

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ДУ “ІНСТИТУТ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ”**

БІДЗІЛЯ ПЕТРО ПЕТРОВИЧ

УДК:

616.127-005.8-06:616.12-008.64-036.

11]:616-018.74]]-07

**ДИСФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІЮ, СТАН АГРЕГАЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ ТА
ГЕМОДИНАМІЧНІ ЗМІНИ У ХВОРИХ НА Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА З
ГОСТРОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ**

14.01.11 – кардіологія

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Дніпропетровськ – 2007

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Сиволап Віктор Денисович**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри внутрішніх хвороб-1

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Коваль Олена Акідинівна**, Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, професор кафедри госпітальної терапії №2;

доктор медичних наук, професор **Кошля Володимир Іванович**, Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри сімейної медицини

Захист дисертації відбудеться “ 27 ” листопада 2007 р. о 13-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 08.601.02 Дніпропетровської державної медичної академії МОЗ України та ДУ “Інститут гастроентерології АМН України” (пр. Правди, 96, м. Дніпропетровськ, 49074).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Дніпропетровської державної медичної академії МОЗ України (вул. Дзержинського,9, м. Дніпропетровськ, 49044).

Автореферат розісланий “ 25 ” жовтня 2007 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук, професор

М.Б. Щербиніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Хвороби серцево-судинної системи складають більше 62% у структурі смертності населення України, щорічно реєструється близько 50 тисяч гострих інфарктів міокарда (ІМ) (В.М. Коваленко, 2006). За даними Європейського кардіологічного товариства (2005), найбільша смертність спостерігається при ГІМ, що супроводжується гострою серцевою недостатністю (ГСН) (Г.В.Дзяк, 2006), летальність протягом 12 місяців сягає 30% (M.S. Nieminen, 2005). ГСН розвивається у 50-70% хворих на Q-ІМ та є основним фактором, що визначає їх найближчий та віддалений прогноз (К.М. Амосова, 2004). Смертність внаслідок кардіогенного набряку легень на госпітальному етапі сягає 12%, а протягом 12 місяців – 40% (А. Rogulin, 2000). Приблизно 45% хворих, що госпіталізовані внаслідок ГСН, протягом 12 місяців будуть госпіталізовані повторно, 15% – двічі протягом першого року (М.Н. Krumbolz, 2001).

ГСН ускладнює ІМ в результаті складної комплексної взаємодії структурних, гемодинамічних і нейрогуморальних процесів (S.D. Solomon, 2001). Провідними ланками ГСН при ІМ є систолічна, діастолічна дисфункція (ДД) лівого шлуночка (ЛШ), раннє ремоделювання міокарда, порушення ритму серця та виражена мітральна регургітація (МР) (М.А. Гуревич, 2002). Проте лишаються остаточно невирішеними питання щодо змін показників кардіогемодинаміки, типу ремоделювання міокарда ЛШ в гострому періоді Q-ІМ, ускладненого ГСН.

Приєднання при ГІМ ГСН супроводжується значним збільшенням рівня ендотеліна-1 (ЕТ-1), що є незалежним прогностичним фактором несприятливих клінічних наслідків захворювання (І.А. Khan, 2005). Порушення ендотеліальної функції судин при ГІМ призводить до надмірної активації тромбоцитів, які локально синтезують могутні вазоконстриктори серотонін та тромбоксан A_2 (P.W. Armstrong, 2003). Серотонін є однією з основних ланок патогенезу ІХС, надмірне його накопичення відіграє ключову роль у дестабілізації перебігу ІХС, що виявляється перетворенням стабільних форм захворювання в гострий коронарний синдром і ІМ (К. Vikenes, 1999). Однак невирішеним залишається питання щодо значущості змін рівня серотоніну у хворих на Q-ІМ з ГСН.

Надмірна агрегація тромбоцитів відіграє провідну роль у формуванні тромбоцитарного тромбу на місці пошкодження атеросклеротичної бляшки (В.З. Нетя-женко, 2004). Існують роботи, які продемонстрували підвищення ступеня агрегації тромбоцитів, що корелюють із класом ГСН. Проте питання щодо динамічних змін показників агрегації тромбоцитів у хворих на Q-ІМ з ГСН в літературі висвітлені недостатньо.

Стратегічною метою терапії хворих Q-ІМ є лікування та профілактика розвитку ГСН, для цього в останні десятиліття широко використовують інгібітори АПФ (О.М. Пархоменко, 2000). Незважаючи на доведену клінічну ефективність раннього

застосування інгібіторів АПФ у хворих в гострому періоді Q-ІМ, існує мало робіт, що досліджували безпечність раннього застосування інгібіторів АПФ при ускладненні захворювання ГСН. Необхідність використання антитромбоцитарної терапії у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН не викликає сумнівів. Ефективність комбінованої антитромбоцитарної терапії аспірином з клопідогрелем у хворих на Q-ІМ доведена двома великими багатоцентровими дослідженнями CLARITY-TIMI-28 (2005) і COMMIT/CCS-2 (2005). Проте існує недостатньо робіт, які цілеспрямовано вивчали вплив комбінації аспірину з клопідогрелем на перебіг ГСН при Q-ІМ. Все вищесказане зумовлює необхідність проведення даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри внутрішніх хвороб-1 Запорізького державного медичного університету “Діагностика та лікування інфаркту міокарда у хворих з метаболічними порушеннями (надмірна вага, гіперглікемія, дисліпопротеїнемія, артеріальна гіпертензія)” (№ держреєстрації 0104U004094).

Мета дослідження: оптимізувати лікування хворих на Q-ІМ з ГСН на основі дослідження функціонального стану судинного ендотелію, тромбоцитів, внутрішньосерцевої гемодинаміки та корекції виявлених порушень.

Завдання дослідження:

1. Вивчити функціональний стан судинного ендотелію у хворих на Q-ІМ з ГСН шляхом визначення у плазмі крові ендотеліальних вазоактивних сполук – ET-1, серотоніну.

2. Оцінити адреналініндуковану агрегацію тромбоцитів у хворих на Q-ІМ з ГСН.

3. Визначити зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки і ремоделювання шлуночків серця у хворих на Q-ІМ з ГСН.

4. Проаналізувати взаємозв'язок параметрів функціонального стану судинного ендотелію, агрегаційних властивостей тромбоцитів і гемодинаміки у хворих на Q-ІМ з ГСН.

5. Вивчити безпечність раннього призначення інгібітору АПФ квінаприлу і каптоприлу та їх вплив на динаміку рівнів ET-1 і серотоніну, показники кардіогемодинаміки у хворих ГСН, що ускладнює перебіг Q-ІМ.

6. Оцінити ефективність застосування аспірину в комбінації з клопідогрелем з метою корекції ендотеліальної дисфункції, порушеного стану системи агрегації тромбоцитів у хворих ГСН, що виникла на тлі Q-ІМ.

Об'єкт дослідження – 145 хворих на Q-ІМ.

Предмет дослідження – функціональний стан судинного ендотелію (рівень у плазмі крові ET-1 і серотоніну), стан агрегації тромбоцитів та внутрішньосерцевої кардіогемодинаміки у хворих на Q-ІМ з ГСН, їх динаміка під впливом медикаментозного лікування.

Методи дослідження: клінічні – для оцінки суб'єктивних і об'єктивних проявів та ефективності лікування Q-ІМ з ГСН проводили збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження; лабораторні – для виявлення дисфункції ендотелію методом імуноферментного аналізу визначали рівень ET-1 і серотоніну в плазмі крові; інструментальні – для встановлення змін кардіогемодинаміки використовували еходоплеркардіографію; дослідження агрегаційної активності тромбоцитів проводили за допомогою агрегатометрії; статистичні – використовувався критерій Стюдента (t), U-критерій Уїлкоксона-Манна-Уїтні, Зігеля-Тьюкі, коефіцієнт кореляції (r) (Пірсона, Спірмена).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше встановлені при ГСН у хворих на Q-ІМ особливості змін функціонального стану судинного ендотелію за показниками вмісту ET-1 і серотоніну в плазмі крові. У хворих ГСН на тлі Q-ІМ доведено більш суттєві порушення адреналініндукованої агрегації тромбоцитів, вираженість яких наростає із поглибленням ГСН. За результатами еходоплеркардіоскопії у хворих Q-ІМ, ускладнений ГСН, виявлено більш значну дилатацію лівого передсердя та ЛШ, нижчі показники систолічної функції ЛШ, виражену легенеvu гіпертензію, гіпертрофію ЛШ ексцентричного і концентричного типу. Встановлені фактори доповнюють уявлення про механізми розвитку дисфункції ендотелію і порушення агрегаційної активності тромбоцитів, порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки та ремоделювання міокарда.

