

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

БЕРЕЗІН Олександр Євгенович

УДК: 616.12-008.64-02:616.127-005.4-085

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ:
КЛІНІКО-ГЕМОДИНАМІЧНІ,
СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ, НЕЙРОГУМОРАЛЬНІ І
ЛІКУВАЛЬНО-ПРОГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ

14.01.11 – кардіологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Запоріжжя – 2002

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті.

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор ВІЗІР Вадим Анатолійович,
Запорізький державний медичний університет МОЗ України,
завідувач кафедри госпітальної терапії-1.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор ПОЛВОДА Сергій Миколайович,
Запорізький державний медичний університет МОЗ України,
завідувач кафедри госпітальної терапії-2;

Заслужений діяч науки та техніки України, доктор медичних наук, професор СЕЛВОНЕНКО Василь Гуринович,
Запорізький інститут удосконалення лікарів МОЗ України, завідувач кафедри кардіології;

доктор медичних наук, професор Коваль Сергій Миколайович,
Інститут терапії АМН України (м. Харків), завідувач відділу артеріальної гіпертензії.

Провідна установа:

Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеско АМН України,
відділ серцевої недостатності, м. Київ.

Захист відбудеться 26 червня 2002 р. о 13
Годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.17.6000.02 у
Запорізькому державному медичному університеті (69035,
м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий 24 травня 2002 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор

Волошин М.А.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Серцева недостатність (СН) є найбільш частим і серйозним ускладненням багатьох захворювань серцево-судинної системи (The WHO Report, 2000). У структурі кардіоваскулярної смертності майже 50% випадків пов'язано з прогресуючою дисфункцією міокарда (Crawford M.H., DiMarco J.P., 2000). За даними Фремінгемського дослідження, дотепер СН продовжує залишатися потенційно летальною стадією ішемічної хвороби серця (ІХС), артеріальної гіпертензії (АГ), міокардитів, вад серця, кардіоміопатій і інших захворювань. Прогноз хворих із СН, як і раніше, залишається дуже не втішним. Так, середня 5-річна смертність в усій популяції хворих із хронічною СН залишається неприпустимо високою і складає 65% для чоловіків і 47% для жінок (Remme W.J., 2000). Серед хворих із важкими стадіями СН смертність коливається в межах 35-50% протягом першого року, складає 50 - 70% через два роки і перевищує 70% через три роки після встановлення діагнозу (Roig E. та ін., 2000). В Україні кардіоваскулярна смертність серед працездатного населення за останні два роки зросла на 16,6%. Основними етіологічними причинами СН у нашій країні є ІХС і АГ (Дорогой А.П., 2000; Коваленко В.М., 2001).

Протягом розвитку медичної науки з'являлися різноманітні теорії, які намагалися пояснити патогенетичні механізми, що лежать в основі формування СН. Разом з тим, концепції, які ґрунтуються на уявленні про провідну роль структурних змін серця в патогенезі СН, не повною мірою задовольняли потребам клінічної практики (Амосова Е.М., 2001, Swedberg K. та ін., 1998).

Досягненнями останніх років встановлено провідну роль нейрогуморальної та імунно-запальної активації в модуляції процесів ремоделювання міокарда і судин, що лежать в основі формування і прогресування СН (Ertl G. та ін., 1983; Urata H. та ін., 1998). Одне з провідних місць віддається підвищенню активності ренін-ангіотензинової (РАС) та симпато-адреналової (САС) систем, що спершу сприяє збереженню достатнього серцевого викиду, а в підсумку призводить до порушення структурно-функціонального стану міокарда, виникнення ендотеліальної дисфункції артерій і вен, системної запальної реакції і прогресуючої редукції тканинного кровотоку (Візір А.Д., 2000; Мала Л.Т. та ін., 2000). Усі ці процеси безпосередньо призводять до маніфестації СН, а також лежать в основі погіршення клінічного стану та якості життя пацієнтів і обтяження їх віддаленого прогнозу (Мала Л.Т. та ін., 2001; Ferrari R., 2000).

Численними дослідженнями було продемонстровано, що застосування інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) сприяє поліпшенню клінічного стану, якості та тривалості життя хворих з СН шляхом обмеження вентрикулярного і судинного ремоделювання, та супресії нейрогуморальної активації, насамперед РАС та САС, які в значній мірі і визначають тяжкість стану та прогноз перебігу СН (Pool-Wilson P.A. та ін., 2000). До теперішнього часу ІАПФ залишаються препаратами вибору при лікуванні безсимптомної і маніфестної СН (Remme W.J., 2000, 2002). Разом з тим, їх використання не сприяло очікуваному суттєвому зниженню рівня кардіоваскулярної, раптової (Petrie M.C. та ін., 1999; van Veldhuisen D.J., Voors A.A., 2000) і загальної смертності (Pitt B. та ін., 2002). Навіть достатньо тривале їх застосування не забезпечує надійного захисту серця і судин від нейрогуморальної та імунно-запальної активації (Lohn E.M. та ін., 1994; Dzau V.J., 1997). В зв'язку з цим подальші очікування дослідників на поліпшення віддаленого прогнозу хворих СН зв'язуються з новим класом лікарських засобів - антагоністами ангіотензин-II рецепторів (АТ₁-антагоністи), які, як очікується, спроможні забезпечити більш повну нейрогуморальну блокаду (Pitt B. та ін., 2000; Berry C. та ін., 2000).

Таким чином, вивчення взаємозв'язку між нейрогуморальною активацією, процесами ремоделювання серця та судин і механічними якостями ендотелію, що лежать в основі прогресування СН, а також розроблення раціональних патогенетичних терапевтичних заходів є перспективним напрямком розвитку сучасної кардіології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є складовою частиною науково-дослідної програми кафедри госпітальної терапії-1 Запорізького державного медичного університету № 0196 U 002258 "Гіпоталамічні механізми цереброішемічної форми артеріальної гіпертензії. Клініка, діагностика, медикаментозні і немедикаментозні способи корекції", яка фінансується МОЗ України. Автором проведено клінічне обстеження хворих, оцінка якості та тривалості життя, дуплексна сонолокація і доплерографія серця та судин, велоергометрія, статистична обробка та аналіз отриманих даних.

Мета і задачі дослідження. Мета дослідження: встановлення механізмів формування і прогресування серцевої недостатності, прогностичного значення процесів ремоделювання міокарда і судин, нейрогуморальної активації та обґрунтування оптимальних підходів щодо медикаментозного лікування.

Для досягнення мети сформульовані такі завдання дослідження:

1. Оцінити вклад процесів ремоделювання міокарда і судин у формування і прогресування серцевої недостатності;
2. Вивчити взаємозв'язок функціонального і структурно-геометричного компонентів ремоделювання міокарда у хворих із серцевою недостатністю;
3. Дослідити стан та інтенсивність процесів нейрогуморальної активації в хворих із серцевою недостатністю;
4. Проаналізувати характер впливу активації нейрогуморальних систем на структурно-функціональні характеристики серця і судин;

5. Оцінити величину кардіоваскулярного ризику і його взаємозв'язок із вираженістю лівошлуночкової і ендотеліальної дисфункції, нейрогуморальною активацією, а також якістю життя і функціональною активністю хворих;
6. Вивчити особливості дії ІАПФ еналаприлу, АТ₁-антагоніста лозартану та їх комбінації на нейрогуморальну активацію, морфофункціональні і кардіогемодинамічні характеристики міокарда в хворих із серцевою недостатністю;
7. В умовах тривалого контрольованого спостереження провести порівняльну оцінку впливу ІАПФ еналаприлу, АТ₁-антагоніста лозартану та їх комбінації на клінічний статус, фізичну працездатність, тривалість і якість життя хворих із серцевою недостатністю.

Об'єкт дослідження – хворі із серцевою недостатністю.

Предмет дослідження – клінічний статус, якість та тривалість життя, ремоделювання серця та судин, структурно-функціональні та нейрогуморальні аспекти серцевої недостатності і підходи щодо оптимізації лікування.

Методи дослідження – дуплексна ехокардіографія для верифікації структурно-функціонального і геометричного стану серця, імпульсно-хвиляста кольорова доплерографія серця та артерій для оцінки спектру кровотоку і ремоделювання судин, велоергометрія для оцінки рівня толерантності хворих до фізичного навантаження, радіоімунологічне і спектрофотометричне визначення плазмової концентрації нейрогормонів, оцінка клінічного стану, якості і тривалості життя за допомогою персональних опитувальників.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено взаємозв'язок процесів ремоделювання серця і судин, нейрогуморального профілю плазми крові, клінічного статусу з тривалістю і якістю життя хворих із СН. Встановлено вклад структурно-функціонального стану лівих і правих відділів серця, а також особливостей легеневого кровотоку і функції ендотелію артерій у розвитку і прогресуванні СН. Доведено тісний взаємозв'язок між редукцією толерантності хворих до фізичного навантаження, клінічним статусом і нейрогуморальною активацією. Визначені переваги й обґрунтовані реальні принципи комбінованої терапії СН за допомогою ІАПФ еналаприлу й АТ₁-антагоніста лозартану. Проведено оцінку безпеки комбінації досліджуваних препаратів, а також її позитивний вплив на довгостроковий прогноз, процеси ремоделювання серця і судин, нейрогуморальну активацію, фізичну активність, клінічний статус і якість життя пацієнтів із СН.

Практичне значення одержаних результатів. Результатами дослідження встановлено суттєвий зв'язок між інтенсивністю нейрогуморальної активації, ремоделюванням серця та судин, клінічним станом та якістю життя хворих на СН, що може бути використано для стратифікації пацієнтів в групі високого кардіоваскулярного ризику. Запропонована методика раціональної фармакотерапії СН здатна поліпшити якість медичної допомоги, здійснити позитивний вплив на якість життя і віддалений прогноз, знизити витрати охорони здоров'я на наступні госпіталізації і проведення невідкладних заходів у хворих із СН. Подано реальні переваги стосовно обмеження ремоделювання міокарда і судин, реверсії ендотеліальної дисфункції і нейрогуморальної блокади комбінації ІАПФ еналаприлу й АТ₁-антагоніста лозартану перед ізольованим застосуванням кожного з них у хворих СН. Результати дисертації впроваджені в практику роботи Запорізької обласної клінічної лікарні, 4-ї, 10-ї клінічних лікарень та медико-санітарних частин ДП “Радіоприлад” і комбінатів “Запоріжсталь” та “Дніпроспецсталь” м. Запоріжжя, Донецького обласного клінічного територіального медичного об'єднання, Хмельницького обласного кардіологічного диспансеру, Львівського обласного ендокринологічного диспансеру, Дніпропетровської обласної клінічної лікарні Кам'янець-Подільської міської лікарні, та в навчальний процес на кафедрах терапії Запорізького, Луганського, Харківського, Кримського ім. С.І. Георгієвського державних медичних університетів і Запорізького державного інституту удосконалення лікарів.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем самостійно виконані: науковий пошук і робота з літературними джерелами, формулювання мети і задач дослідження, планування і проведення тривалих контрольованих досліджень з оцінкою виживаності хворих із СН, здійснення загальноклінічних і функціональних методик, а також статистична обробка й інтерпретація отриманих результатів. Визначення нейрогуморального спектра плазми крові хворих за допомогою радіоімунного та імуноферментного аналізів виконані в центральній біохімічній лабораторії Запорізь-

кого державного медичного університету та міжрегіонарній біохімічній лабораторії Запорізького державного інституту удосконалення лікарів ім. М. Горького.

