є надзвичайно важливим для зниження як ризику виникнення тромбоемболії, та кровотечі, пов'язаної з прийомом пероральних антикоагулянтів. Згідно з наявними даними та поточними рекомендаціями, рівні АТ повинні бути

знижені до <140/90 мм рт.ст. у пацієнтів з АГ та ФП, які приймають пероральні антикоагулянти, хоча зусилля, спрямовані на досягнення значень систолічного АТ <130 мм рт.ст., можуть бути корисними щодо ризиків розвитку кровотечі. Фармакотерапія, яка добре контролює пароксизмальну ФП та постійну її форму, включає застосування бета-блокаторів та недигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів [10].

Лікування пацієнтів з АГ та ГЛШ направлене на адекватний контроль АТ та можливу наявність ША за допомогою серійного моніторингу ЕКГ та серцевого ритму. Виникнення складних ША може протікати абсолютно безсимптомно. У будь-якому випадку вимагається подальше обстеження з контролем загального біохімічного аналізу крові, перевіркою функції щитоподібної залози, скринінгом на наявність ІХС, корекцією будь-якої потенційно несприятливої причини (такої як гіпокаліємія, спричинена ліками та уникнення препаратів, що подовжують інтервал QT), титрування терапії бета-блокаторами, якщо вона переноситься і, звичайно, стратифікація ризику розвитку РСС [10].

Враховуючи, що ГЛШ є найважливішим патофізіологічним механізмом виникнення ША, вона автоматично становить важливу ціль лікування. Антигіпертензивна терапія та ефективний контроль АТ, спрямований на зниження ГЛШ та рівня катехоламінів у плазмі крові, сприяють регресу або запобіганню розвитку ША. Різні дослідження показали, що блокатори системи ангіотензину є дуже корисними для регресії ГЛШ внаслідок антифіброзної та протизапальної дії, тоді як антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів і бета-блокатори є препаратами, пов’язаними з антиаритмічною дією [10].

Висновки. АГ представляє собою фактор ризику, який сприяє розвитку аритмій, в тому числі й злоякісних аритмогенних станів, що можуть бути причиною розвитку РСС. Ремоделювання міокарда, що є причиною формування патологічних механізмів аритмії, виникає внаслідок змін на структурному, клітинному та молекулярному рівні, що проявляється у вигляді гіпертрофії, фіброзування, дисрегуляції іонних каналів та збільшеної експресії

коннексонів-40, 43, що створює порушення роботи gap-з’єднань. Оскільки порушення серцевого ритму суттєво впливає на підвищення розвитку кардіоваскулярних подій, важливо проводити ретельні скринінги кожного пацієнта з АГ, а також профілактично досліджувати пацієнтів з безсимптомним перебігом АГ на наявність аритмії.

Перспективи подальших досліджень. Пошук та розробка нових стратегій для оптимізації профілактики та лікування аритмій, які виникають на тлі АГ.

Конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Gregory Y H Lip, Antonio Coca, Thomas Kahan, Giuseppe Boriani, Antonis S Manolis, Michael Hecht Olsen, Ali Oto, Tatjana S Potpara, Jan Steffel, Francisco Marín European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy, Volume 3, Issue 4, October 2017, Pages 235–250, https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvx019.

2. Bazoukis G, Korantzopoulos P, Tsioufis C. The impact of renal sympathetic denervation on cardiac electrophysiology and arrhythmias: A systematic review of the literature. Int J Cardiol . 2016 рік; 220 :87-101. [PubMed] [Google Scholar].

3. Yiu KH, Tse HF. Hypertension and cardiac arrhythmias: a review of the epidemiology, pathophysiology and clinical implications. *J Hum Hypertens* 2008;22:380–388. [Google Scholar] [Crossref] [PubMed] [WorldCat].

4. Marazzato J, Blasi F, Golino M, Verdecchia P, Angeli F, De Ponti R. Hypertension and Arrhythmias: A Clinical Overview of the Pathophysiology-Driven Management of Cardiac Arrhythmias in Hypertensive Patients. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2022; 9(4):110. https://doi.org/10.3390/jcdd9040110.

5. Fialová M, Dlugošová K, Okruhlicová L, Kristek F, Manoach M, Tribulová N. Adaptation of the heart to hypertension is associated with maladaptive gap junction connexin-43 remodeling. Physiol Res. 2008;57(1):7-11. [PubMed].

6. Kahan, Thomas, and Lennart Bergfeldt. "Left ventricular hypertrophy in

hypertension: its arrhythmogenic potential." Heart 91.2 (2005): 250-256. [Crossref]

7. Afzal, M. R., Savona, S., Mohamed, O., Mohamed-Osman, A., & Kalbfleisch, S. J. (2019). Hypertension and arrhythmias. Heart failure clinics, 15(4), 543-550. [Crossref]

8. Lip GY, Coca A, Kahan T, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). Europace. 2017;19(6):891-911. [DOI] [PubMed] [Google Scholar].

9. Manolis AJ, Kallistratos M, Poulimenos L. Останні клінічні випробування фібриляції передсердь у пацієнтів з гіпертонією. Curr Hyperts Rep. 2012; 14: 350-359. [DOI] [PubMed] [Google Scholar].

10. Varvarousis, D., Kallistratos, M., Poulimenos, L., Triantafyllis, A., Tsinivizov, P., Giannakopoulos, A., ... & Manolis, A. (2020). Cardiac arrhythmias in arterial hypertension. The Journal of Clinical Hypertension, 22(8), 1371-1378. [Crossref] [Google Scholar].

11. Макленачан Дж.М., Хендерсон Е., Моррiс К.І., Даргі Х.Дж. Шлуночкові аритмії у хворих на гіпертонічну гіпертрофію лівого шлуночка. N Engl J Med. 1987;317:787-792. [DOI] [PubMed] [Google Scholar].

12. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, Koepsell TD, Wicklund KG, Lin X, Cobb L, Rautaharju PM, Copass MK, Wagner EH. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. N Engl J Med 1994;330:1852–1857. [Google Scholar] [Crossref] [PubMed] [WorldCat].