Встановлено, що раннє використання квінаприлу у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, є безпечним, покращує клінічний перебіг захворювання, сприяє більш повільному та стійкому зниженню артеріального тиску (АТ), суттєвому зменшенню вмісту ET-1 в плазмі крові, регресу гіпертрофії міокарда ЛШ через 6 місяців. Доведено, що використання комбінованої антитромбоцитарної терапії аспірином і клопідогрелем у хворих ГСН при Q-ІМ супроводжується більш сприятливим клінічним перебігом захворювання, адекватною корекцією показників адреналініндукованої агрегації тромбоцитів протягом гострого періоду захворювання, більш вираженим зменшенням рівня ET-1.

Практичне значення отриманих результатів. Робота є комплексним дослідженням, у якому доведено доцільність визначення рівня ендотеліальних вазоактивних сполук (ET-1 і серотоніну) в плазмі крові хворих на Q-ІМ з ГСН для оцінки ступеня дисфункції ендотелію та розроблено методику фармакокорекції, спрямованої на відновлення функції ендотелію, тромбоцитів і зворотне ремоделювання міокарда. Доведено доцільність застосування інгібітору АПФ квінаприлу при порушеннях функціонального стану судинного ендотелію, внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на Q-ІМ з ГСН. Доведена можливість оптимізації антитромбоцитарної терапії у хворих на Q-ІМ з ГСН за допомогою комбінованого призначення аспірину і клопідогрелю.

Впровадження результатів у практику. Результати досліджень апробовано та впроваджено в практичну діяльність інфарктного відділення міської клінічної лікарні екстреної та швидкої медичної допомоги (акти впровадження від 22.05.06, 25.05.06, 31.05.06), кардіологічного відділення 6-ої міської клінічної лікарні м. Запоріжжя (акт впровадження від 03.05.07), відділення інтенсивної терапії Запорізького обласного клінічного кардіологічного диспансеру (акт впровадження від 30.04.07), а також в навчальний процес кафедри внутрішніх хвороб-1 Запорізького державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури з обраної теми, визначено завдання, підбір та клінічне обстеження хворих з використанням загальноклінічних та інструментальних методів дослідження, забір крові для виконання лабораторних досліджень, здійснено статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготовка матеріалів до публікацій, оформлено дисертаційну роботу, сформульовано висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні матеріали дисертації доповідались на Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених і спеціалістів “Від фундаментальних досліджень до медичної практики” (Харків, 2005), I всеукраїнській науково-практичній інтернет-конференції (Київ, 2005), X міжнародному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2006), 78, 79 міжвузівській науково-практичній конференції студентів і молодих вчених (Сімферополь, 2006, 2007), III міжнародній медико-фармацевтичній конференції студентів та молодих вчених (Чернівці, 2006), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених “Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики” (Запоріжжя, 2007), VIII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2007).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 13 наукових праць, 5 статей в журналах, рекомендованих ВАК України (2 статті без співавторів), 2 деклараційні патенти на винахід, 6 тез доповідей.

Структура й обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 148 сторінках друкованого тексту і складається із вступу, 5 розділів (огляд літератури, матеріали і методи досліджень, 3 розділи власних досліджень), аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 49 таблицями та 23 рисунками. Список літератури містить 216 джерел (54 кирилицею, 162 латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 145 хворих на Q-ІМ (93 чоловіки (64,1%) та 52 жінки (35,9%), середній вік (62,5±0,90) років. Діагноз Q-ІМ був встановлений на підставі критеріїв ВООЗ та Європейського товариства кардіологів. Для визначення ГСН використовували класифікацію Європейського товариства кардіологів (2005). Хворі з ГСН розподілялись відповідно класифікації Т. Killip і J.T. Kimball: до I класу увійшли 25 хворих (17%): 18 чоловіків (72%) і 7 жінок (28%), середній вік (52,4±1,95) років; до II класу увійшов 61 хворий (42%): 42 чоловіки (69%) та 19 жінок (31%), середній вік (61,5±1,30) років; у 59 хворих (41%), 33 чоловіка (56%) і 26 жінок (44%), середній вік (67,8±1,13) років, діагностований III клас за Killip. Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб. На момент включення в дослідження хворі перебували на стаціонарному лікуванні в реанімаційному блоці інфарктного відділення Запорізької міської клінічної лікарні екстреної та швидкої медичної допомоги та блоці реанімації Обласного кардіологічного диспансера м. Запоріжжя. Критеріями включення був верифікований гострий Q-ІМ ЛШ та згода хворого на участь у дослідженні. Критеріями виключення були наявність артеріальної гіпертензії (АГ) III ступеня, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипечної кишки в стадії загострення, цукровий діабет I типу, загострення хронічних запальних хвороб, ниркова та печінкова недостатність, набуті та вроджені вади серця, непереносимість інгібіторів АПФ в анамнезі.

У 20 хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН (Killip II-III), на фоні базисної терапії через 24 години від початку захворювання за умови відсутності гіпотонії (систоличний артеріальний тиск (САТ) не нижче 110 мм рт.ст.) призначали інгібітор АПФ квінаприл ("Акупро" фірма "Godecke AG" (Німеччина), компанія групи Пфайзер, США, реєстраційне посвідчення № UA/1570/01/04) в початковій дозі 5 мг на добу (середня доза 10 мг на добу). 31 хворий на Q-ІМ, ускладнений ГСН (Killip II-III), отримували інгібітор АПФ каптоприл (ВАТ "Київмедпрепарат", Україна) в початковій дозі 12,5 мг на добу (середня доза складала 50 мг на добу). Препарати застосовували протягом усього стаціонарного курсу терапії та після виписки.

У 45 хворих на Q-ІМ з ГСН (Killip II-III) на тлі базисної терапії використовували комбінацію клопідогрелю (Плавікс, "Sanofi-Synthelabo", Франція, реєстраційне посвідчення № UA/0816/01/01) і аспірину. Клопідогрель використовували за схемою: 300 мг одноразово – навантажувальна доза, з наступним прийомом 75 мг на добу. Аспірин призначали в навантажувальній дозі 325 мг, з наступним переходом на 100 мг на добу. 75 хворих Q-ІМ з ГСН (Killip II-III) отримували аспірин 325 мг навантажувальна доза, 100 мг на добу в подальшому. Препарати застосовували протягом усього стаціонарного курсу терапії та після виписки.

Всім хворим проводили комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг, даних анамнезу, об'єктивних (огляд, пальпація, перкусія, аускультация) і додаткових (лабораторних і інструментальних) методів дослідження згідно загальноприйнятих стандартних критеріїв. Із інструментальних методів дослідження використовували ЕКГ, еходоплеркардіографію проводили на апаратах "Sonos-100" фірми "Hewlett-Packard" (США), VIVID 3 PRO EXPERT фірми General Electric (США) та Siemens G50 (Німеччина). Із лабораторних даних в день проявів ГСН та через 14 днів за допомогою набору реактивів Endothelin-1 ELISA Systems виробництва фірми Peninsula Laboratories, Inc. (США) і серотоніну набором реагентів Serotonin ELISA KIT виробництва фірми IBL (Німеччина). Показники агрегації тромбоцитів досліджувались на двоканальному лазерному агрегометрі AP 2110 (ЗАТ "СОЛАР", Білорусь). Статистичний аналіз отриманих результатів проводили методом варіаційної статистики з використанням ліцензійного пакету програм "Statistica" (version 6.0, Stat Soft Inc, США). Розраховувались середнє значення (M), дисперсія, стандартне відхилення, медіана (m), вірогідність та рівень значущості (p). При нормальному розподілі вибірок вірогідність відмінностей підтверджувалась використанням критерію Стьюдента (t). При аналізі вибірок, що не відповідають законам нормального Гаусовського розподілу, використовувався U-критерій Уїлкоксона-Манна-Уїтні. Для аналізу розсіювання показника у двох вибірках, що не відповідають закону нормального розподілу, використовувався метод Зігеля-Тьюкі. Для оцінки ступеня взаємозв'язку використовувався коефіцієнт кореляції (r): при нормальному законі розподілу показників – кореляція Пірсона, а при ненормальному – кореляція Спірмена.