Апробація результатів роботи. Результати дисертації повідомлені й обговорені на науково-практичній конференції “Реабілітація хворих старшого віку із захворюваннями серцево-судинної системи і з церебральною судинною патологією” (Київ, 1997 р.), 5 міжнародній науково-практичній конференції “Створення й апробація нових лікарських препаратів” (Каунас, 1997 р.), 6 міжнародній науково-практичній конференції “Створення й апробація нових лікарських препаратів” (Харків, 1998 р.), 8 міжнародній науково-практичній конференції “Створення й апробація нових лікарських препаратів” (Москва, 1998), 9 міжнародній науково-практичній конференції “Створення й апробація нових лікарських препаратів” (Мінськ, 1998), XIV З’їзді терапевтів України (Київ, 1998 р.), Пленумі правління наукового товариства кардіологів України “Атеросклероз та ішемічна хвороба серця: сучасні аспекти профілактики, діагностики та лікування” (Київ, 1998), науково-практичній конференції, присвяченій пам’яті професорів Н.А. Гватуа та А.І. Грицюка (Київ, 1998 р.), науково-практичній конференції “Організація нових форм надання медичної допомоги та лікування серцево-судинних захворювань” (Київ, 1999 р.), I Російському національному конгресі кардіологів (Москва, 2000 р.), VI Конгресі кардіологів України (Київ, 2000 р.), XXII Congress of the European Society of Cardiology, (Amsterdam, The Netherlands, 2000). Робота визнана гідною стипендії Кабінету міністрів України для молодих вчених (1998 р.) і диплома першого ступеня на VI Національному Конгресі кардіологів України (2000 р.). Апробація дисертації проведена на спільному засіданні кафедр госпітальної терапії 1 і 2 та фармакології Запорізького державного медичного університету.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 58 наукових праць, серед яких 42 статті, у тому числі 8 без співавторства, з них 22 статті у виданнях, внесених до переліку ВАК України.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 605 сторінках друкованого тексту, містить вступ, 8 розділів основної частини, висновки та практичні рекомендації. Роботу ілюстровано 145 таблицями, 10 малюнками та 1 схемою. Список використаних джерел складає 1054, з яких 904 написано латиною.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика хворих і методи дослідження У дослідженні брали участь 735 чоловік, серед яких 50 склали здорові особи (6,8%) і 685 (93,2%) - хворі СН, що розвинулася внаслідок діастолічної і (або) систолічної дисфункції ЛШ. Хворі з СН переважно мали середній вік $58,1 \pm 8,22$ років, чоловіки склали 51,7%, а жінки - 48,3%. Група здорових осіб та хворі СН, включені в дослідження, були порівняні за віком і статтю. Пацієнти із СН були порівняні за показниками системного АТ, хвилинного об’єму і ненормованими параметрами післянавантажувальних характеристик зі здоровими особами. Істотне і достовірне порушення конфігурації ЛШ і ЛП, зниження глобальної і локальної насосної функції, формування діастолічної і (або) систолічної дисфункції ЛШ постали досить демонстративними ознаками, які характеризують відмінності у стані гемодинаміки хворих із СН. При цьому у обстежених осіб в 63,6% випадків дисфункція ЛШ розвинулася внаслідок ІХС без зв’язку з інфарктом міокарда, у 35,2% випадків такою причиною постав перенесений Q-інфаркт міокарда та у 1,6% випадків – дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП). Серед усіх обстежених пацієнтів АГ була зареєстрована у 27,4% випадків. У процентному відношенні в залежності від функціонального класу (ФК) СН усі хворі розподілилися у такий спосіб: із I ФК - 32,85%, із II ФК - 28,61%, із III ФК - 26,42% і з IV ФК - 12,12%. В міру збільшення тяжкості СН та підвищення величини ФК спостерігається зниження питомої ваги ІХС без інфаркту міокарда в анамнезі. Процентне відношення постінфарктних хворих серед пацієнтів з I-III ФК СН залишається фактично стабільним і виявляє тенденцію до зменшення тільки у хворих з IV ФК СН. Близька за направленістю тенденція відмічалася і стосовно частоти зустрітваності АГ. Питома вага хворих ДКМП не залежала від тяжкості СН. Незалежно від величини ФК СН в структурі досліджених хворих суттєво переважали чоловіки. Разом з тим, питома вага пацієнтів жіночої статі збільшується тільки серед постінфарктних хворих з маніфестною СН.

Для досягнення цілей і реалізації задач дослідження в роботі використовувалися клінічні, інструментальні, функціональні і біохімічні методи обстеження. Кардіогемодинамічні і структурно-функціональні характеристики серця і судин у спокої і при проведенні стрес-тестів (ізо-

тричне навантаження, велоергометрія, добутамін, нітрогліцерин) реєструвалися за допомогою ехокардіографії й імпульсно-хвилястої доплерографії. Розрахунок об'ємів порожнин серця виконано методом Сімпсона. Оцінка глобальної і локальної скорочувальної здатності міокарда здійснена методом накладення секторального зображення відповідно до загальноновизначених рекомендацій. У якості структурного еквівалента ремоделювання судин була обрана методика оцінки товщини інтимо-медіального сегмента загальної сонної артерії. Діастолічну дисфункцію шлуночків серця було верифіковано згідно з градаціями С. Appleton і співавт. (1986). Оцінка ендотеліальної функції проведена за допомогою дуплексного сканування плечової артерії лінійним датчиком високого вирішення. Для оцінки тиску в системі легеневої артерії в дослідженні використовувалась дуплексна доплерографія. Толерантність хворих до фізичних навантажень аналізується за даними тесту з шестихвилинної ходьби та велоергометрії. Якість життя і психологічні особливості хворих вивчаються за даними тестів ММРІ, сумарного показника якості життя, Life with Heart Failure, 36-SF. Верифікація нейрогуморального стану плазми крові хворих здійснювалась за допомогою оригінальних наборів щодо радіоімунного аналізу адреналіну, норадреналіну, ангіотензину-2, альдостерону, серотоніну, кортизолу, лей-енкефаліну, бета-ендорфіну та ендотеліну-1.

Основний контингент обстежених осіб був розподілений на чотири групи в залежності від характеру проведеної терапії. Пацієнти першої групи (n=140) одержували традиційну (базисну) терапію за допомогою пролонгованого нітрату (кардікет у дозі 60-120 мг на добу per os), антиагреганта (аспірин 250 мг на добу per os), діуретика (фуросемід у дозі 60-880 мг на тиждень per os при потребі). Призначення серцевих глікозидів (дигоксин у добовій дозі 0,25 мг внутрішньо) здійснювалося з урахуванням протипоказань хворим із III і IV функціональним класом (ФК) СН, із персистенцією набрякового синдрому, незважаючи на проведення діуретичної терапії. Використання бета-адреноблокаторів в дослідженні не планувалося з метою запобігання додаткового впливу цих лікарських засобів на кардіогемодинамічні показники, нейрогуморальний профіль та толерантність до фізичних навантажень. Формування групи хворих, у лікуванні яких не використовувалися ІАПФ, АТ₁-антагоністи або їхня комбінація, проводилося шляхом відбору пацієнтів, що мали протипоказання до застосування перерахованих вище лікарських засобів або відмовилися від їхнього прийому з економічних або інших причин. Курс лікування складав не менше 12 тижнів та міг бути подовжений до 48 тижнів при наявності згоди пацієнта на подальшу участь у дослідженні. Пацієнти, не включені в довгострокові спостереження (n=189), обстежувалися так само регулярно, як і інші хворі (n=496), які одержували тривале лікування. Хворі другої групи (n=216), поряд із базисною терапією, одержували ІАПФ еналаприл у добовій дозі 10 мг внутрішньо. Хворим третьої групи (n=78) до базисної терапії був доданий АТ₁-антагоніст лозартан (козаар, MSD, США) у добовій дозі 25 мг внутрішньо. Хворі четвертої групи, поряд із базисною терапією, одержували комбінацію ІАПФ еналаприлу в дозі 10 мг на добу внутрішньо й АТ₁-антагоніста лозартану в дозі 25 мг у добу внутрішньо. Сформовані групи спостереження були зіставленими та повною мірою відповідали статистичним вимогам щодо репрезентативної вибірки.

Аналіз отриманих результатів здійснено методами варіаційної статистики за допомогою критерію t Ст'юдента для парних величин, χ^2 Пірсона і F Фішера для частотних величин, Манна-Уїтні і метода ANOVA для непарних даних. Оцінка кардіоваскулярного ризику і тривалості життя хворих проведена методом ANOVA з аналізом кривих Каплана-Мейера. Кореляційні зв'язки верифіковано за допомогою критерію r Спірмена. Взаємодійні факторіальні показники досліджено методом дисперсійного аналізу у однофакторному дисперсійному комплексі.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ, ЇХ АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати демонструють нерівнозначність внеску морфофункціональних, структурно-геометричних і нейрогуморальних чинників в еволюцію СН. Прогресування СН супроводжується істотним збільшенням розмірів порожнин серця і гіпертрофією його стінок. Найбільш суттєвих змін зазнає саме ЛШ, дилатація якого визначалась вже у хворих із прихованою СН і ДДМ I типу. В міру підвищення ФК СН і тяжкості вентрикулярної дисфункції, КДО і КСО ЛШ прогресивно зростали, що супроводжувалось зниженням УО, ХО і ФВ, а також сут-

тевим регресом FS та V_E . Проте на ранніх стадіях СН середні значення цих індексів вірогідно не відрізнялись від нормальних, а ФВ залишалась відносно збереженою. Виникнення прихованої СН асоціювалося з вірогідним зниженням VMH_{max} , яке досягало максимальних значень у хворих з СДМ. Звертає на себе увагу те, що погіршення діастолічних властивостей ЛШ супроводжується істотним регресом тотальної інотропної функції серця. В міру збільшення ФК СН у більшому ступені зростає не ICd, а ICs, який досягає максимальних значень у хворих з систолічною дисфункцією ЛШ. Ізольовані діастолічні порушення істотно не відбиваються на сферичності порожнини ЛШ і величині індексу 2H/D. Збільшення ФК СН та розвиток СДМ супроводжувалися прогресивним зниженням середніх значень 2H/D. Модифікація геометрії порожнини ЛШ в міру збільшення ФК СН і тяжкості дисфункції ЛШ супроводжується прогресуючим підвищенням величини MC. Проте виникнення ДДМ I та II типу не асоціюється з таким значним зростанням цього показника, як при СДМ. Це співпадає з результатами інших дослідників, які свідчать про те, що підвищення абсолютних значень MC у хворих СН асоціюється з поганим віддаленим прогнозом (Doiglas P.S. і співавт., 1999; Setaro J.F. і співавт., 2002).

Підвищення ФК СН супроводжується не тільки змінами геометрії порожнини ЛШ, зниженням 2H/D і збільшенням MC, але і тісно асоціюється з тяжкістю дисфункції міокарда. Найбільш виражені порушення морфофункціональних характеристик ЛШ були у пацієнтів із СДМ і ДДМ II типу. Порушення конфігурації порожнини ЛШ і погіршення кінетичних властивостей міокарда було зареєстровано вже на ранніх стадіях СН у хворих з ДДМ I типу. Проте падіння гемодинамічної продуктивності ЛШ відзначалося у хворих із СН лише при значному підвищенні КДТ ЛШ. Дисонанс між зниженням зовнішньої роботи серця і високими енерговитратами мав істотне значення лише у хворих із важкою СН зі зниженою ФВ ЛШ. Співвідношення КДТ/КДО ЛШ у хворих поза залежністю від величини ФК залишалось достатньо стабільним. Отримані дані збігаються з результатами дослідження В.Г. Флоря і співавт. (1997).

Тяжкість сегментарної дисфункції ЛШ реалізується через вплив на системну гемодинаміку та зміни геометрії порожнини ЛШ і формування спочатку ДДМ, а потім і СДМ ЛШ. Водночас, тяжкість СН у пацієнтів цієї категорії тісно залежить від площі сегментів, що асинергічно скорочуються, і тотальної величини сегментарної дисфункції.

Формування гіпокінетичного типу гемодинаміки, асоційованого з падінням УО і підвищенням ЗПСО в хворих із СН, має ряд особливостей. Так, у пацієнтів із прихованою СН і ДДМ I типу збільшення ПНХ супроводжується зниженням ударного індексу при достатньо стабільних значеннях серцевого індексу. У хворих із СДМ і маніфестною СН домінує зменшення серцевого викиду на фоні істотного збільшення ПНХ.

Таким чином, основою прогресування СН є не тільки порушення тотальної і локальної насосної функції ЛШ, а ще й ремоделювання серця, асоційоване з його неефективною зовнішньою роботою, підвищенням внутрішньосерцевого тиску і ПНХ.

У пацієнтів із СН поза залежністю від типу дисфункції ЛШ мало місце зниження міокардіального і діастолічного резервів. Водночас, найбільш виражений регрес цих показників відзначався у пацієнтів із важкою СН, асоційованою з ДДМ II типу і СДМ, з найбільшими індексами сферичності, КДО і КДТ ЛШ. Найменший міокардіальний резерв мали хворі з СДМ, а найменший діастолічний резерв – пацієнти з ДДМ II типу.

На етапі формування ДДМ у пацієнтів із прихованою СН мала місце дисоціація систолічної функції лівого і правого (ПШ) шлуночків. При I ФК насосна функція ПШ перевищувала рівень здорових осіб. Крім того, систолічна активність ПШ у цих хворих помітно переважала таку ЛШ. У той же час при зниженні ФВ ЛШ, починаючи з II ФК СН, відзначається пригнічення насосної функції вже і ПШ, а в пацієнтів із важкою СН реєструється прогресуюче зниження пропульсивної активності ПШ. Це асоціюється зі значною дилатацією його порожнини, підвищенням тиску в малому колі кровообігу і появою “псевдонормального” профілю транстрикуспідального кровотоку (ТТК). Формування псевдонормалізованого ТМК у хворих з СН тісно пов’язано зі значним підвищенням КДТ ЛШ, тоді як гіпертрофічний профіль ТМК асоціюється з помірним зростанням тиску у ЛШ. У хворих з прихованою СН частіше верифікувався гіпертрофічний профіль ТМК, тоді як у хворих з маніфестною СН – псевдонормалізований або декомпенсований ТМК.