Результати дослідження та їх обговорення. Початковий вміст ET-1 у хворих на Q-ІМ з ГСН був вірогідно вищим порівняно зі здоровими в 12,6 разів і хворими без ГСН на 100% (p<0,001). Рівень ET-1 наростає із класом ГСН, порівняно з Killip I він вищий при Killip II (на 73%, p<0,05), Killip III (на 113%, p<0,01). При Killip III рівень ET-1 вірогідно перевищує показник хворих з Killip II (на 23%, p<0,05). Максимальні показники початкового ET-1 серед хворих на Q-ІМ з ГСН мали місце при Killip III (61,9±3,84 нг/л), рецидивуючому перебігу ГСН (59,1±3,43 нг/л) та пацієнтів віком 45-59 років (62,6±6,17 нг/л). На 14 добу спостереження у відсотковому співвідношенні із початковим рівнем, відзначено вірогідне зниження концентрації ET-1: у пацієнтів з ГСН на 40% (p<0,05), в групі без ГСН – на 97% (p<0,01), однак зберігається значна перевага вмісту ET-1 порівняно зі здоровими. Достовірне зменшення вмісту ET-1 на 14 добу відбувалось при Killip II (на 35%, p<0,01), Killip III (на 40%, p<0,01).

Таким чином у результаті проведених досліджень у хворих з ГСН внаслідок Q-ІМ має місце порушення ендотеліальної функції, яке виявляється у вірогідному

підвищенні рівня ET-1 в плазмі крові, що зберігається протягом всього гострого періоду захворювання.

Визначення початкового рівня серотоніну в плазмі крові хворих ГСН продемонструвало вірогідно більші його значення порівняно зі здоровими (на 241%, $p < 0,001$). В групі хворих без ГСН початковий рівень серотоніну більший порівняно зі здоровими на 145% ($p < 0,05$). Вміст серотоніну збільшується із класом ГСН: при Killip III рівень аміну в плазмі крові вищий аніж при Killip I (на 45%, $p < 0,05$). В динаміці спостереження на 14 добу у хворих на Q-ІМ з ГСН рівень серотоніну збільшується на 34% ($p < 0,01$) і вірогідно перевищує показники здорових (в 4,6 рази, $p < 0,001$) та хворих без ГСН (на 43%, $p < 0,05$). В групі з Killip III в динаміці спостереження рівень серотоніну вірогідно перевищує показник Killip I (на 53%, $p < 0,05$). Достовірне підвищення рівня серотоніну на 14 добу порівняно з початковим рівнем відбувалось при Killip II (на 34%, $p < 0,05$), Killip III (на 38%, $p < 0,01$), у жінок (на 66%, $p < 0,01$), при передній локалізації ІМ (на 36%, $p < 0,05$), у старших 60 років (на 39%, $p < 0,01$), при рецидивуючому перебігу ГСН (на 45%, $p < 0,01$), при супутній АГ (на 39%, $p < 0,01$), першому (на 25%, $p < 0,05$) і повторному (на 69%, $p < 0,05$) ІМ. В групі з ГСН та супутньою АГ, вміст серотоніну на 14 добу вірогідно вищий порівняно з хворими без АГ (на 42%, $p < 0,05$).

В групі хворих на Q-ІМ з ГСН протягом гострого періоду захворювання має місце високий рівень серотоніну, що може свідчити про наявність ендотеліальної дисфункції судин. Існують роботи, що продемонстрували збільшену констрикторну відповідь судин на дію серотоніну за наявності ішемічної хвороби серця [K. Vickers, 1999], більш того, вазоконстрикторна дія серотоніну зумовлена його стимулюючою дією на секрецію і посилення дії інших вазоконстрикторів, таких як ангіотензин II та адреналін. Вищий рівень серотоніну у хворих з ГСН може бути наслідком збільшеної його секреції тромбоцитами та порушенням інактивації легень через наявність застійних явищ. Підвищення концентрації серотоніну в динаміці спостереження у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, може свідчити про збереження та прогресування ендотеліальної дисфункції судин. З іншого боку, є роботи, які продемонстрували компенсаторну дію серотоніну відносно інотропної функції ЛШ в умовах ІМ, ускладненого ГСН.

При дослідженні адреналініндукованої агрегації тромбоцитів виявлено такі зміни: у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, відзначається суттєве збільшення агрегаційної активності тромбоцитів, що виявляється у підвищенні початкового ступеня ($95,1 \pm 3,41\%$) та швидкості адреналініндукованої агрегації тромбоцитів ($36,8 \pm 2,34\%$ на хв) і зменшенням часу максимальної агрегації тромбоцитів ($7,8 \pm 0,22$ хв). Порівняно з групою здорових, у хворих з ГСН на першу добу вірогідно вищі ступінь (на 74%, $p < 0,001$) та швидкість агрегації (на 58%, $p < 0,05$), менший час максимальної агрегації тромбоцитів (на 18%, $p < 0,01$). У порівнянні з хворими без

ГСН, в групі з ГСН вірогідно вищій початковий ступінь (на 39%, $p < 0,001$) та швидкість агрегації тромбоцитів (на 48%, $p < 0,05$). Підвищення ступеня і швидкості агрегації тромбоцитів відбувається паралельно з наростанням класу ГСН при Killip I ($68,4 \pm 3,59$ та $24,8 \pm 2,75$), Killip II ($89,9 \pm 4,31$ та $33,3 \pm 3,07$), Killip III ($102,0 \pm 5,33$ та $41,4 \pm 3,53$, відповідно). Порівняно з Killip I ступінь агрегації тромбоцитів вищий при Killip II на 31 % ($p < 0,01$), Killip III на 49% ($p < 0,001$). Швидкість агрегації у хворих з Killip III вища аніж при Killip I (на 67%, $p < 0,01$).

У хворих на Q-ІМ з ГСН у відсотковому співвідношенні із початковим рівнем відбувається достовірне зменшення ступеня агрегації тромбоцитів на 3 добу (на 125%, $p < 0,001$), 7 (на 94%, $p < 0,001$), 10 (на 68%, $p < 0,001$), 14 (на 87%, $p < 0,001$) доби. В групі без ГСН ступінь агрегації вірогідно знизився на 3 добу (на 53%, $p < 0,01$), 7 (на 62%, $p < 0,01$), 10 (на 67%, $p < 0,01$), 14 (на 40%, $p < 0,05$) доби (рис. 1).

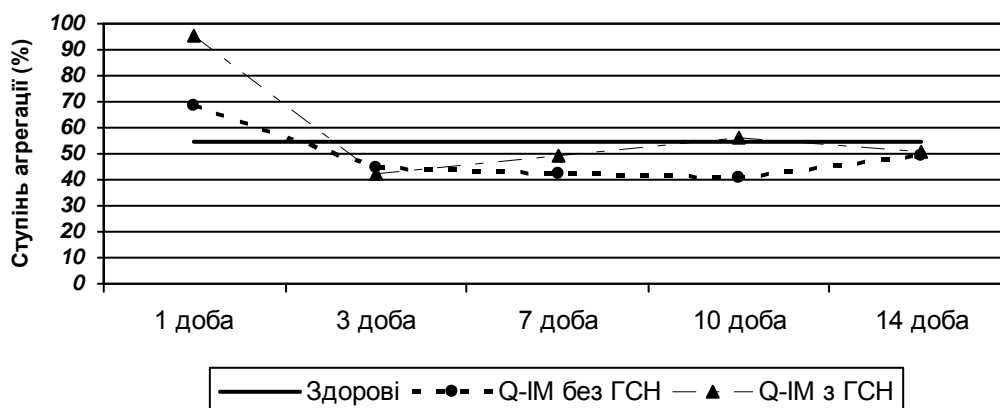


Рис. 1. Динаміка ступеня адреналініндукованої агрегації тромбоцитів при Q-ІМ з ГСН

При ГСН швидкість агрегації вірогідно знизилась на 3 добу (на 76%, $p < 0,001$), 7 (на 89%, $p < 0,001$), 10 (на 67%, $p < 0,001$), 14 (на 74%, $p < 0,001$) доби. У пацієнтів без ГСН вірогідної динаміки швидкості агрегації тромбоцитів не спостерігалось (рис. 2).