При збільшенні КДТ ЛШ вище 12 мм рт. ст. зниження пропульсивної функції ЛШ сполучиться з появою ДДМ II типу і наростанням тиску в системі легеневої артерії, що супроводжується клінічними ознаками помірної або тяжкої СН. Це збігається з результатами, отриманими в дослідженнях С. Appleton і співавт. (1988) і М.Т. Stoddard і співавт. (1989).

Виникнення СН асоціюється з формуванням порушень діастолічної функції і ПШ, багато в чому аналогічним тим, що супроводжують ураження ЛШ. Водночас, “псевдонормалізація” профілю наповнення ПШ відзначалася лише у хворих із важкою СДМ, тоді як гіпертрофічний профіль реєструвався у пацієнтів із II-III ФК СН. Підвищення рівня тиску в системі легеневої артерії і виражене порушення конфігурації порожнини ПШ відіграють велике значення лише у пацієнтів із IV ФК, тоді як об’єм ПШ і рівень середнього тиску в малому колі кровообігу у пацієнтів із легкою і помірною СН збільшувалися незначно. Проте діастолічна дисфункція ПШ в міру збільшення ФК СН еволюціонує також як і ЛШ: від гіпертрофічного профілю до псевдонормального. Водночас, механізми, що ініціюють формування “незавершеної” діастолічної ЛШ і ПШ, істотно відрізняються. Так, домінуючий вплив на параметри ТМК здійснюють порушення релаксації, підвищення “жорсткості” і зміни геометрії порожнини ЛШ. Діастолічна дисфункція ПШ у хворих із СН розвивається паралельно з формуванням легеневої гіпертензії і ремоделюванням правих відділів серця. Цей факт припускають й інші дослідники (Агеев Ф.Т. і співавт., 1992; Амосова Е.Н., 2000).

Встановлено, що пропульсивна активність ЛП порушується вже на етапі формування прихованої СН і супроводжує природну еволюцію ДДМ у СДМ. В міру підвищення ФК СН дилатація ЛП значно зростає і асоціюється з падінням ФВ ЛП, зростанням КДТ ЛШ і “жорсткістю” ЛШ, які перешкоджають адекватному транзиту крові в ранню діастолу з легеневих вен у ЛШ. При цьому починає збільшуватися трансмітральний градієнт тиску, знижується ФВ ЛП, що робить можливим збільшення доплерографічного індексу і виникнення ДДМ II типу. Таким чином, “псевдонормалізація” ТМК розвивається внаслідок депресії гемодинамічної продуктивності ЛП та асоціюється з підвищенням КДТ ЛШ і тиску в легеневій артерії. Насосна функція ПП зберігалася стабільною у пацієнтів із I-II ФК СН, тоді як у хворих із III-IV ФК СН відзначалося прогресивне зниження його функції. Подібні дані були отримані й у дослідженні О.Н. Krogmann і співавт. (1995).

Легенева гіпертензія виникає при маніфестній СН і значно погіршується при подальшій прогресії дисфункції ЛШ. Поряд з тим, підвищення ЗЛО вже реєструється у хворих з прихованою СН і ДДМ I типу. Звертає на себе увагу й те, що у тих самих пацієнтів чітко верифікується гіпердинамія ПШ. Разом з цим, зниження пропульсивної активності правих відділів серця тісно асоційовано з суттєвим підвищенням тиску в системі легеневої артерії, яке досягає найбільших значень у хворих з тяжкою СН і СДМ. Проте абсолютний рівень тиску у легеневій артерії у пацієнтів з III і IV ФК СН вірогідно не різниться. Близькі результати отримані А.А. Дзизинським, К.В. Поглодіним (1999).

У міру прогресування дисфункції ЛШ і підвищення ФК СН спостерігається збільшення плазмового рівня не тільки компонентів САС і РАС, але й ендотеліна-1, серотоніна, ендорфіна, лей-енкефаліна і кортизола. Ступінь еволюції цих нейрогормонів у пацієнтів із СДМ і ДДМ II типу мав порівняний характер, тоді як у хворих із ДДМ I типу він був вірогідно нижче. Абсолютні значення плазмових концентрацій цих гормонів у хворих із СДМ були недостовірно вище, ніж у пацієнтів із ДДМ II типу. С.Р. Benedict і співавт. (1996) отримали близькі результати.

Добова екскреція фракціонованих катехоламінів зростала в міру підвищення тяжкості дисфункції ЛШ. Надлишкова екскреція фракціонованих катехоламінів реєструвалась вже у хворих з прихованою СН і ДДМ I типу. Необхідно відзначити, що деяке зниження добової екскреції адреналіну, норадреналіну та їх попередників із сечею у хворих з тяжкою СН в порівнянні з пацієнтами з помірною СН є наслідком виникнення ренальної дисфункції, асоційованої з падінням клубочкової фільтрації. В цілому добова екскреція фракціонованих катехоламінів із сечею у хворих поза залежністю від тяжкості СН залишалась надлишковою, що відображає наявність суттєвого зростання ендогенної продукції катехоламінів при виникненні СН.

У дослідженні було встановлено, що ТІМС і вихідний діаметр ПА прогресивно збільшувалися в міру прогресування СН. Середні значення діаметра у хворих із СДМ і ДДМ II типу мали

порівняний характер, а ТІМС вірогідно різнилися. Інтенсивність ремоделювання ПА була тісно асоційована з тяжкістю дисфункції ЛШ і величиною ФК СН. Незважаючи на збільшення внутрішнього діаметра ПА, її спроможність до вазодилатації як при введенні нітрогліцерину, так і при проведенні тесту із реактивною гіперемією, прогресивно знижується. Найбільша редукція цих двох найважливіших якостей артерії відзначається у пацієнтів із важкою СН і СДМ.

З іншого боку інтегральний коефіцієнт вазодилатації у хворих із III і IV ФК СН був цілком зіставленим, тоді як його середні значення у пацієнтів із СДМ вірогідно перевищували такі у хворих із ДДМ як I, так і II типів. Найбільш інтенсивний взаємозв'язок коефіцієнта вазодилатації був виявлений з активністю компонентів PAC і SAC. Покроковий кореляційний аналіз не виявив істотних взаємозв'язків між вихідним діаметром плечової артерії і плазмовим вмістом нейрогормонів, ФК СН, а також з основними кардіогемодинамічними характеристиками.

ТФН прогресивно знижується в міру збільшення ФК СН і підвищення тяжкості дисфункції ЛШ. Так, загальна дистанція шестихвилинної ходьби, об'єм виконаної роботи та порогова потужність переносимого навантаження найбільш істотно корелювали із ФК СН, кардіогемодинамічними характеристиками (КДО, КСО, ФВ, МС і 2H/D), тоді як нейрогуморальна активація і стан ендотеліальної функції артерій здійснювали менш виражений вплив на ці показники. Все це свідчить про те, що інтенсивність процесів ремоделювання міокарда і ТФН є найбільш тісно пов'язаними чинниками, які обумовлюють загальний рівень фізичної працездатності хворих із СН. Найбільш значне зниження ТФН виникає при формуванні ДДМ II типу і СДМ. Поява ДДМ I типу також асоціюється з обмеженнями у фізичних можливостях пацієнтів, однак менш суттєвими. Це, насамперед, виражається в більш швидкому підвищенні витрат на гемодинамічне забезпечення виконаної роботи, тоді як абсолютне зменшення граничної потужності навантаження і часу виконання тесту знижувалося в меншій мірі, що свідчить про істотну роль діастолічної дисфункції ЛШ у визначенні ТФН на початкових стадіях СН. У хворих із СДМ і тяжкою СН ТФН більше залежала від загальної гемодинамічної продуктивності лівих відділів серця, ніж від тяжкості діастолічної дисфункції. Таким чином, ТФН знижувалася пропорційно величині ФК СН і тяжкості дисфункції ЛШ. Водночас, найбільший вплив на ТФН і її гемодинамічне забезпечення мав морфорфункціональний стан серця (особливо тяжкість діастолічних порушень ЛШ, вірогідність його сферичної трансформації та депресія скорочувальної здатності) і нейрогуморальна активація, тоді як стан ендотеліальної функції артерій здійснювали менш виражений вплив на фізичну працездатність.

Дані дослідження свідчать про неоднозначність профілю обмеження життєдіяльності у хворих із СН. В міру прогресування СН від I ФК до IV ФК найбільше значення починають набувати не тільки особисті обмеження (зменшення прибутків і необхідність лікуватися), але і персоніфіковані показники тяжкості основного захворювання (задишка, швидка стомлюваність, обмеження у фізичній активності). Водночас, у хворих із СДМ переважають порушення соціального характеру (обмеження фахової, соціальної і статевої активності, у заняттях улюбленим захопленням), також обмеження, тісно пов'язані з характером основного захворювання (задишка, слабкість, стомлюваність, обмеження у фізичній активності і харчуванні). У пацієнтів із ДДМ I і II типу найбільше значення мають переживання, пов'язані з мотивацією до тривалого лікування і необхідності істотних матеріальних витрат. Звертає на себе увагу те, що у хворих I-III ФК СН відзначається посилення почуття тривоги, внутрішньої напруженості, зниження настрою, а також фіксація уваги і занепокоєння хворих щодо стану свого здоров'я. У пацієнтів із IV ФК СН формується негативність суджень, втрата критичного становлення до свого стану, наростання апатії, адинамії і втрата стурбованості про власну долю, а у хворих із СДМ і ДДМ II типу частіше зустрічається депресивний-іпохондричний синдром, тоді як у пацієнтів із ДДМ I типу - астено-невротичний і тривожно-обсесивний.

За результатами тесту SF-36, пацієнти з помірною і важкою СН, асоційованою з СДМ, у власних очах виглядають більш здоровими, ніж у дійсності. У хворих із початковими ознаками СН і ДДМ відзначається переоцінка тяжкості свого стану. Це дає можливість припускати, що в міру росту ФК і тяжкості дисфункції ЛШ у хворих із СН знижується ступінь достовірної самооцінки свого стану і прогнозу захворювання. Показник сумарної якості життя прогресивно

знижувався в міру прогресування тяжкості дисфункції ЛШ і збільшення ФК СН. Пацієнти із ДДМ I і II типів продемонстрували достовірно кращу якість життя, ніж хворі з СДМ. Аналогічні зміни були зареєстровані і при аналізі індексу якості життя, оціненого за допомогою персонального опитувальника LWHF, а також показника вираженості клінічних проявів СН. У цілому сумарна оцінка якості життя пацієнтів із СН показала, що поява вже достатньо прихованої СН, асоційованої з ДДМ I типу, супроводжується значним зниженням сумарної якості життя, а формування СДМ - істотно прискорює цей процес.

Результати дослідження свідчать, що сприятливі ефекти короточасного і тривалого клінічного застосування еналаприлу, лозартану і їхньої комбінації асоціювалися з позитивними змінами кардіогемодинамічних характеристик і обмеженням вентрікулярного ремоделювання. Протягом усього періоду лікування в першій групі хворих зміни рівня системного АТ не були істотними. Водночас, протягом року спостереження еналаприл і лозартан призводили до порівняного зниження системного АТ, а їх сумісне застосування не асоціювалося з додатковим впливом на темп зниження системного АТ. Відзначені зміни АТ не супроводжувалися достовірною еволюцією ЧСС в період лікування в усіх групах хворих.

Динаміка кардіогемодинамічних характеристик у хворих досліджуваних груп в процесі лікування була неоднозначна. Так, КДО ЛШ у перші 12 тижнів не змінювався лише у хворих першої групи. Проте достовірне зниження цього показника спостерігалось в усіх інших групах. Найбільший темп регресу КДО ЛШ було зареєстровано у хворих четвертої ($\Delta\% = -7,19\%$) групи. Через рік лікування в усіх групах хворих середні значення КДО ЛШ були вище вихідних. Проте лише в четвертій групі ця еволюція не мала достовірного характеру і була виражена в найменшому ступені ($\Delta\% = +2,59\%$).

КСО ЛШ у перші 12 тижнів терапії вірогідно знижувався лише в другій і четвертій групах ($\Delta\% = -14,4\%$ і $\Delta\% = -14,85\%$ відповідно). Через 48 тижнів лікування середні значення КСО ЛШ були недостовірно нижче вихідних лише в четвертій групі хворих. В інших пацієнтів була зареєстрована різноманітна за вираженістю тенденція до приросту цього показника. Так, у першій і третій групах елевація КСО ЛШ була статистично значуща і складала 12,34% і 6,10% відповідно. Водночас, у пацієнтів другої групи КСО ЛШ суттєво не змінювався.

Описані зміни КДО ЛШ і КСО ЛШ відбилися на динаміці УІ. Виявилось, що в перші 12 тижнів лікування УІ виявляв тенденцію до збільшення у всіх групах хворих. Проте достовірний приріст цього показника відзначався лише в четвертій групі. Темп збільшення УІ в пацієнтів першої і третьої груп мав порівняний характер. При збільшенні періоду спостереження до 48 тижнів виявилось, що у всіх групах хворих середні значення УІ вірогідно не відрізнялись від вихідних. Аналіз динаміки СІ показав, що в процесі лікування середні значення цього показника статистично значуще не змінювались.

Еволюція ФВ тісно асоціювалася з динамікою КДО і КСО. У перші 12 тижнів терапії приріст ФВ мав достовірний характер лише в четвертій ($\Delta\% = 16,37\%$) і в другій ($\Delta\% = 15,90\%$). У першій і третій групах питоме збільшення ФВ було порівняне між собою. Через 48 тижнів ФВ вірогідно не відрізнялась від вихідного рівня. Проте лише у хворих четвертої групи ФВ була вище вихідного рівня.

Аналіз динаміки V_e показав, що протягом 12 тижнів лікування середні значення цього показника прогресивно і статистично значуще збільшувалися у всіх групах хворих. Найбільш істотний приріст V_e відзначався в пацієнтів четвертої ($\Delta\% = 11,50\%$) і третьої ($\Delta\% = 11,40\%$) груп. Через 48 тижнів терапії в усіх групах хворих середні значення V_e недостовірно відрізнялись від вихідних.

ЗПСО і ППО змінювалися однонаправлено в процесі терапії у хворих усіх груп. Водночас, у перші 12 тижнів лікування ЗПСО найбільш статистично значуще регресувало в другій, третій і четвертій групах хворих. Найбільш істотно ЗПСО знижувався в другій та четвертій групі. Через рік лікування лише в четвертій групі хворих середні значення ЗПСО були вірогідно нижче вихідних.

Динаміку ППО відрізняла близька за спрямованістю тенденція. Так, у перші 12 тижнів середні значення ППО прогресивно знижувалися у всіх досліджуваних групах. Проте вірогідний регрес був зареєстрований в другій, третій та четвертій групах хворих. Найбільший темп зни-

ження цього показника спостерігався у другій ($\Delta\%=-20,05\%$) і четвертій ($\Delta\%=-12,76\%$) групах. Через 48 тижнів вираженість депресії ППО у всіх групах хворих суттєво знизилася. Так, лише у четвертій і третій групах середні значення цього показника були вірогідно нижче вихідних на 11,87% та 9,07% відповідно.

Динаміка ВЕ відрізнялася однонаправленістю у хворих усіх груп. Так, у перші 12 тижнів лікування питома зниження середніх значень цього показника в другій, третій і четвертій групах було порівняним і статистично значущим ($\Delta\%=-9,67\%$, $\Delta\%=-11,40\%$ і $\Delta\%=-11,69\%$ відповідно). При збільшенні періоду спостереження до 1 року виявилось, що найбільший вірогідний регрес досліджуваного показника досягався в четвертій і третій групах ($\Delta\%=-11,69\%$ і $\Delta\%=-11,40\%$ відповідно).

Порівняльний аналіз динаміки ТН ЛШ, КДТ ЛШ і показника “жорсткості” ЛШ свідчить про однонаправленість змін цих параметрів у процесі лікування. Так, у перші 12 тижнів терапії ТН ЛШ виявляло тенденцію до статистично значущого зниження у всіх групах хворих. Водночас, найбільший регрес цього показника відзначався в четвертій ($\Delta\%=-22,91\%$) і другій ($\Delta\%=-21,77\%$) групах, тоді як у третій і першій групах пацієнтів темп зниження ТН ЛШ був виражений у меншій мірі ($\Delta\%=-19,85\%$ і $\Delta\%=-15,83\%$ відповідно). При збільшенні періоду спостереження за пацієнтами до одного року виявилось, що у всіх групах середні значення ТН ЛШ були вірогідно нижче вихідного рівня, хоча абсолютні значення цього зниження в порівнянні з періодом 12 тижнів були менше. При цьому найбільший питомих регрес ТН ЛШ спостерігався в четвертій ($\Delta\%=-14,66\%$) групі.

Динаміка КДТ ЛШ була близька до вищеописаної. Так, у перші 12 тижнів лікування у всіх групах відзначалося достовірне прогресуюче зниження цього показника, більш виражене в пацієнтів четвертої ($\Delta\%=-22,73\%$) і другої ($\Delta\%=-22,56\%$) груп. При подальшому аналізі динаміки КДТ ЛШ виявилось, що темп регресу цього показника через рік лікування істотно знизився. Найбільший темп регресу КДТ ЛШ зберігався в четвертій групі пацієнтів і складав 14,54%. В другій і третій групах питома зниження цього показника було цілком порівняно ($\Delta\%=-11,67\%$ і $\Delta\%=-11,99\%$ відповідно). Не зважаючи на достатньо виражену динаміку КДТ ЛШ у всіх досліджуваних групах, показник “жорсткості” ЛШ протягом лікування не зазнав достовірних змін.

Аналіз динаміки морфофункціональних характеристик ЛП дозволив виявити ряд особливостей. Так, у перші 12 тижнів терапії КДР ЛП прогресивно знижувався у всіх досліджуваних групах. При цьому достовірне зниження цього показника було відзначено в третій ($\Delta\%=-8,10\%$) і четвертій ($\Delta\%=-7,40\%$) групах. Через 48 тижнів терапії лише в першій групі пацієнтів середні значення КДР ЛП достовірно перевищували вихідні значення. Необхідно відзначити, що в цілому протягом 48 тижнів лікування в другій, третій і четвертій групах середні значення КДР ЛП вірогідно не змінилися. Динаміка КДІ ЛП була цілком зіставлена з вищеописаною.

Регрес середніх значень КДО ЛП через 12 тижнів терапії не мав статистично значущого характеру лише у першій групі хворих. Достовірний регрес середніх значень цього показника спостерігався у пацієнтів другої ($\Delta\%=-11,07\%$) і четвертої ($\Delta\%=-11,68\%$) груп. Через рік терапії в першій, другій і третій групах хворих середні значення КДО ЛП вірогідно не перевищували вихідний рівень.

Динаміка КСО ЛП у перші 12 тижнів терапії відрізнялася однонаправленістю у всіх групах хворих. Недостовірне зниження КСО ЛП було зареєстровано лише у першій групі хворих. При цьому в інших хворих спостерігався вірогідний регрес середніх значень цього показника, який досягав найбільших значень у четвертій ($\Delta\%=-18,95\%$) і другій ($\Delta\%=-18,27\%$) групах. Через рік лікування середні значення КСО ЛП достовірно не змінилися.

Відзначена динаміка КДО ЛП і КСО ЛП відбилася на еволюції ФВ ЛП і AFF. Виявилось, що через 12 тижнів лікування в другій, третій і четвертій групах пацієнтів мав місце статистично значущий приріст ФВ ЛП на 7,45%, 6,20% і 7,54% відповідно. У першій групі питомих приріст цього показника не мав достовірного характеру. Через 48 тижнів терапії середні значення ФВ ЛП не зазнали вірогідних змін. З іншого боку, в перші 12 тижнів лікування у всіх групах хворих показник AFF прогресивно знижувався. Вірогідна депресія цього показника спостерігалась в другій, третій і четвертій групах хворих. При цьому найбільш виражений регрес AFF відзначався

в четвертій ($\Delta\%=-17,10\%$) групі. Через рік терапії AFF не зазнавала вірогідних змін у хворих усіх груп.

Аналіз морфофункціональних характеристик ЛШ у процесі терапії показав, що всі терапевтичні програми здійснювали однонаправлений вплив на еволюцію середніх значень цих показників. Так, Ld і Rd протягом періоду лікування у всіх досліджуваних групах знижувалися статистично незначуще.

Показник Ls у перші 12 тижнів лікування знижувався у всіх досліджуваних групах. Водночас, невірогідний регрес цього показника відзначався лише в першій групі, тоді як у другій, третій і четвертій групах питома зниження середніх значень Ls було порівняним і мало статистично значущий характер ($\Delta\%=-7,31\%$, $\Delta\%=-7,03\%$ і $\Delta\%=-7,64\%$ відповідно). Через рік терапії у всіх групах пацієнтів Ls недостовірно перевищував вихідний рівень.

Середні значення Rs через 12 тижнів лікування прогресивно знижувалися у всіх досліджуваних групах. Проте лише у першій групі регрес цього показника був невірогідним. Найбільший статистично значущий регрес середніх значень Rs відзначався в четвертій ($\Delta\%=-7,52\%$) і третій ($\Delta\%=-7,22\%$) групах відповідно. Через 48 тижнів лише в першій і третій групах відзначався достовірний приріст середніх значень досліджуваного показника.

Зміни конфігурації ЛШ у процесі терапії мали деякі особливості. Так, жодна з терапевтичних програм не чинила статистично значущого впливу на динаміку індексів сферичності в діастолу (ICd) і систолу (ICs) в перші 12 тижнів лікування. Проте через рік спостереження лише в першій групі хворих приріст ICs мав статистично значущий характер. Еволюція 2H/D виявилася більш суттєвою. Так, в перші 12 тижнів лікування лише в першій групі хворих зростання цього показника не мало вірогідного характеру. Найбільш виражений приріст середніх значень 2H/D спостерігався в четвертій ($\Delta\%=13,90\%$) і другій ($\Delta\%=12,40\%$) групах хворих. Через 48 тижнів 2H/D суттєво і статистично значуще не змінився в жодній групі хворих.

Описані зміни 2H/D асоціювалися зі зниженням MC протягом усього періоду терапії. Однак через 12 тижнів лише в першій групі депресія цього показника не була вірогідною. Найбільш істотний темп регресу MC був зареєстрований у пацієнтів четвертої ($\Delta\%=-23,70\%$) і другої ($\Delta\%=-23,50\%$) груп. Через 48 тижнів терапії в першій групі зниження MC фактично не реєструвалося. В інших групах пацієнтів мав місце статистично значущий регрес MC, більш виражений в четвертій групі.

Для більш точної верифікації особливостей модуляції ТМК під впливом проведеної терапії була проведена оцінка еволюції патерна наповнення ЛШ. Виявилось, що в перші 12 тижнів лікування об'єм наповнення в ранню діастолу (Ve) невірогідно зростав лише в першій групі хворих ($\Delta\%=2,31\%$). У другій, третій і четвертій групах пацієнтів мало місце прогресуюче зниження середніх значень цього показника ($\Delta\%=-12,68\%$, $\Delta\%=-12,52\%$ і $\Delta\%=-13,30\%$ відповідно). Через 48 тижнів терапії у всіх досліджуваних групах була виявлена негативна динаміка Ve. Проте у першій групі пацієнтів Ve змінювався недостовірно, тоді як в інших групах депресія цього показника виявилася статистично значущою. Найбільший регрес Ve досягався в четвертій групі ($\Delta\%=-12,23\%$), тоді як у другій і третій групах питома зниження Ve було меншим і порівняним ($\Delta\%=-11,10\%$ і $\Delta\%=-11,36\%$ відповідно).

Об'єм наповнення в пізню діастолу (Va) в перші 12 тижнів терапії прогресивно зростав у всіх групах пацієнтів. При цьому лише в першій групі це збільшення носило характер тенденції ($\Delta\%=8,24\%$). Звертає на себе увагу те, що найбільш виражене збільшення середніх значень цього показника досягалося в четвертій групі пацієнтів ($\Delta\%=21,66\%$). Через 48 тижнів терапії в пацієнтів першої групи спостерігалася тенденція до зниження Va. В інших хворих зберігалася вірогідна позитивна динаміка цього показника. Найбільш виражений приріст середніх значень Va відзначався в четвертій групі хворих ($\Delta\%=16,57\%$), тоді як у другій і третій групах питомих приріст Va був менш істотним і носив порівняний характер ($\Delta\%=11,11\%$ і $\Delta\%=9,54\%$ відповідно).