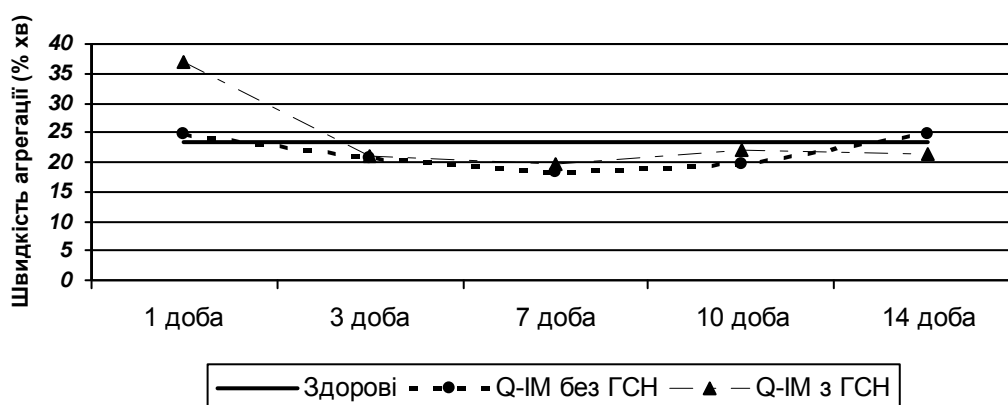


Рис. 2. Динаміка швидкості адреналініндукованої агрегації тромбоцитів при Q-ІМ з ГСН

Таким чином при ІМ має місце збільшення агрегаційної активності тромбоцитів, яка більш виражена при ускладненні захворювання ГСН. При

динамічному спостереженні, починаючи з 3 доби, у хворих на Q-ІМ з ГСН відбувається зниження агрегаційної активності тромбоцитів, яке виявляється вірогідним зменшенням ступеня та швидкості агрегації тромбоцитів. У подальші дні ступінь та швидкість агрегації тромбоцитів зберігаються на рівні показників здорових. Час максимальної агрегації тромбоцитів протягом всього періоду спостереження лишається меншим аніж у здорових.

Аналіз показників ультразвукового дослідження серця в гострий період захворювання у хворих на Q-ІМ з ГСН продемонстрував виражену дилатацію лівих камер серця. Порівняно зі здоровими більші розмір ЛП (у хворих без ГСН на 11%, $p < 0,01$, з ГСН на 20%, $p < 0,001$), КСО (на 43%, $p < 0,01$, та 120%, $p < 0,001$, відповідно). У хворих з ГСН, порівняно зі здоровими, КДО ЛШ більший на 49% ($p < 0,001$). Більш виражена дилатація лівих відділів серця спостерігалась за наявності ГСН порівняно з хворими без ГСН – більші розміри ЛПс (на 8%, $p < 0,05$), КДО (на 35%, $p < 0,001$), КСО (на 54%, $p < 0,001$). Ступінь дилатації збільшується із класом ГСН. Розмір ЛПс у хворих з Killip III переважає показник Killip I (на 13%, $p < 0,01$) та Killip II (на 7%, $p < 0,05$). Порівняно з хворими Killip I відмічені більші КДО (при Killip II на 35%, при Killip III на 34%, $p < 0,001$) та КСО ЛШ (на 45 і 64% ($p < 0,001$), відповідно).

Ступінь дилатації лівого передсердя та шлуночка залежить від вираженості ДД міокарда (у порівнянні з ДД I при ДД III типу розмір ЛПс більший при ДД II (на 10%, $p < 0,05$) та ДД III (на 7%, $p < 0,05$), КСО ЛШ більший при ДД III типу на 42% ($p < 0,01$), ступені МР (порівняно з МР I, розмір ЛПс і КСО ЛШ вірогідно переважають при МР III (на 15 і 57%, ($p < 0,01$), відповідно) та МР IV (на 20 і 65%, ($p < 0,01$), відповідно).

У хворих на Q-ІМ, що мали ГСН, спостерігається зниження насосної функції серця, яке виявляється у вірогідному зниженні ФВ ЛШ порівняно зі здоровими (на 36%, $p < 0,001$) і хворими без ГСН (на 11%, $p < 0,05$). Ступінь зниження ФВ ЛШ залежить від класу ГСН (при Killip III ФВ вірогідно менша аніж при Killip I на 20% ($p < 0,01$) та Killip II на 16% ($p < 0,01$)); вираженості ДД міокарда (при ДД III типу порівняно з ДД I, ФВ менша на 34%, $p < 0,05$); ступеня МР (порівняно з МР I, ФВ ЛШ вірогідно менша при МР II (на 14%, $p < 0,05$), МР III (на 39%, $p < 0,001$), та МР IV (на 51%, $p < 0,01$). Вірогідно менші показники ФВ ЛШ мають місце у хворих з ГСН без АГ (на 16%, $p < 0,05$) та в віковій групі 45-59 років (на 16%, $p < 0,05$). Наявність ГСН супроводжується підвищенням КДТ ЛШ порівняно зі здоровими (на 75%, $p < 0,001$) і хворими без ГСН (на 41%, $p < 0,01$). КДТ наростає з класом ГСН (порівняно з Killip I, показник вищий при Killip II на 36% та Killip III на 45%, $p < 0,001$).

При Q-ІМ з ГСН спостерігається легенева гіпертензія. Показник СТЛА вірогідно переважає такий у здорових (на 84%, $p < 0,001$) і хворих без ГСН на 24% ($p < 0,01$). Із поглибленням проявів ГСН вираженість легеневої гіпертензії наростає порівняно з Killip I, СТЛА вищий при Killip II на 19% ($p < 0,05$), Killip III – на 29% ($p < 0,01$). Найбільший СТЛА має місце при рестриктивному типі ДД ЛШ (43,4 \pm 3,17

мм рт.ст.), він вищий за показник хворих з ДД внаслідок порушення релаксації ЛШ на 27% ($p < 0,05$). Легенева гіпертензія наростає зі збільшенням ступеня МР, порівняно з МР I ступеня СТЛА вірогідно вищий при МР II (на 26%, $p < 0,05$), МР III (на 36%, $p < 0,01$) та МР IV ступеня (на 47%, $p < 0,05$).

У хворих Q-ІМ з ГСН відзначено наявність гіпертрофії міокарда ЛШ концентричного (51%) та ексцентричного типу (49%). Порівняно зі здоровими більшими є показники ТМШП (на 48%, $p < 0,001$), ТЗСЛШ (на 51%, $p < 0,001$), ММЛШ (на 126%, $p < 0,001$), ІММЛШ (на 115%, $p < 0,001$) та ВТС ЛШ (на 32%, $p < 0,001$). Вірогідно більша ТМШП реєструвалась при задній локалізації ІМ (на 12%, $p < 0,05$), при супутній АГ (на 7%, $p < 0,05$), у хворих старших від 60 років (на 11%, $p < 0,01$). Визначається прямий кореляційний зв'язок ТМШП із задньою локалізацією ІМ ($r = +0,27$, $p < 0,02$), наявністю АГ ($r = +0,22$, $p < 0,05$), віком ($r = +0,32$, $p < 0,01$). ТЗСЛШ переважає у хворих старших від 60 років (на 8%, $p < 0,05$). ВТС ЛШ достовірно більша при задній локалізації ІМ (на 14%, $p < 0,05$), в групі старших від 60 років (на 15%, $p < 0,001$) та у хворих без аневризми ЛШ (на 12%, $p < 0,05$). Мають місце прямі кореляційні зв'язки ВТС ЛШ з задньою локалізацією ІМ ($r = +0,28$, $p < 0,01$), віком ($r = +0,40$, $p < 0,001$), і зворотній – з наявністю аневризми ЛШ ($r = -0,25$, $p < 0,05$). Порівняно з хворими без ГСН у пацієнтів з ГСН більші ММЛШ (на 27%, $p < 0,001$) та ІММЛШ (на 28%, $p < 0,001$). Порівняно з групою Killip I ММЛШ і ІММЛШ вірогідно більші при Killip II (на 29%, $p < 0,01$ і 31%, $p < 0,001$) та Killip III (на 24 і 25%, $p < 0,001$).

З типом ДД корелюють розмір ЛПс ($r = +0,31$, $p < 0,01$), КСО ЛШ ($r = +0,38$, $p < 0,001$), СТЛА ($r = +0,30$, $p < 0,02$) та ФВ ЛШ ($r = -0,42$, $p < 0,001$). Ступінь МР має пряму кореляцію з розміром ЛПс ($r = +0,59$, $p < 0,001$), КДО ЛШ ($r = +0,29$, $p < 0,01$), КСО ЛШ ($r = +0,46$, $p < 0,001$), КДТ ЛШ ($r = +0,27$, $p < 0,05$), СТЛА ($r = +0,37$, $p < 0,001$), ММЛШ ($r = +0,22$, $p < 0,05$), ІММЛШ ($r = +0,23$, $p < 0,05$), та зворотну з ВТС ЛШ ($r = -0,22$, $p < 0,05$), ФВ ЛШ ($r = -0,52$, $p < 0,001$).