Після нормування цих показників до величини УО виявилось, що відношення Ve/УО ЛШ прогресивно знижувалося у всіх групах. Разом з тим, лише в першій групі депресія середніх значень цього показника не носила вірогідного характеру. При цьому найбільший регрес Ve/УО ЛШ спостерігався у четвертій ($\Delta\%=-24,73\%$) і другій ($\Delta\%=-21,12\%$) групах. Через 48 тижнів

лікування лише в першій групі хворих мав місце недостовірний приріст середніх значень V_e/VO ЛШ, тоді як в інших пацієнтів зберігалось статистично значуще його зниження. Найбільший темп регресу середніх значень цього показника досягався в четвертій групі ($\Delta\%=-20,48\%$), тоді як у другій і третій групах хворих питома зниження V_e/VO ЛШ було менш істотним ($\Delta\%=-15,62\%$ і $\Delta\%=-14,78\%$ відповідно).

Динаміка показника V_a/VO ЛШ відрізнялася однонаправленістю незалежно від тривалості терапії. Так, у перші 12 тижнів лікування лише в першій групі хворих цей показник не зазнав достовірних змін. Найбільший достовірний питома приріст V_a/VO ЛШ досягався в пацієнтів четвертої групи ($\Delta\%=13,07\%$). Через 48 тижнів терапії темп приросту середніх значень V_a/VO ЛШ у всіх групах дещо знизився. Водночас, лише в четвертій групі пацієнтів питома приріст цього показника залишався вірогідним ($\Delta\%=7,93\%$), тоді як у першій, другій і третій групах він не носив достовірного характеру. Близькі результати були подані М. Tonkon і співавт. (1998), G.A.J. Riegger і співавт. (1998) та G. Vescovo і співавт. (1998).

Результати дослідження демонструють реальну можливість контролю над вираженістю нейрогуморальної активації у хворих СН. Водночас, еналаприл, лозартан та їхня комбінація здійснювали неоднозначний вплив на вміст плазмових нейрогормонів і добову екскрецію фракціонованих катехоламінів із сечею. Через 12 тижнів лікування вірогідний регрес плазмової концентрації адреналіну та норадреналіну спостерігався лише в четвертій групі хворих, тоді як в другій і третій групах депресія плазмового вмісту цих гормонів виявляла тенденцію до зниження, а в першій групі - до збільшення. Через рік плазмовий пул адреналіну і норадреналіну вірогідно знижувався лише в четвертій групі хворих, тоді як в інших групах не було верифіковано суттєвих змін концентрації цих гормонів.

Зі зміною плазмового вмісту адреналіну і норадреналіну, проведене лікування сприяло істотній еволюції добової екскреції фракціонованих катехоламінів із сечею. Так, у контрольній групі добова екскреція адреналіну із сечею вірогідно зростала. Ця величина була достатньо стабільною як через 12 тижнів, так і через 48 тижнів терапії і перевищувала вихідні значення на 22% і 23,7% відповідно. Еналаприл призводив до вірогідного зниження добової екскреції адреналіну із сечею на 15,2% лише в перші 12 тижнів лікування, а потім цей показник повільно зростав і через 48 тижнів вже недостовірно перевищував вихідний рівень. Лозартан і його комбінація з еналаприлом сприяли вірогідному зниженню добової екскреції адреналіну в перші 12 тижнів лікування на 12,41% і 16,95% відповідно. Через 48 тижнів спостереження цей показник був вірогідно нижче за вихідні значення лише в четвертій групі хворих. Лише комбінація еналаприлу і лозартану утримувала середні значення цього показника на рівні, вірогідно більш низькому, ніж вихідні значення.

Вивчення динаміки добової екскреції норадреналіну показало, що базисна терапія сприяла достовірному підвищенню цього відношення протягом усього періоду спостереження. Середні значення добової екскреції норадреналіну через 12 тижнів лікування вірогідно перевищували вихідний рівень на 23%, а через 48 тижнів - на 24,21%. Еналаприл сприяв достовірному зниженню добової екскреції норадреналіну із сечею лише в перші 12 тижнів лікування ($\Delta\%=-15,3\%$), тоді як до кінця року цей показник недостовірно перевищував вихідний рівень. Лозартан і його комбінація з еналаприлом призводили до чіткого і достовірного зниження добової екскреції норадреналіну із сечею протягом перших 12 тижнів терапії на 10,46% і 20,55% відповідно. Водночас, через 48 тижнів лікування середні значення цього показника були недостовірно нижче вихідних у третій групі хворих. В четвертій групі темп зниження добової екскреції норадреналіну із сечею до кінця першого року терапії був найбільшим ($\Delta\%=-14,55\%$).

Динаміка добової екскреції ДОФА і дофаміну в процесі лікування були достатньо близькими. Так, базисна терапія призводила до вірогідного збільшення добової екскреції ДОФА і дофаміну протягом усього періоду спостереження. При цьому через рік середні значення добової екскреції ДОФА і дофаміну статистично значуще перевищували вихідний рівень на 20,08% і 12,9% відповідно. Додавання до базисної терапії еналаприлу, лозартану або їхньої комбінації сприяло значній і вірогідній редукції цього показника протягом перших 12 тижнів лікування. Найбільш значуще зниження добової екскреції ДОФА і дофаміну було відзначено в четвертій групі пацієнтів ($\Delta\%=-32,41\%$ і $\Delta\%=-24,07\%$).

Аналіз динаміки плазмового вмісту кортизолу у хворих із СН в процесі терапії показав, що рівень гормону прогресивно знижувався в усіх хворих із СН відразу після початку терапії. Протягом всього періоду лікування лише в першій групі хворих було визначено невірогідне зниження плазмового вмісту кортизолу. Проте найбільше зниження цього гормону в плазмі було відзначено при застосуванні комбінації еналаприлу і лозартану. Цей ефект зберігався і через рік терапії. Ізольоване використання еналаприлу або лозартану призводило до меншого і зіставленого зниження плазмового вмісту кортизолу як через 12 тижнів ($\Delta\%=-30,2\%$ і $\Delta\%=-25,3\%$ відповідно), так і через 48 тижнів терапії ($\Delta\%=-20,5\%$ і $\Delta\%=-21,2\%$ відповідно).

При визначенні динаміки плазмового вмісту альдостерону в обстежених хворих встановлено, що базисна терапія закономірно приводила до недостовірного збільшення концентрації цього гормону як через 12 ($\Delta\%=3,5\%$), так і через 48 тижнів ($\Delta\%=7,6\%$) терапії. Навпроти, призначення еналаприлу, лозартану і їхньої комбінації сприяло вірогідному зниженню рівня альдостерону в плазмі вже через 12 тижнів лікування. Найбільш істотний регрес був зареєстрований при застосуванні комбінації лозартану з еналаприлом ($\Delta\%=-39,28\%$). Через 48 тижнів терапії в другій і третій групах хворих спостерігався статистично незначущий регрес плазмового вмісту цього гормону, а при застосуванні комбінації лозартану й еналаприлу плазмовий вміст альдостерону був вірогідно нижче вихідного.

Аналіз еволюції плазмового вмісту серотоніну показав, що базисна терапія приводила до статистично незначущого збільшення вмісту цього гормону в крові у плинні усього періоду спостереження. Еналаприл, лозартан і їхня комбінація сприяли не вірогідному регресу плазмового пула серотоніну як при короткочасному призначенні, так і при тривалому застосуванні.

Динаміка плазмового рівня ангіотензину-II під впливом різноманітних лікувальних програм відрізнялася деякими особливостями. Так, базисна терапія приводила до невірогідного підвищення рівня ангіотензину-II плазми крові протягом всього періоду лікування. Еналаприл, лозартан і їхня комбінація в перші 12 тижнів застосування сприяли статистично значущій редукції рівня цього гормону в плазмі. Через рік постійного лікування був зареєстрований феномен "вислизання" активності ангіотензину-II з-під впливу лікарських препаратів. До закінчення періоду спостереження плазмовий рівень ангіотензину-II у пацієнтів, що одержували еналаприл і лозартан, виявився недостовірно вище вихідних значень. Комбіноване застосування препаратів сприяло зберіганню концентрації ангіотензину-II у плазмі на 21,82% нижче вихідного рівня ($P<0,05$). Granger С. В. і співавт. (2000) при короткочасному застосуванні лозартану і еналаприлу отримали близькі результати.

Відомості, подані в даному дослідженні, демонструють наявність істотних змін ендотеліальної функції плечової артерії (ПА) у хворих із СН в процесі лікування. Аналіз отриманих даних показав, що в перші 12 тижнів лікування у всіх пацієнтів було зареєстровано збільшення внутрішнього діаметра (d) ПА. Вірогідний приріст d відзначався лише у пацієнтів третьої групи, тоді як в інших хворих це збільшення не носило достовірного характеру. Пролонгація лікування до 48 тижнів сприяла зберіганню середніх розмірів показника d на рівні вище вихідних у всіх обстежених пацієнтів. Водночас, лише в четвертій групі хворих d ПА вірогідно перевищував вихідні значення.

При виконанні проби з нітрогліцерином внутрішній діаметр ПА (d_1) невірогідно збільшувався у всіх групах спостереження. Через 48 тижнів виявилось, що лише в першій групі хворих мало місце недостовірне збільшення цього показника. Водночас, найбільший питомий приріст d_1 ПА спостерігався в четвертій групі, тоді як в другій і третій групах хворих підвищення цього показника було зіставленим.

Аналіз динаміки внутрішнього діаметра ПА при проведенні проби з реактивною гіперемією (d_2) показав, що невірогідний приріст середніх значень цього показника мав місце лише в першій групі хворих. Протягом 12 тижнів найбільше зростання d_2 було зареєстровано в четвертій групі хворих. Через 48 тижнів терапії середні значення d_2 вірогідно змінювались в другій, третій і четвертій групах спостереження. Найбільший питомий приріст цього показника відзначався у хворих четвертої групи.

Динаміка показників d і d_2 відбилася на еволюції відсотка гіперемії. Так, у всіх обстежених хворих був зареєстрований достовірний приріст цього показника при проведенні провокаційної проби. Проте найбільш виражений питомий приріст відсотка гіперемії був зареєстрований в

третьої і четвертій групах спостереження. Через 48 тижнів вірогідне збільшення цього показника реєструвалось у всіх пацієнтів, а його найбільший приріст відзначався у хворих четвертої групи.

Зміни напруження зсуву на ендотелії (τ_0) носили однонаправлений характер в усіх обстежених пацієнтів. Через 12 тижнів лікування недостовірний регрес середніх значень цього параметра спостерігався лише в першій групі хворих. Навпаки, найбільш суттєве зниження τ_0 було верифіковано у хворих четвертої групи. Через один рік в першій групі середні значення показника τ_0 вірогідно не відрізнялись від вихідного рівня. В інших групах спостереження динаміка цього показника була статистично значущою. Найбільш виражений регрес τ_0 спостерігався у хворих четвертої групи.

При проведенні провокаційного тесту із нітрогліцерином на 12 тижні лікування виявилось, що середні значення показника τ_1 недостовірно зростали у пацієнтів з СН незалежно від виду терапії. Через рік лише в четвертій групі пацієнтів відзначався вірогідний приріст цього показника.

Аналіз динаміки показника τ_2 свідчить про те, що протягом перших 12 тижнів лише в першій групі хворих підвищення τ_2 не було вірогідним. Разом з цим, найбільш значний приріст середніх значень цього параметра спостерігався в четвертій групі хворих. Продовження лікування до 48 тижнів приводило до достовірного збільшення середніх значень τ_2 у пацієнтів другої, третьої та четвертої груп. Значний питомий приріст цього параметра мав місце у хворих четвертої групи.

Відзначені зміни ендотеліальної функції у пацієнтів із СН під впливом різноманітних терапевтичних програм створили помітний вплив на інтегральний індекс - коефіцієнт вазодилатації (К). Аналіз отриманих даних показав, що незалежно від виду і тривалості втручання середні значення цього параметра вірогідно зростали. Водночас, протягом усього періоду терапії найбільш виражений приріст показника К був відзначений у пацієнтів четвертої групи, тоді як в другій і третій групах темп зростання цього параметра був зрівняним. Позитивний вплив на функцію ендотелію артерій АТ₁-антагоніста та ІАПФ спостерігався й іншими дослідниками (Візір А.Д. і співавт., 2001; Мала Л.Т. і співавт. 2000).

Аналіз отриманих даних показав, що базисна терапія, а також додані до неї еналаприл, лозартан і їхня комбінація надавали різнонаправлений вплив на стан толерантності до фізичного навантаження і її гемодинамічне забезпечення у хворих із СН. Протягом 12 тижнів терапії дистанція шестихвилинної ходьби статистично значуще зростала в усіх хворих із СН. Найбільший приріст цього показника був відзначений у хворих четвертої групи. Вплив ізольованого застосування еналаприлу і лозартану на величину дистанції виявився досить порівняним. Збільшення періоду спостереження до 48 тижнів показало, що дистанція шестихвилинної ходьби була не вірогідно вище вихідних значень лише в першій групі хворих. Найбільший приріст дистанції шестихвилинної ходьби був зареєстрований у хворих четвертої групи, тоді як в другій і третій групах спостерігався менший і порівняний між собою приріст цього показника.

Гранична потужність переносимих навантажень (W) під впливом проведеного лікування змінювалася неоднозначно. У перші 12 тижнів недостовірне збільшення цього показника відзначалось лише в першій групі хворих. Найбільший приріст W був зареєстрований у пацієнтів четвертої групи. Через 48 тижнів лише в четвертій групі пацієнтів спостерігалось статистично значуще збільшення цього параметра.

Час роботи на велоергометрі прогресивно зростав у всіх обстежених хворих. Разом із тим, у перші 12 тижнів недостовірне підвищення цього показника реєструвалось лише в першій групі хворих. В інших групах спостереження мало місце вірогідне підвищення часу роботи на велоергометрі. Найбільше зростання цього показника відзначалось у пацієнтів четвертої групи. Пролонгування періоду спостереження до 48 тижнів показало, що лише в четвертій групі відзначалось вірогідне підвищення часу педалювання.

Відзначені зміни безпосередньо впливали на динаміку величини виконаної роботи (A) у хворих із СН. Так, у перші 12 тижнів лише в першій групі показник A збільшувався статистично незначуще. В четвертій групі підвищення середніх значень цього параметра було найбільшим. Збільшення періоду спостереження до 48 тижнів показало, що в першій, другій і третій групах

хворих середні значення показника А вірогідно не змінилися. Проте статистично значущий приріст цього показника був відзначений лише в четвертій групі хворих.

При аналізі величини подвійного добутку (ПД) виявилось, що в перші 12 тижнів лише в першій групі хворих спостерігалась статистично не значиме зниження середніх значень цього показника. Найбільший питомий приріст ПД мав місце в четвертій групі, тоді як в другій і третій групах пацієнтів темп зростання цього параметра носив порівняний характер. Збільшення періоду спостереження за пацієнтами до 48 тижнів показало, що лише в першій групі хворих ПД невірогідно перевищував вихідні значення. В інших групах спостереження зберігався статистично значущий регрес середніх значень цього показника, більш виражений в четвертій групі хворих. Гемодинамічна вартість роботи (ГВР) у перші 12 тижнів лікування знижувалася у всіх досліджуваних групах хворих. Проте найбільш виражена депресія ГВР спостерігалась в четвертій групі хворих. Збільшення періоду спостереження за хворими до 48 тижнів показало, що лише у пацієнтів четвертої групи зберігалась вірогідне зниження цього показника, тоді як в інших групах спостереження була відзначена статистично незначуща еволюція ГВР.

В перші 12 тижнів статистично незначуще зниження часу реституції (Т) мало місце лише в першій групі хворих. Проте найбільш значущий і достовірний регрес середніх значень показника Т був зареєстрований в четвертій групі пацієнтів ($\Delta\%=-39,90\%$), тоді як в другій і третій групах зниження цього параметра мало порівняний характер. Через 48 тижнів терапії виявилось, що в першій, другій та третій групах пацієнтів питомий регрес Т вірогідно не відрізнявся від вихідних значень. Проте лише в четвертій групі хворих зниження Т було статистично значущим.

В процесі лікування виявлено неоднозначність впливу різноманітних терапевтичних програм на сумарний показник якості життя і його основні складові. Так, у перші 12 тижнів достовірно збільшення здатності до фізичного навантаження (PF) досягалося в усіх групах хворих. Проте найбільш суттєво PF зростав в четвертій групі, тоді як питомий приріст середніх значень цього параметра у пацієнтів другої та третьої груп виявився зіставленим. Подовження часу спостереження за пацієнтами СН до 48 тижнів показало, що лише в першій групі хворих середні значення показника PF були невірогідно вище вихідного рівня. В інших групах зростання цього параметра було статистично значущим і відрізнялося найбільш високим темпом в четвертій групі пацієнтів.

Аналіз динаміки впливу фізичного стану на рольове функціонування (RP) показав, що в перші 12 тижнів в усіх групах спостереження мало місце вірогідне підвищення середніх значень цього показника, яке було найбільшим в четвертій групі. Збільшення періоду спостереження до 48 тижнів показало, що збереження середніх значень RP на вірогідно більшому рівні, ніж вихідні, реєструвалося в усіх групах спостереження.

Динамічні зміни фізичної активності (VT) у перші 12 тижнів мали вірогідний характер в усіх групах спостереження. Проте найменше зростання цього параметра спостерігалось в першій групі, тоді як в інших групах хворих підвищення фізичної активності мало порівняний характер. Через 48 тижнів лікування лише в першій групі хворих середні значення цього показника вірогідно не перевищували вихідні. Водночас, найбільший питомий приріст VT був досягнутий у четвертій групі пацієнтів.

В усіх хворих із СН протягом лікування рівень соціального функціонування достовірно збільшувався. При цьому базисна терапія сприяла найменшому питомому приросту цього параметра ($\Delta\%=+35,9\%$).

Рівень впливу емоційного стану на рольове функціонування (RE) статистично значуще збільшувався протягом усього періоду лікування у всіх обстежених групах пацієнтів. Найбільший приріст цього параметра був зареєстрований у хворих другої та четвертої груп. Через 48 тижнів середні значення RE були вірогідно вище вихідного рівня у хворих всіх обстежених груп. Водночас, найбільший питомий приріст досліджуваного параметра був зареєстрований у хворих четвертої групи, тоді як в другій і третій групах спостереження мало місце порівняне збільшення RE.

Оцінка змін сумарного показника якості життя (QL) виявила, що протягом усього періоду терапії досліджувані засоби лікування сприяли статистично значущим змінам цього параметра. В перші 12 тижнів найбільш виражений приріст QL був зареєстрований у хворих четвертої групи.

Через 48 тижнів в другій, третій та четвертій групах спостереження питомий приріст середніх значень показника сумарної якості життя виявився зіставленим. При застосуванні базисної терапії після позитивного ініціального поліпшення QL мала місце тенденція до зниження середніх значень цього показника при тривалому спостереженні. Еналаприл, лозартан і їхня комбінація сприяли збереженню абсолютних значень QL на рівні вище вихідних протягом 48 тижнів.

При аналізі індексу якості життя LWHF виявилось, що, незалежно від тривалості терапії, лише в першій групі хворих не було зареєстровано статистично значущої депресії середніх значень цього показника. В інших групах спостереження зниження LWHF було достовірним і досягало найбільшого темпу в четвертій групі хворих.

Динаміка показника вираженості клінічних проявів СН відрізнялася однонаправленістю і вірогідністю у всіх групах хворих. Так, протягом усього періоду лікування найбільший регрес середніх значень цього показника був зареєстрований в четвертій групі пацієнтів. Клінічна ефективність еналаприлу, лозартану і їхньої комбінації не виявляє тенденції до зниження, тоді як тривале застосування базисної терапії асоціюється з неухильним підвищенням вираженості клінічних проявів СН.

Результати дослідження свідчать про те, що позитивний вплив лозартану і його комбінації з еналаприлом на клінічний статус проявився в вірогідному зниженні ФКсер. та в достовірному підвищенні однорічної ймовірності виживання хворих у групі еналаприл+лозартан у порівнянні з ізолюваним застосуванням кожного з них і традиційною терапією. Протягом перших 12 тижнів лікування ФКсер СН вірогідно знижувався у всіх групах хворих. Проте найбільший темп регресу визначався в другій і четвертій групах хворих. Через 48 тижнів лікування лише в першій групі пацієнтів ФКсер. вірогідно не відрізнявся від вихідних значень. Найменші абсолютні значення цього показника були відзначені у хворих четвертої групи.

Водночас, тренди виживаності у пацієнтів, які одержували лозартан і його комбінацію з еналаприлом, були достатньо близькі. Криві Каплана-Мейєра розходилися на 15 тижні, а потім сходилися знову до 24 тижня. Подальше спостереження за величиною ймовірності виживання пацієнтів у цих групах виявило, що тренди Каплана-Мейєра в термін від 30 до 48 тижнів йдуть паралельно. Це дало підставу стверджувати, що, принаймні, протягом першого року терапії, комбінація еналаприлу і лозартану стосовно виживаності хворих із СН не має серйозних переваг перед ізолюваним застосуванням лозартану. При проведенні покрокового регресійного аналізу не було отримано даних щодо взаємозв'язку між клінічною ефективністю еналаприлу і лозартану та статтю, віком пацієнтів, а також станом насосної функції ЛШ.

Необхідно відзначити задовільну переносимість застосованих терапевтичних заходів. При цьому основні побічні дії верифікувалися в перші 12 тижнів лікування і зустрічалися переважно в групах хворих, які отримували ІАПФ (головний біль, кашель та ортостатична гіпотензія). Застосування АТ₁-антагоніста асоціювалося з кращою переносимістю, ніж базисна терапія та призначення ІАПФ. Комбінація еналаприлу та лозартану не сприяла вірогідному зростанню числа побічних ефектів й не відбивалася на прихильності пацієнтів до лікування. В цілому, застосування нейрогуморальних блокаторів в комплексній терапії СН супроводжується задовільною переносимістю і не призводить до реалізації побічних дій, які потребують припинення лікування.

Таким чином, протягом першого року лікування, комбінація еналаприлу і лозартану переважає ізолюване застосування кожного з них як відносно поліпшення клінічного статусу, так і по спроможності обмежувати прогресування ремоделювання серця і судин, нейрогуморальну активацію, покращувати механічні властивості артерій, а також підвищувати фізичну працездатність та якість життя. Ці позитивні якості комбінованої терапії реалізуються у хворих незалежно від величини ФВ і тяжкості дисфункції ЛШ. Незважаючи на близькість фармакологічних властивостей ІАПФ і АТ₁-антагоніста, їх спільне використання сприяє більш повній і глибокій блокаді нейрогуморальної активації, менш схильної до "вислизання" при тривалому лікуванні, що може бути використано в комплексному лікуванні хворих із СН.

ВИСНОВКИ

1. Дисертація присвячена актуальній проблемі поліпшення віддаленого прогнозу і клінічного стану хворих із прихованою та клінічно вираженою серцевою недостатністю шляхом обмеження

ремодельовання серця і судин, а також зниження інтенсивності нейрогуморальної активації за допомогою ІАПФ еналаприлу, АТ₁-антагоніста лозартану і їхньої комбінації.

2. Прогресування серцевої недостатності характеризується дилатацією порожнин серця, модифікацією еліпсоїдної конфігурації лівого і правого шлуночків у сферичну, асоційовану зі зменшенням тотальної і локальної контрактильності міокарда, зниженням пропульсивної активності передсердь, а також порушеннями діастолічної функції серця.

3. На етапі розвитку прихованої і легкої серцевої недостатності переважний вплив на клінічний статус хворих мають порушення діастолічного патерна лівого шлуночка з формуванням “незавершеної” діастоли, а при середньоважкій і важкій серцевій недостатності клінічний стан пацієнтів переважно залежить від характеру дисфункції міокарда, вираженості легеневої гіпертензії і геометрії порожнин серця.

4. У хворих із прихованою і легкою серцевою недостатністю має місце дисоціація насосної функції шлуночків із відносним переважанням функції правого шлуночка, а при важкій серцевій недостатності систолічна функція обох шлуночків регресує порівняно.

5. Формування серцевої недостатності супроводжується активацією пресорних та депресорних нейрогуморальних систем, які є одними з основних сполучних складових між морфофункціональним станом серця і клінічним статусом хворих, при цьому ініціююча роль в сумарній нейрогуморальній активації належить РАС та САС, а підвищення рівнів ендотеліну, серотоніну, кортизолу, бета-ендорфіну та лей-енкефаліну плазми крові мають наслідковий характер.

6. Прогресування дисфункції міокарда асоціюється зі збільшенням товщини інтимо-медіального сегменту (на 18,0%), стійким зниженням чутливості плечової артерії до ендотелій-залежної вазодилатації (на 98,0%), тоді як ендотелій-незалежна вазодилатуюча спроможність істотно не змінюється.

7. Найбільший негативний вплив на толерантність до фізичного навантаження і її гемодинамічне забезпечення у хворих із серцевою недостатністю здійснюють морфорфункціональний стан серця і тяжкість дисфункції лівого шлуночка, при цьому роль нейрогуморальної активації і ендотеліальної дисфункції артерій виражена в меншій мірі.