Результати дослідження дають змогу визначити, що в гострому періоді Q-ІМ, ускладненого ГСН, спостерігаються зміни, які виявляються дилатацією лівих порожнин серця, погіршенням його насосної функції і гіпертрофією міокарда ЛШ ексцентричного (49%) та концентричного типу (51%). Вищевказані зміни поглиблюються з наростанням класу ГСН, ступеня МР та поглибленням ДД ЛШ.

Дослідження кореляційних залежностей дозволило встановити такі зв'язки параметрів функціонального стану ендотелію судин, агрегаційних властивостей тромбоцитів та змін кардіогемодинаміки в гострому періоді Q-ІМ, ускладненого ГСН. З наявністю ГСН виявлено прямі кореляційні зв'язки початкового рівня ET-1 ($r = +0,49$, $p < 0,001$), ступеня агрегації тромбоцитів ($r = +0,44$, $p < 0,001$), швидкості агрегації ($r = +0,26$, $p < 0,05$), розміру ЛПс ($r = +0,20$, $p < 0,05$), КДО ЛШ ($r = +0,41$, $p < 0,001$), КСО ЛШ ($r = +0,42$, $p < 0,001$), КДТ ЛШ ($r = +0,57$, $p < 0,001$), СТЛА ($r = +0,30$, $p < 0,01$), ММЛШ ($r = +0,35$, $p < 0,001$), та ІММЛШ ($r = +0,37$, $p < 0,001$), зворотна кореляційна залежність

має місце з ФВ ЛШ ($r=-0,19$, $p<0,05$). Клас ГСН позитивно корелював з рівнем ET-1 ($r=+0,51$, $p<0,001$), ступенем агрегації тромбоцитів ($r=+0,44$, $p<0,001$) та швидкістю агрегації тромбоцитів ($r=+0,33$, $p<0,01$), розміром ЛПс ($r=+0,34$, $p<0,001$), КДО ЛШ ($r=+0,32$, $p<0,001$), КСО ЛШ ($r=+0,40$, $p<0,001$), КДТ ЛШ ($r=+0,53$, $p<0,001$), СТЛА ($r=+0,32$, $p<0,001$), ММЛШ ($r=+0,27$, $p<0,01$), ІММЛШ ($r=+0,28$, $p<0,01$) і негативно з ФВ ЛШ ($r=-0,31$, $p<0,001$).

Виявлено взаємозв'язки параметрів функціонального стану ендотелію судин, агрегаційних властивостей тромбоцитів та змін кардіогемодинаміки. Ендотеліальна дисфункція асоційована із підвищенням агрегаційної активності тромбоцитів, що засвідчується прямою кореляційною залежністю початкового рівня ET-1 зі швидкістю агрегації тромбоцитів на 1 добу ($r=+0,52$, $p<0,02$). Високий початковий рівень ET-1 пов'язаний із збільшенням ступеня МР ($r=+0,48$, $p<0,02$) та СТЛА ($r=+0,45$, $p<0,02$) і зниженням ФВ ЛШ ($r=-0,40$, $p<0,05$), ТМШП ($r=-0,49$, $p<0,02$), ТЗСЛШ ($r=-0,38$, $p<0,05$), та ВТС ЛШ ($r=-0,55$, $p<0,01$). Збільшення початкового ступеня агрегації тромбоцитів супроводжує зниження скоротливої здатності міокарда і підтверджується зворотнім кореляційним зв'язком із ФВ ЛШ ($r=-0,32$, $p<0,05$). Таким чином високий рівень ET-1 у хворих на Q-ІМ з ГСН супроводжується більш вираженою агрегаційною активністю тромбоцитів, регургітацією на мітральному клапані і легеневою гіпертензією, меншою ФВ ЛШ. Високий початковий ступінь агрегації тромбоцитів супроводжується більшим зниженням ФВ ЛШ.

Вивчення впливу терапії інгібіторами АПФ дало змогу встановити, що застосування квінаприлу в початковій дозі 5 мг на добу (середня доза 10 мг на добу) у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, порівняно з терапією каптоприлом (початкова доза 12,5 мг на добу, середня доза 50 мг на добу) сприяє покращенню клінічного перебігу захворювання, були відсутні летальні випадки захворювання, шлуночкова тахікардія, атріовентрикулярна блокада II-III ступеня, на момент виписки із стаціонару рідше реєструвалась серцева недостатність (СН) II А стадії (на 27%, $p<0,05$). При використанні квінаприлу та каптоприлу у хворих на Q-ІМ з ГСН спостерігалось вірогідне зниження САТ та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) з утриманням його в межах нормальних величин. Встановлено, що підвищення САТ вище 170 мм рт.ст. під час лікування квінаприлом спостерігалось у 3 хворих (15%) на 3 та 7 добу, і потребувало збільшення дози препарату вдвічі. В групі хворих, яким призначався каптоприл, збільшення САТ вище 170 мм рт.ст. мало місце у 4 хворих (13%) на 3, 5, 7 та 11 добу і також корегувалось підвищенням дози вдвічі. Зниження САТ (менше 110 мм рт.ст) в групі квінаприлу відмічено у 5 хворих (20%) на 5, 7, та 13 добу, гіпотензія "першої дози" спостерігалась у одного досліджуваного. Вищезазначені зміни АТ корегувались зменшенням дози препарату вдвічі. В групі каптоприлу значне зниження САТ зареєстровано у 12 хворих (39%) на 5, 7, 9 та 11

добу, з них гіпотензія “першої дози” спостерігалась у 6 пацієнтів (50%). Корекція АТ зменшенням дози вдвічі була вдалою у всіх хворих.

За даними еходоплеркардіоскопії, у хворих, які протягом 6 місяців отримували квінаприл, порівняно з гострим періодом захворювання, відмічалось вірогідне зниження ММЛШ (на 25%, $p < 0,05$) та КДТ ЛШ (на 20%, $p < 0,05$). При використанні каптоприлу через 6 місяців відзначено достовірне зниження КДТ ЛШ (на 24%, $p < 0,05$).

Дослідження впливу інгібіторів АПФ на показники функціонального стану судинного ендотелію в гострому періоді Q-ІМ з ГСН продемонструвало вірогідне зниження рівня ET-1 у плазмі крові у хворих групи квінаприлу (на 52%, $p < 0,05$) і недостовірне зменшення при використанні каптоприлу (на 17%, $p > 0,05$). У хворих, що отримували квінаприл, рівень ET-1 на 14 добу був меншим порівняно з групою каптоприлу на 47% ($p < 0,05$). За рівнем серотоніну на 14 добу між групами вірогідних відмінностей не було.

Таким чином, у хворих на Q-ІМ з ГСН, що отримували квінаприл, порівняно з хворими, котрим призначався каптоприл, спостерігався сприятливіший клінічний перебіг гострого періоду захворювання з більш повільним та стійким зниженням АТ, вірогідне зменшення вмісту ET-1 в плазмі крові, регрес гіпертрофії міокарда ЛШ і зменшення КДТ при обстеженні через 6 місяців.

Дослідження впливу антитромбоцитарної терапії продемонструвало, що використання комбінації аспірину (навантажувальна доза 325 мг, потім 100 мг на добу) з клопідогрелем (300 мг навантажувальна доза з наступним переходом на 75 мг на добу) в гострому періоді Q-ІМ з ГСН порівняно з монотерапією аспірином (325 мг навантажувальна доза з подальшим прийомом 100 мг на добу), супроводжувалось вірогідно меншою кількістю рецидивів ГСН (на 27%, $p < 0,05$), нижчим середнім класом ГСН на 3 добу ($p < 0,01$), відсутністю тромбендокардиту. Рідше спостерігались летальні наслідки захворювання (на 10%, $p > 0,05$), рецидиви ІМ (на 5%, $p > 0,05$), епістенокардитичний перикардит (на 6%, $p > 0,05$), атріовентрикулярна блокада III ступеня (на 6%, $p > 0,05$). На момент виписки із стаціонару у хворих, яким призначалась комбінована терапія аспірином з клопідогрелем, частіше реєструвалась застійна СН I стадії (на 22%, $p < 0,05$) і рідше СН II A стадії (на 24%, $p < 0,05$).

Під впливом терапії аспірином з клопідогрелем відбувалось вірогідне зниження, порівняно з початковими значеннями, ступеня агрегації тромбоцитів на 3 добу (на 118%, $p < 0,001$), 7 добу (на 131%, $p < 0,001$), 10 добу (на 75%, $p < 0,001$) та 14 добу (на 121%, $p < 0,001$). При використанні монотерапії аспірином, ступінь агрегації тромбоцитів знизився на 3 добу (на 131%, $p < 0,001$), 7 добу (на 95%, $p < 0,001$), 10 добу (на 54%, $p < 0,001$) та 14 добу (на 47%, $p < 0,001$). Швидкість агрегації тромбоцитів в групі аспірину з клопідогрелем вірогідно знижувалась на 3 добу (на 37%, $p < 0,05$), 7 добу (на 76%, $p < 0,01$), 10 добу (на 45%, $p < 0,05$), та 14 добу (на 99%, $p < 0,01$). У хворих

з монотерапією аспірином швидкість агрегації, порівняно з похідною, знизилась на 3 добу (на 165%, $p < 0,001$), 7 добу (на 113%, $p < 0,001$), 10 добу (на 115%, $p < 0,001$) та 14 добу (на 42%, $p < 0,05$).

При комбінованому використанні аспірину з клопідогрелем у відсотковому співвідношенні із початковим рівнем максимальне зниження ступеня агрегації тромбоцитів відбувається на 7 добу (на 131%, $p < 0,001$), швидкості агрегації в групі – на 14 добу (на 99%, $p < 0,001$). При використанні монотерапії аспірином найбільш виражене зниження ступеня та швидкості агрегації тромбоцитів спостерігається на 3 добу (на 131 та 165% ($p < 0,001$) відповідно), проте з подальшим поступовим збільшенням. На 14 добу при використанні аспірину з клопідогрелем, порівняно з монотерапією аспірином, мали місце вірогідно нижчі ступінь (на 50%, $p < 0,05$) та швидкість (на 65%, $p < 0,01$) агрегації тромбоцитів. Спостерігався негативний кореляційний зв'язок комбінованої терапії зі ступенем ($r = -0,36$, $p < 0,05$) та швидкістю ($r = -0,48$, $p < 0,01$) агрегації тромбоцитів на 14 добу. Це свідчить про більш виражену дію комбінованої антитромбоцитарної терапії аспірином та клопідогрелем наприкінці гострого періоду Q-ІМ з ГСН.

Щодо впливу антитромбоцитарної терапії на ендотеліальну дисфункцію то при дослідженні на 14 добу відбувається вірогідне зниження рівня ET-1: у хворих з аспірином та клопідогрелем на 50% ($p < 0,05$), при використанні монотерапії аспірином – на 36%, ($p < 0,01$). Рівень серотоніну в динаміці спостереження вірогідно збільшується в групі аспірину з клопідогрелем на 44% ($p < 0,05$), при використанні лише аспірину – на 31% ($p < 0,05$). За рівнем серотоніну на 14 добу достовірної різниці між групами залежно від виду антитромбоцитарної терапії не було.

Отже, за результатами проведеного дослідження, у хворих на Q-ІМ з ГСН спостерігалась більша ефективність використання комбінованої антитромбоцитарної терапії аспірином і клопідогрелем. Це підтверджується сприятливішим клінічним перебігом і адекватною корекцією порушень агрегації тромбоцитів протягом гострого періоду захворювання, більш вираженим зменшенням рівня ET-1 в динаміці спостереження порівняно з монотерапією аспірином.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено актуальне наукове завдання кардіології – встановлено особливості змін ендотеліну-1, серотоніну, агрегації тромбоцитів, структурно-геометричних та функціональних параметрів серця і їх взаємозв'язки у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю,

обґрунтовано необхідність оптимізації лікування за допомогою призначення інгібітору АПФ та антиагрегантів аспірину з клопідогрелем.

1. Гостра серцева недостатність у хворих на Q-інфаркт міокарда супроводжується порушенням ендотеліальної функції судин, що характеризується суттєвим збільшенням рівня в плазмі крові ендотеліну-1 ($57,9 \pm 2,66$ нг/л), порівняно з хворими без гострої серцевої недостатності ($29,0 \pm 2,72$ нг/л). Рівень секреції ендотеліну-1 залежить від класу гострої серцевої недостатності: у пацієнтів з II класом за Killip вміст ендотеліну-1 був вищим на 73%, з III класом на 113% порівняно з хворими на Q-інфаркт міокарда без ГСН. Максимальне підвищення рівня ендотеліну-1 визначалось при Killip III, рецидивуючому перебігу гострої серцевої недостатності, передньому інфаркті міокарда, в групі хворих віком 45-59 років. По закінченні гострого періоду захворювання відбувалось зниження рівня ендотеліну-1 у хворих з гострою серцевою недостатністю на 40%, без гострої серцевої недостатності на 97%.

2. Для хворих з гострою серцевою недостатністю на тлі Q-інфаркту міокарда характерне збільшення плазматичного рівня серотоніну ($9,9 \pm 0,60$ нг/мл) порівняно з хворими без ГСН ($7,1 \pm 1,31$ нг/мл). Збільшення рівня серотоніну залежить від класу гострої серцевої недостатності. Максимальні значення серотоніну спостерігались у чоловіків, при передній локалізації інфаркту міокарда, у хворих віком 45-59 років, при супутній артеріальній гіпертензії. По закінченні гострого періоду інфаркту міокарда рівень серотоніну в групі з гострою серцевою недостатністю збільшився на 34%.

3. ГСН у хворих на Q-інфаркт міокарда супроводжується збільшенням агрегаційної активності тромбоцитів, що виявляється суттєвим підвищенням ступеня адреналініндукованої агрегації у порівнянні з хворими без ГСН на 39% та швидкості агрегації тромбоцитів – на 48%. Порушення адреналініндукованої агрегації тромбоцитів залежать від класу ГСН. Максимальне підвищення ступеня агрегації тромбоцитів при гострій серцевій недостатності спостерігалось при Killip III та у жінок, швидкість агрегації найвища при Killip III, повторних інфарктах міокарда та у жінок.

4. За даними еходоплеркардіоскопії, у хворих з гострою серцевою недостатністю, що ускладнює Q-інфаркт міокарда, спостерігається достовірне збільшення систолічного розміру ЛП на 8%, КДО на 35%, КСО на 54%, зменшення ФВ на 11% порівняно з хворими без ГСН, які залежали від класу ГСН, вираженості діастолічної дисфункції міокарда та мітральної регургітації. Зміни розмірів лівого шлуночка та погіршення його скоротливої здатності у хворих на Q-інфаркт міокарда з гострою серцевою недостатністю супроводжуються гіпертрофією міокарда концентричного (51%) та ексцентричного типу (49%). В групі хворих на Q-інфаркт міокарда без ГСН концентрична гіпертрофія спостерігалась у 63%, а ексцентрична – у 37%.

5. У хворих на Q-інфаркт міокарда в гострому періоді з класом ГСН позитивно корелювали рівень ендотеліну-1 ($r=+0,51$), ступінь агрегації тромбоцитів ($r=+0,44$) та швидкість агрегації ($r=+0,33$), розмір ЛПС ($r=+0,34$), КДО ЛШ ($r=+0,32$), КСО ЛШ ($r=+0,40$), КДТ ЛШ ($r=+0,53$), СТЛА ($r=+0,32$), ІММЛШ ($r=+0,28$) і негативно ФВ ЛШ ($r=-0,31$). Початковий рівень ендотеліну-1 позитивно корелює з швидкістю агрегації тромбоцитів ($r=+0,52$), ступенем регургітації на мітральному клапані ($r=+0,48$), СТЛА ($r=+0,49$) і негативно – з ФВ ЛШ ($r=-0,40$), ТМШП ($r=-0,49$), ТЗСЛШ ($r=-0,38$) та ВТС ЛШ ($r=-0,55$). Ступінь агрегації тромбоцитів має зворотну кореляційну залежність із ФВ ($r=-0,32$).

6. Застосування квінаприлу в початковій дозі 5 мг на добу (середня доза 10 мг на добу) у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, порівняно з терапією каптоприлом (початкова доза 12,5 мг на добу, середня доза 50 мг на добу) є безпечним, сприяє покращенню клінічного перебігу захворювання без проявів серйозних кардіальних подій на госпітальному етапі (смерть, шлуночкова тахікардія, атріовентрикулярна блокада II-III ступеня, менша вираженість застійної СН), більш повільному та стійкому зниженню артеріального тиску, суттєвому зменшенню вмісту ET-1 в плазмі крові на 14 добу (на 52%, $p<0,05$), в групі каптоприлу на 17% ($p>0,05$). Рівень серотоніну між групами не відрізнявся. Через 6 місяців застосування квінаприлу спостерігається регрес гіпертрофії міокарда ЛШ (зниження ММЛШ на 25%), покращення насосної функції лівого шлуночка (зменшення КДТ ЛШ на 20%).