8. Формування серцевої недостатності асоціюється з істотними обмеженнями якості життя хворих, які носять при прихованій і легкій дисфункції лівого шлуночка в основному соціальний і особовий характер, тоді як при помірній і важкій серцевій недостатності превалюють суб’єктивні показники тяжкості стану пацієнтів.

9. Застосування базисної терапії закономірно призводить до істотного погіршення морфофункціональних і структурно-геометричних характеристик серця, підвищення нейрогуморальної активації, порушення механічних якостей ендотелію артерій, що супроводжується зменшенням якості життя (на 59,7%), толерантності хворих до фізичного навантаження (на 15,1%) та зниженням ймовірності виживання (на 10,1%).

10. Незалежно від тривалості терапії комбінація еналаприлу і лозартану мала перевагу перед ізольованим застосуванням кожного з препаратів і традиційної терапії по здатності здійснювати позитивний вплив на гемодинамічну продуктивність, діастолічну функцію, ремодельовання серця та перед- і постнавантажувальні характеристики.

11. Сумісне застосування лозартану та еналаприлу приводить до більш вираженої депресії надлишкової активації САС (на 15,5%), РАС (на 21,8%) і зниження рівня кортизолу (на 31,7%) протягом 12 тижнів та реально перешкоджає реалізації ефекту “вислизання” нейрогуморальної активації з-під впливу ІАПФ і АТ₁-антагоніста при тривалому лікуванні.

12. Спроможність комбінації еналаприлу і лозартану покращувати вазодилатуючу активність ендотелію артерій не залежить від тривалості лікування і переважає ізольоване застосування кожного з них.

13. Комбінація еналаприлу і лозартану істотно перевищує ефективність кожного із цих препаратів і традиційної терапії за здатністю підвищувати толерантність хворих із серцевою недостатністю до фізичних навантажень (на 14,7%), скорочувати час реституції (на 32,6%) й адекватно підтримувати гемодинамічну продуктивність при виконанні фізичного навантаження як при короткочасному, так і при тривалому призначенні.

14. Використання комбінації еналаприлу і лозартану у лікуванні серцевої недостатності супроводжується істотним покращенням якості життя хворих, що виявляється в збільшенні рівня фізичної активності (на 29,9%), покращенні стану рольового функціонування (на 42,8%), а також підвищенні позитивної самооцінки (на 16,5%).

15. Поряд із позитивним ефектом ізольованого призначення еналаприлу і лозартану застосування комбінації цих препаратів сприяє більш значному поліпшенню клінічного статусу (на 64,0%), зниженню середнього функціонального класу серцевої недостатності (на 36,8%) і підвищенню ймовірності виживання хворих (на 11,4%).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Ймовірність однорічного виживання хворих з серцевою недостатністю може бути визначена за рівнем інтенсивності ремоделювання серця, переваги дилатації лівого шлуночка над його гіпертрофією, модифікації еліпсоїдної геометрії порожнини шлуночка в сферичну.

2. Вираженість ранніх клінічних ознак серцевої недостатності тісно асоційована з формуванням діастолічної дисфункції лівого шлуночка, проявом якої є еволюція гіпертрофічного профілю наповнення в "псевдонормальний".

3. Використання дуплексної кольорової імпульсно-хвилястої доплерографії є необхідним для оцінки тяжкості діастолічної та систолічної дисфункції, а також інтенсивності процесів ремоделювання серця і рекомендовано в якості скринінгового методу обстеження усіх хворих із патологією серцево-судинної системи.

4. Оцінка ступеня активності ангіотензину-II, альдостерону та добової екскреції фракціонованих катехоламінів із сечею може бути використана в якості критерію тяжкості серцевої недостатності.

5. Діагностика порушень ендотелій-залежної вазодилатуючої активності плечової артерії у хворих із серцевою недостатністю може використовуватися з метою оцінки інтенсивності ремоделювання судин.

6. Оцінка якості життя хворих із серцевою недостатністю дозволяє вірогідно визначити прихильність пацієнта до лікування та ймовірність відмови від тривалої терапії.

7. Комбінація еналаприлу і лозартану може бути використана з метою запобігання негативній еволюції серцевої недостатності і підвищення ймовірності виживання хворих.

8. Лозартан здатний підвищувати ефективність інгібітору ангіотензин-конвертуючого ферменту еналаприлу за спроможністю покращувати клінічний статус та знижувати функціональний клас серцевої недостатності.

9. Додавання лозартану до еналаприлу дозволяє використовувати ці препарати в менших дозах, що сприяє зниженню кількості побічних ефектів властивих інгібіторам ангіотензин-конвертуючого ферменту, які потребують припинення лікування.

СПИСОК НАУКОВИХ РОБІТ, ЩО ОПУБЛІКОВАНІ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Березин А.Е. Возрастные особенности толщины интимо-медиального сегмента сонной артерии у больных ишемической кардиопатией, ассоциированной с систолической левожелудочковой дисфункцией // Проблемы старения и долголетия.-1996.-№ 3-4.-С.186-189.

2. Березин А.Е. Перспективы использования лозартана - непептидного антагониста ангиотензин-1 рецепторов - в лечении сердечной недостаточности у больных сердечной недостаточностью старших возрастных групп // Проблемы старения и долголетия.-1998.-№ 4.-С.385-394.

3. Березин А.Е. Влияние ингибитора ангиотензин-превращающего фермента ренитека на морфофункциональное состояние миокарда левого желудочка у больных с застойной сердечной недостаточностью // Вестн. проблем биологии и медицины.-1999.-№ 11.-С.71-77.

4. Березин О.Є. Потенційні можливості інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту в попередженні, термінуванні та реверсії процесів ішемічного патологічного ремоделювання лівого шлуночка // Вісн. наукових досліджень.-1999.-№ 1.-С.6-12.

5. Березин О.Є. Непептидний антагоніст ангіотензин-2 рецепторів лозартан у терапії хронічної симптоматичної серцевої недостатності // Ліки.-1999.-№ 2.-С.15-19.

6. Березин А.Е. Влияние эналаприла, лозартана и их комбинации на выживаемость больных сердечной недостаточностью // Вестн. проблем биологии и медицины.-2000.-№ 1.-С.48-54.

7. Березин А.Е. Состояние эндотелиальной функции у больных ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью пожилого и старческого возраста // Проблемы старения и долголетия.-2000.- Т.9, № 1.-С.47-53.

8. Березин А.Е. Перспективы ограничения ремоделирования миокарда у больных с хронической застойной сердечной недостаточностью с помощью эналаприла (ренитека) и лозартана (козаара) // Укр. кардіол. журн.-2001.- № 1.-С.45-49

9. Березин А.Е., Фуштей И.М. Лозартан - непептидный антагонист ангиотензин-1 рецепторов - в лечении сердечной недостаточности // Клинич. медицина.-1998.-№ 7.-С.12-15.

10.Березин А.Е., Фуштей И.М. Предсердный натрийуретический пептид и ремоделирование миокарда у больных сердечной недостаточностью, ассоциированной с ишемической болезнью сердца // Кардиология.-1999.- № 2.-С.35-38.

11.Визир А.Д., Визир В.А., Березин А.Е. Неинвазивная оценка морфофункционального состояния миокарда у больных сердечной недостаточностью, ассоциированной с ишемической болезнью сердца // Матеріали XIV З'їзду терапевтів України, 22-25 вересня 1998 р., К., 1998.-С.112-113.

12.Визир А.Д., Визир В.А., Березин А.Е. Иммунная и воспалительная активация как новая концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности // Журн. АМН України.-2000.-Т.6, № 2.-с.264-278.

13.Визир А.Д., Визир В.А., Березин А.Е. Эналаприл, лозартан и их комбинация в лечении больных застойной сердечной недостаточностью. Результаты одногодичного контролируемого исследования // Журн. АМН України.-2001.-Т.7, №1.-С.33-44.

14.Визир В.А., Березин А.Е. Возможности применения блокатора ангиотензин-1 рецепторов лозартана с целью коррекции легочной гипертензии у больных ишемической болезнью сердца // Международный сб. научн. трудов V научн.-практ. конф. по созданию и апробации новых лекарственных средств "Лекарства - человеку", Каунас, 3-5 ноября 1997 г., X. 1997.-С. 55-63.

15.Визир В.А., Березин А.Е. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и перспективы их применения с целью ограничения и реверсии патологического ремоделирования миокарда // Укр. мед. часопис.-1998.- № 3-4.-С.138-145.

16.Визир В.А., Березин А.Е. Комплексная оценка влияния берлиприла на качество жизни больных с симптоматической застойной сердечной недостаточностью // Сб. научн. ст. IX научн.-практ. конф. по созданию и апробации новых лекарственных средств. 13-14 января 1999, Минск, 1999.-С.45-51.

17.Визир В.А., Березин А.Е. Комплексная оценка влияния непептидного антагониста ангиотензин-1 рецепторов лозартана на качество жизни больных с симптоматической сердечной недостаточностью //Международный сб. научн. трудов VI научн.-практ. конф. по созданию и апробации новых лекарственных средств "Лекарства - человеку", Харьков, 3-5 февраля 1998 г. X., 1998.-С. 45-51.

18.Визир В.А., Березин А.Е. Применение коверекса (периндоприла) – ингибитора ангиотензин-превращающего фермента второго поколения – в лечении больных гипертонической болезнью // Укр. кардіол. журн.-1999.-№ 6.-С.31-35.

19.Визир В.А., Березин А.Е. Перспективы применения блокаторов медленных кальциевых каналов у больных сердечной недостаточностью // Укр. мед. часопис.-1999.-№ 7 (9).-С.63-71.

20.Визир В.А., Березин А.Е. Применение тензиомина у больных хронической застойной сердечной недостаточностью, ассоциированной с ишемической болезнью сердца // Укр. кардіол.журн.-1999.- № 3.-С.35-38.

21.Визир В.А., Березин А.Е. Современные аспекты клинического применения β-блокаторов у больных застойной сердечной недостаточностью // Клинич. медицина.-1999.-№ 11.-С.10-14.

22. Визир В.А., Березин А.Е. Влияние берлиприла на состояние кардиогемодинамики, нейрогуморальный статус и активность процессов свободно-радикального перекисного окисления липидов у больных симптоматической сердечной недостаточностью // Терапевт. Арх.-1999.-№ 8.-С.13-17.

23. Визир В.А., Березин А.Е. Сравнительная оценка влияния ингибитора ангиотензин-превращающего фермента ренинтека и антагониста ангиотензин-2 рецепторов козаара на морфофункциональное состояние миокарда левого желудочка у больных симптоматической сердечной недостаточностью // Клинич. медицина.-1999.-№ 3.-С.20-22.

24. Визир В.А., Березин А.Е. Применение коверекса (периндоприла) в целях восстановления функции эндотелия у больных с сердечной недостаточностью // Укр. кардіол. журн.-1999.-№ 4.-С.53-56.

25. Визир В.А., Березин А.Е. Лозартан в терапии хронической сердечной недостаточности // Клинич. медицина.-2000.-№ 2.-С.36-39.

26. Визир В.А., Березин А.Е. Перспективы применения комбинации антагонистов рецепторов ангиотензина-II и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у больных с сердечной недостаточностью // Укр. мед. часопис.-2000.-№ 6(20).-С.19-26.

27. Визир В.А., Березин А.Е. Нейрогуморальная активация при сердечной недостаточности. Часть I. // Запорож. мед. журн.-2000.-№ 2.-С.7-12.

28. Визир В.А., Березин А.Е. Нейрогуморальная активация при сердечной недостаточности. Часть II. // Запорож. мед. журн.-2000.-№ 3.-С.12-15.

29. Визир В.А., Березин А.Е. Улучшает ли добавление антагониста ангиотензин-II рецепторов лозартана к ингибитору ангиотензин-превращающего фермента эналаприлу клинические исходы и кардиогемодинамику у больных с манифестной сердечной недостаточностью? // Запорож. мед. журн.-2000.-№ 4.-С.3-8.

30. Визир В.А., Березин А.Е. Улучшает ли добавление антагониста ангиотензин-II рецепторов лозартана к ингибитору ангиотензин-превращающего фермента эналаприлу нейрогуморальный статус больных с манифестной сердечной недостаточностью? // Запорож. мед. журн.-2000.-№ 5-6.-С.10-14.

31. Визир В.А., Березин А.Е. Применение эналаприла, лозартана и их комбинации при сердечной недостаточности // “Достижения и перспективы развития в терапии в канун XXI века”. Сб. научных ст. под ред. акад.Л.Т. Малой, АМН Украины, НИИ терапии, Х., 2000.-С.54-59.

32. Визир В.А., Березин А.Е. Перспективы реверсии эндотелиальной дисфункции у больных застойной сердечной недостаточностью // Клинич. медицина.-2000.-№ 7.-С.36-39.