7. Використання комбінованої антитромбоцитарної терапії аспірином (навантажувальна доза 325 мг, потім 100 мг на добу) і клопідогрелем (300 мг навантажувальна доза з наступним переходом на 75 мг на добу) в гострому періоді Q-ІМ з ГСН порівняно з монотерапією аспірином (325 мг навантажувальна доза з подальшим прийомом 100 мг на добу) супроводжується сприятливішим клінічним перебігом захворювання (меншою кількістю летальних випадків, рецидивів ГСН, застійної СН, відсутністю тромбендокардиту), забезпечує адекватну корекцію порушень агрегації тромбоцитів протягом гострого періоду захворювання (на 14 добу нижчі ступінь (на 50%) та швидкість (на 65%) агрегації тромбоцитів), характеризується більш вираженим зменшенням рівня ET-1 (на 50%), в групі аспірину (на 36%).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рівень ET-1 у хворих на Q-інфаркт міокарда доцільно використовувати як критерій вираженості ендотеліальної дисфункції при гострій серцевій недостатності.

2. Підвищення ступеня та швидкості адреналініндукованої агрегації тромбоцитів, виявлене при гострій серцевій недостатності у хворих на Q-інфаркт міокарда, є підставою для рекомендації комбінованої терапії антиагрегантних препаратів аспірину та клопідогрелю.

3. Визначення ступеня та швидкості адреналініндукованої агрегації тромбоцитів є інформативним критерієм оцінки динаміки агрегаційної активності тромбоцитів під впливом терапії аспірином і комбінації аспірину з клопідогрелем на тлі базисної терапії гострої серцевої недостатності у хворих Q-інфарктом міокарда.

4. Раннє призначення комбінації аспірину (в навантажувальній дозі 325 мг, з наступним переходом на 100 мг на добу) та клопідогрелю (300 мг одноразово – навантажувальна доза, з наступним прийомом 75 мг на добу) при гострій серцевій недостатності протягом гострого періоду Q-інфаркту міокарда покращує клінічний перебіг захворювання, зменшує вираженість ендотеліальної дисфункції і корегує стан агрегації тромбоцитів.

5. У хворих гострою серцевою недостатністю внаслідок Q-інфаркту міокарда доцільно застосовувати інгібітор АПФ квінаприл через 24 години від початку захворювання за умови відсутності гіпотонії (САТ не нижче 110 мм рт.ст.) в початковій дозі 5 мг на добу (середня доза 10 мг на добу) для запобігання прогресування застійної серцевої недостатності та корекції ендотеліальної дисфункції.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Бідзіля П.П. Вплив антиагрегантної терапії аспірином та аспірином з клопідогрелем на клінічний перебіг, зміни показників агрегації тромбоцитів, вміст ендотеліну-1 і серотоніну у хворих на Q-інфаркт міокарда з гострою серцевою недостатністю // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – Випуск ХІХ. – Запоріжжя, 2007. – С. 32-41.
2. Сиволап В.Д., Бідзіля П.П. Зміни показників агрегації тромбоцитів у хворих на Q-інфаркт міокарда з гострою серцевою недостатністю та їх медикаментозна корекція // Кровообіг та гемостаз. – № 4. – 2006. – С. 16-21. *Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, клінічне обстеження хворих, оцінку та статистичну обробку отриманих даних*
3. Бідзіля П.П. Порівнювальна оцінка впливу інгібіторів АПФ на клінічний перебіг, кардіогемодинаміку, рівень ендотеліну-1 і серотоніну в плазмі крові хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю // Запорожский медицинский журнал. – 2006. – № 6. – С. 25-31.
4. Сиволап В.Д., Бідзіля П.П. Стан адреналін індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю //

Запорожский медицинский журнал.- 2005. – №.6 – С. 10-13. *Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку, разом зі співавтором розроблено загальний план статті, сформульовано висновки.*

5. Сиволап В.Д., Бідзіля П.П. Ендотеліальна дисфункція у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю, за даними динаміки рівня ендотеліну-1 і серотоніну // Запорожский медицинский журнал.- 2006. – №5. – С. 15-18. *Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, клінічне обстеження, оцінку даних лабораторних досліджень, статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку.*

6. Пат. 13197 Україна, МПК 6 А61К³¹/00 Спосіб лікування гострої серцевої недостатності у хворих на Q-інфаркт міокарда, асоційований з артеріальною гіпертензією / Сиволап В.Д., Бідзіля П.П. (Україна). – № u 2005 09434; Заявл. 07.10.2005; Опубл. 15.03.2006, Бюл. №3. *Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, клінічне обстеження, оцінку даних клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень хворих.*

7. Пат. 15704 Україна, МПК 6 G01N³³/00 Спосіб вибору тактики антитромбоцитарної терапії у хворих на Q-інфаркт міокарда, ускладнений гострою серцевою недостатністю / Сиволап В.Д., Бідзіля П.П. (Україна). – № u 2006 00120; Заявл. 03.01.2006; Опубл. 17.07.2006, Бюл. №7. *Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, клінічне обстеження, оцінку даних клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень хворих.*

8. Бідзіля П.П. Стан систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда з гострою серцевою недостатністю // Укр. кард. журн. –2007. – №5. – С. 155

9. Бідзіля П.П. Динаміка змін сегменту ST та ехокардіографічні параметри у хворих на Q-інфаркт міокарда з гострою серцевою недостатністю на тлі призначення клопідогрелю // Матер. 78 міжвузової наук.-практ. конф. студентів і молодих вчених 20 квітня 2006 р. – Сімферополь, 2006. – С.8.

10.Бідзіля П.П. Вплив комбінованої терапії аспірином та клопідогрелем на ступінь агрегації тромбоцитів у хворих з Q-інфарктом міокарда, ускладненого гострою серцевою недостатністю // Матер. III Міжнародної медико-фармацевтичної конф. студентів та молодих вчених, 3-5 квітня 2006 р. – Чернівці, 2006. – С.27.

11.Бідзіля П.П. Стан параметрів кардіогемодинаміки у хворих на Q-інфаркт міокарда, що ускладнився гострим набряком легень // Матер. X міжнародного конгресу студентів і молодих учених 11-13 травня 2006 р. – Тернопіль, 2006. – С.8.

12.Сиволап В.Д., Бідзіля П.П. Показники агрегації тромбоцитів у хворих з Q-інфарктом міокарда в залежності від класу гострої серцевої недостатності // Матер. першої всеукраїнської наук.-практ. інтернет-конф. 28-31 жовтня 2005 р. – Київ, 2005.

– С.20-21. *Дисертантом особисто проведений аналіз літературних джерел, клінічне обстеження, оцінка даних клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень хворих, статистична обробка отриманих даних, формулювання висновків, підготовка статті до друку.*

13.Бідзіля П.П. Агрегація тромбоцитів при серцевій недостатності в гострому періоді Q-інфаркту міокарда // Матер. Всеукраїнської наук.-практ. конф. молодих вчених і спеціалістів 16 листопада 2005р. – Харків, 2005. – С.12.

АНОТАЦІЯ

Бідзіля П.П. Дисфункція ендотелію, стан агрегації тромбоцитів та гемодинамічні зміни у хворих на Q-інфаркт міокарда з гострою серцевою недостатністю. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Дніпропетровська державна медична академії МОЗ України, ДУ “Інститут гастроентерології АМН України”, Дніпропетровськ, 2007.

Дисертація присвячена оптимізації лікування хворих на Q-інфаркт міокарда (Q-ІМ) з гострою серцевою недостатністю (ГСН) на основі дослідження функціонального стану судинного ендотелію, тромбоцитів, внутрішньосерцевої гемодинаміки. У роботі вперше встановлено зміни функціонального стану судинного ендотелію за вмістом ендотеліну-1 (ЕТ-1) і серотоніну в плазмі крові, агрегації тромбоцитів та кардіогемодинаміки, їх взаємозв’язок у хворих на Q-ІМ з ГСН. Встановлено, що раннє використання інгібітору АПФ квінаприлу у хворих на Q-ІМ, ускладнений ГСН, є безпечним, покращує клінічний перебіг захворювання, сприяє більш повільному та стійкому зниженню артеріального тиску, суттєвому зменшенню вмісту ЕТ-1 в плазмі крові, регресу гіпертрофії міокарда лівого шлуночка через 6 місяців. Вперше доведено, що використання комбінованої антитромбоцитарної терапії аспірином і клопідогрелем у хворих ГСН при Q-ІМ супроводжується більш сприятливим клінічним перебігом захворювання, адекватною корекцією показників адреналініндукованої агрегації тромбоцитів протягом гострого періоду захворювання, більш вираженим зменшенням рівня ЕТ-1.

Ключові слова: Q-інфаркт міокарда, ендотеліальна дисфункція, агрегація тромбоцитів, кардіогемодинаміка, квінаприл, аспірин, клопідогрель.

АННОТАЦІЯ

Бидзиля П.П. Дисфункция эндотелия, состояние агрегации тромбоцитов и гемодинамические изменения у больных Q-инфарктом миокарда с острой сердечной недостаточностью. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Днепропетровская государственная медицинская академия МЗ Украины, ГУ “Институт гастроэнтерологии АМН Украины”, Днепропетровск, 2007.

Диссертация посвящена решению актуальной научной задачи кардиологии – установлению особенностей изменений эндотелина-1, серотонина, агрегации тромбоцитов, структурно-геометрических и функциональных параметров сердца, их взаимосвязей у больных Q-инфарктом миокарда (Q-ИМ), осложненным острой сердечной недостаточностью (ОСН), обоснованию необходимости оптимизации лечения с помощью назначения ингибитора АПФ и антиагрегантов аспирина с клопидогрелем.

ОСН у больных Q-ИМ сопровождается нарушением эндотелиальной функции сосудов, которое характеризовалось существенным повышением уровня в плазме крови эндотелина-1 (ЭТ-1) ($57,9 \pm 2,66$ нг/л), в сравнении с больными без ОСН ($29,0 \pm 2,72$ нг/л). Уровень секреции ЭТ-1 зависит от класса ОСН. Максимальное повышение уровня ЭТ-1 определялось при Killip III, рецидивирующем течении ОСН, переднем Q-ИМ, в группе больных в возрасте 45-59 лет. По окончании острого периода заболевания происходило снижение уровня ЭТ-1 у больных с ОСН на 40%, без ОСН на 97%. Для больных ОСН на фоне Q-ИМ характерно повышение плазменного уровня серотонина ($9,9 \pm 0,60$ нг/мл) по сравнению с больными без ОСН ($7,1 \pm 1,31$ нг/мл). Увеличение уровня серотонина зависит от класса ОСН. Максимальные значения серотонина наблюдались у мужчин, при передней локализации Q-ИМ, у больных в возрасте 45-59 лет, при сопутствующей артериальной гипертензии (АГ). По окончании острого периода Q-ИМ уровни серотонина в группе с ОСН увеличились на 34%.

ОСН у больных Q-ИМ сопровождается увеличением агрегационной активности тромбоцитов, которая проявляется существенным повышением степени адреналининдуцированной агрегации тромбоцитов в сравнении с больными без ОСН на 39% и скорости агрегации тромбоцитов – на 48%. Нарушения адреналининдуцированной агрегации тромбоцитов зависят от класса ОСН. Максимальное повышение степени агрегации тромбоцитов при ОСН наблюдалось при Killip III и у женщин, скорость агрегации тромбоцитов наивысшая при Killip III, повторных инфарктах миокарда и у женщин.

По данным эхокардиографии у больных ОСН, осложнившей Q-ИМ, наблюдается достоверное увеличение систолического размера ЛП на 8%, КДО на 35%, КСО на 54%, уменьшение ФВ на 11% по сравнению с пациентами без ОСН, которые зависят от класса ОСН, выраженности диастолической дисфункции (ДД) миокарда и митральной регургитации (МР). Изменения объемов левого желудочка (ЛЖ) и ухудшение его сократительной способности у больных Q-ИМ с ОСН

сопровождается гипертрофией миокарда концентрического (51%) и эксцентрического типа (49%). В группе больных Q-ИМ без ОСН концентрическая гипертрофия наблюдалась у 63%, а эксцентрическая – у 37%.

У больных Q-ИМ в остром периоде с классом ОСН позитивно коррелировали уровень ЭТ-1 ($r=+0,51$), степень агрегации тромбоцитов ($r=+0,44$) и скорость агрегации ($r=+0,33$), размер ЛПс ($r=+0,34$), КДО ($r=+0,32$), КСО ($r=+0,40$), КДД ЛЖ ($r=+0,53$), СДЛА ($r=+0,32$), ИММЛЖ ($r=+0,28$), и негативно ФВ ЛЖ ($r=-0,31$). Начальный уровень ЭТ-1 позитивно коррелирует со скоростью агрегации тромбоцитов ($r=+0,52$), степенью регургитации на митральном клапане ($r=+0,48$), СДЛА ($r=+0,49$), и негативно с ФВ ЛЖ ($r=-0,40$), ТМЖП ($r=-0,49$), ТЗСЛЖ ($r=-0,38$) ОТС ЛЖ ($r=-0,55$). Степень агрегации тромбоцитов имеет обратную корреляционную зависимость с ФВ ($r=-0,32$).

Использование квинаприла у больных Q-ИМ, осложненным ОСН по сравнению с терапией каптоприлом является безопасным, способствует улучшению клинического течения заболевания без проявлений серьезных кардиальных событий на госпитальном этапе, более медленному и стойкому снижению артериального давления, существенному снижению содержания ЭТ-1 в плазме крови на 14 сутки (на 52%, $p<0,05$), в группе каптоприла на 17% ($p>0,05$). Уровень серотонина между группами не отличался. Через 6 месяцев использования квинаприла наблюдается регресс гипертрофии миокарда ЛЖ (снижение ММЛЖ на 25%), улучшение насосной функции ЛЖ (уменьшение КДД ЛЖ на 20%).

Использование комбинированной антитромбоцитарной терапии аспирином и клопидогрелем в остром периоде Q-ИМ с ОСН по сравнению с монотерапией аспирином сопровождается благоприятным клиническим течением заболевания, обеспечивает адекватную коррекцию нарушений агрегации тромбоцитов на протяжении острого периода заболевания, более выраженным снижением уровня ЭТ-1 (на 50%), в группе аспирина (на 36%).

Ключевые слова: Q-инфаркт миокарда, эндотелиальная дисфункция, агрегация тромбоцитов, кардиогемодинамика, квинаприл, аспирин, клопидогрель.

SUMMARY

Bidzilya P.P. Endothelium dysfunction, condition of platelet aggregation and haemodynamic changes in patients with Q-myocardial infarction with acute heart failure. – Manuscript.

Dissertation for scientific degree of candidate of medical sciences by specialty 14.01.11 – cardiology. – Dnipropetrovsk State Medical Academy of Health Ministry of

Ukraine, SE Gastroenterology Institute of Medical Science Academy of Ukraine, Dnipropetrovsk, 2007.

The dissertation is devoted to the treatment optimization in patients with Q-myocardial infarction, complicated by acute heart failure on the basis of investigation of functional condition of vascular endothelium, platelets and cardiohaemodynamics. Changes of functional conditions of vascular endothelium by the endothelin-1 and serotonin levels in blood plasma, platelet aggregation and cardiohaemodynamics, their correlations in patients with Q-myocardial infarction with the acute heart failure are established in the work for the first time. Early administration of quinapril in patients with Q-myocardial infarction with the acute heart failure is safe, improves clinical status of disease, promotes more slow and steady blood pressure decrease, decrease the content of ET-1 in blood plasma, reduces myocardial hypertrophy of left ventricle after 6 month. For the first time it was proved that use of combined antiplatelet therapy with aspirin and Clopidogrel in patients with AHF after Q-myocardial infarction is followed by more favourable clinical disease status, adequate correction of indicators of adrenalininduced platelet aggregation during acute disease period, more significant decrease of ET-1 level.

Key words: Q-myocardial infarction, endothelial dysfunction, platelet aggregation, cardiohaemodynamics, quinapril, aspirin, clopidogrel.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АТ	– артеріальний тиск
ВТС	– відносна товщина стінок
ГСН	– гостра серцева недостатність
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск

ДД	– діастолічна дисфункція
ЕТ-1	– ендотелін-1
ГІМ	– гострий інфаркт міокарда
ІМ	– інфаркт міокарда
ІММЛШ	– індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КДО	– кінцево-діастолічний об'єм
КДТ	– кінцево-діастолічний тиск
КСО	– кінцево-систолічний об'єм
ЛШ	– лівий шлуночок
ЛП	– ліве передсердя
ММЛШ	– маса міокарда лівого шлуночка
МР	– мітральна регургітація
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СН	– серцева недостатність
СТЛА	– середній тиск легеневої артерії
ТЗСЛШ	– товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТМШП	– товщина міжшлуночкової перетинки
ФВ	– фракція викиду