33. Визир В.А., Березин А.Е. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии. Прогностическое значение и перспективы лечения // Укр. мед. часопис.-2000.-№4(18).-С.23-33.

34. Визир В.А., Березин А.Е. Новый антагонист рецепторов ангиотензина-II апровель (ирбесартан) в лечении сердечной недостаточности // Лікування та діагностика.-2000.-№ 2.-С.44-51.

35. Визир В.А., Березин А.Е. Влияние ингибитора ангиотензин-превращающего фермента эналаприла на качество жизни больных с застойной сердечной недостаточностью // Запорож. мед. журн.-2001.-№ 3-4.-С.12-15.

36. Визир В.А., Березин А.Е. Особенности нейрогуморальной активации у больных застойной сердечной недостаточностью при длительном применении ингибитора ангиотензин-превращающего фермента эналаприла. Исследование случай-контроль // Запорож. мед. журн.-2001.-№ 5-6.-С.4-7.

37. Визир В.А., Березин А.Е. Влияние ингибитора ангиотензин-превращающего фермента эналаприла (ренинтека) на ремоделирование левого желудочка у больных застойной сердечной недостаточностью // Укр. кард. журн.-2001.-№ 4.-С.39-42.

38. Визир В.А., Березин А.Е. Взаимосвязь процессов ремоделирования миокарда и нейрогуморальной активации у больных с сердечной недостаточностью // Клинич. медицина.-2001.-№ 9.-С.21-27.

39. Визир В.А., Березин А.Е. Влияние длительного применения эналаприла, лозартана и их комбинации на качество жизни больных с застойной сердечной недостаточностью // *Терапевт. арх.*-2002.-№ 1.-С.52-55.

40. Дунаев В.В., Березин А.Е. Перспективы использования непептидного антагониста рецепторов ангиотензина-II лозартана в лечении сердечной недостаточности // *Экспер. и клин. фарм.*-1999.-№ 4.-С.77-80.

41. Дунаев В.В., Березин А.Е. Сопоставление клинической эффективности аналогов эналаприла малеата у больных сердечной недостаточностью, ассоциированной с ишемической болезнью сердца // *Экспер. и клин. фарм.* -1998.-№ 4.-С.20-22.

42. Фуштей И.М., Березин А.Е. Взаимосвязь активности предсердного натрий уретического пептида и процессов ремоделирования миокарда у больных сердечной недостаточностью // *Клинич. медицина.*-1998.-№ 1.-С.11-14.

43. Березин А.Е., Визир В.А., Колесник Ю.М. Дозозависимое влияние антагониста ангиотензин-II рецепторов лозартана на ремоделирование миокарда и нейрогуморальную активацию у больных с застойной сердечной недостаточностью // *I Российский национальный конгресс кардиологов, Москва, 10-12 октября 2000, М., 2000.-С.35.*

44. Березин А.Е., Рыбак И.Р. Опыт применения непептидного антагониста ангиотензин-1 рецепторов лозартана у пожилых больных с легочной гипертензией // *Материалы симпозиума "Хронічні обструктивні захворювання легень у людей похилого та старечого віку"*, Київ 28 травня 1997 р. Тез. і реф. доп., К., 1997.-с.18-19.

45. Визир А.Д., Визир В.А., Березин А.Е. Влияние эналаприла и лозартана на эндотелиальную функцию артерий у больных с хронической застойной сердечной недостаточностью // *Материалы VI Конгрессу кардіологов України, Киев, 18-21 вересня 2000 р., К.:Моріон, 2000.-С.104.*

46. Визир В.А., Березин А.Е. Комплексная оценка влияния нового непептидного антагониста ангиотензин-1 рецепторов лозартана на качество жизни пожилых больных с системным атеросклерозом // *Материалы наук.-практ. конф. "Реабілітація хворих похилого віку із захворюваннями серцево-судинної системи і церебральною судинною патологією"*, Київ, 22-24 жовтня 1997 р. Тез. і реф. доп. К., 1997.-С.33-34.

47. Визир В.А., Березин А.Е. Влияние ингибитора ангиотензин-превращающего фермента белиприла на качество жизни больных с симптоматической сердечной недостаточностью // *Материалы конф., посвященной памяти профессоров Н.А.Гватуа и А.И.Грицюка, Киев, 11-13 ноября, 1998, К., 1998.-С.25.*

48. Визир В.А., Березин А.Е. Перспективы реверсии эндотелиальной дисфункции у больных с застойной сердечной недостаточностью // *Материалы наук.-практ. конф. "Організація нових форм надання медичної допомоги та лікування серцево-судинних захворювань"*, Київ, 1999 р. - С.194-195.

49. Визир В.А., Березин А.Е. Антагонист ангиотензин-2 рецепторов лозартан в лечении больных с застойной сердечной недостаточностью // *Республіканська наук.-практ. конф. з міжнародною участю "Ефективні методи лікування захворювань серця, судин та інших органів"*, 29-30 вересня 1999 р., Вінниця, 1999.-С.18-19.

50. Визир В.А., Березин А.Е. Перспективы длительного лечения больных застойной сердечной недостаточностью антагонистом ангиотензин-II рецепторов лозартаном и ингибитором АПФ эналаприлом // *Материалы III Республіканської научн.-практ. конф. "Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов"*, Харьков, 16-17 ноября 2000, Х., 2000.-С.134-135.

51. Визир В.А., Березин А.Е. Дозозависимое влияние антагониста ангиотензин-II рецепторов лозартана на нейрогуморальную активацию у больных с застойной сердечной недостаточностью // *Материалы научных трудов республіканської научн.-практ. конф. "Роль первичной и вторичной профилактики основных терапевтических заболеваний в улучшении качества жизни"*, Харьков, 19-20 апреля 2001 г., Х., 2001.-С.26-27.

52. Визир В.А., Березин А.Е. Особенности нейрогуморальной активации у больных с застойной сердечной недостаточностью при длительном применении эналаприла. результаты исследования

случай-контроль // Матеріали Української наук.-практ. конф. “Сучасні проблеми кардіології та ревматології – від гіпотез до фактів”.-К.: Моріон, 2001.-С.102-103.

53. Визир В.А., Березин А.Е., Крайдашенко О.В. Дозозависимое влияние эналаприла на функцию эндотелия у больных с асимптоматической дисфункцией левого желудочка, развившейся вследствие ишемической болезни сердца // Матеріали наук.-практ. конф. “Досягнення, проблеми та перспективи наукових досліджень в області кардіології та пульмонології на рубежі ХХ-ХХІ століть”, Вінниця, 10-11 жовтня 2000 р, Вінниця. 2000.-С.27-28.

54. Визир В.А., Березин А.Е., Попленкин Е.И. Оценка суммарного кардиоваскулярного риска у больных ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью и их сочетанием // Республіканська наук.-практ. конф. з міжнародною участю “Ефективні методи лікування захворювань серця, судин та інших органів”, Вінниця, 29-30 вересня 1999 р., Вінниця, 1999.-С.17-18.

55. Дунаев В.В., Березин А.Е., Крайдашенко О.В. Ренитек в комплексной терапии сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста // Матеріали наук.-практ. конф. “Реабілітація хворих похилого віку із захворюваннями серцево-судинної системи і церебральною судинною патологією”, Київ, 22-24 жовтня 1997 р. Тез. і реф. доп. К., 1997.-С.145-146.

56. Дунаев В.В., Березин А.Е., Крайдашенко О.В., Рыбак И.Р. Влияние эналаприла на морфо-функциональное состояние миокарда у больных сердечной недостаточностью, ассоциированной с ИБС // Матеріали ІІ Українській наук. конф. з міжнародною участю “Актуальні проблеми клінічної фармакології”, 6-8 жовтня 1998 р., Вінниця, 1998.-С.128.

57. Дунаев В.В., Крайдашенко О.В., Березин А.Е. Влияние эналаприла на сократительную способность миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью // Матеріали пленуму правління наукового товариства кардіологів України “Атеросклероз та ішемічна хвороба серця: сучасні аспекти профілактики, діагностики та лікування”, Додаток до Укр. кардіол. журн.-1998.-№ 10.-С.39.

58. Vizir V.A., Berezin A.E. The reversion of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension. Results of the controlled study: losartan versus enalapril // Eur. Heart J.-2000.-Vol.21, Suppl.A.-P.1659.

АНОТАЦІЯ

БЕРЕЗИН О.Є. Серцева недостатність: клініко-гемодинамічні, структурно-функціональні, нейрогуморальні та лікувально-прогностичні аспекти. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, 2002.

Дисертацію присвячено питанням поліпшення віддаленого прогнозу і клінічного стану хворих із серцевою недостатністю. Виявлено, що прогресування серцевої недостатності і погіршення клінічного стану та якості життя хворих пов'язано з надлишковою нейрогуморальною активацією, яка призводить до модифікації геометрії порожнин та порушень діастолічної й систолічної функції серця, ремоделювання і зниження механічних властивостей артерій. Встановлено, що комбінація еналаприлу і лозартану має перевагу над ізольованим застосуванням кожного з препаратів і традиційної терапії за спроможністю поліпшувати кардіогемодинамічну продуктивність, запобігати ремоделюванню серця та артерій, знижувати інтенсивність нейрогуморальної активації, а також покращувати клінічний статус, якість та тривалість життя хворих з серцевою недостатністю.

Ключові слова: серцева недостатність, якість та тривалість життя, ремоделювання міокарда і судин, нейрогуморальна активація, лікування, еналаприл, лозартан.

АННОТАЦИЯ

БЕРЕЗИН А.Е. Сердечная недостаточность: клинко-гемодинамические, структурно-функциональные, нейрогуморальные и лечебно-прогностические аспекты. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, 2002.

Диссертация посвящена вопросам улучшения отдаленного прогноза, качества жизни и клинического состояния больных с сердечной недостаточностью путем ограничения ремоделирования сердца и сосудов, снижения интенсивности нейрогуморальной активации, а также восстановления функции эндотелия с помощью комбинации ингибитора АПФ эналаприла и АТ₁-антагониста лозартана.

Установлено, что изменение геометрии полости левого желудочка, снижение индекса относительной толщины его стенки, а также увеличение индекса миокардиального стресса сопровождается не только повышением функционального класса сердечной недостаточности, но и тесно ассоциируется с тяжестью дисфункции миокарда. Наиболее выраженные нарушения геометрии левого желудочка были зарегистрированы у пациентов с систолической дисфункцией миокарда. Нарушения конфигурации полости левого желудочка и ухудшение кинетических свойств миокарда уже на ранних стадиях сердечной недостаточности ассоциировались с прогрессирующим снижением индексов, характеризующих глобальную контрактильность миокарда. Однако падение гемодинамической производительности левого желудочка отмечалось лишь при значительном повышении конечно-диастолического давления в полости желудочка. Наиболее ранним признаком нарушения функционального состояния желудочков сердца является формирование “незавершенной” диастолы.

У пациентов со скрытой сердечной недостаточностью насосная функция правого желудочка превышала уровень здоровых лиц. Систолическая активность правого желудочка у этих больных заметно преобладала над таковой левого желудочка. При манифестации сердечной недостаточности и снижении фракции выброса левого желудочка отмечается угнетение насосной функции уже правого желудочка. Это ассоциируется со значительной дилатацией его полости, повышением давления в легочной артерии и “псевдонормализацией” профиля транстрикуспидального кровотока. При этом пропульсивная активность левого предсердия нарушается уже на этапе формирования скрытой сердечной недостаточности и сопровождает естественную эволюцию диастолической дисфункции миокарда в систолическую. На этапе формирования скрытой и легкой сердечной недостаточности преимущественное влияние на клинический статус больных имеют нарушения диастолического паттерна левого желудочка, тогда как при средне-тяжелой и тяжелой клиническое состояние пациентов больше зависит от характера дисфункции миокарда, выраженности легочной гипертензии и геометрии полостей сердца.

Прогрессирование сердечной недостаточности и ухудшение клинического статуса и качества жизни больных ассоциируется с избыточной нейрогуморальной активацией, которая приводит к модификации геометрии полостей и нарушению функции сердца, ремоделированию и снижению механических качеств артерий. При этом в наибольшей степени возрастает активность эндогенных катехоламинов, альдостерона, серотонина, кортизола плазмы крови.

У больных с сердечной недостаточностью вне зависимости от тяжести дисфункции миокарда обнаруживается нарушение эндотелий-зависимой вазодилатирующей активности плечевой артерии, тогда как эндотелий-независимая вазодилатирующая способность существенно не изменяется.

Наибольшее негативное влияние на толерантность к физической нагрузке и ее гемодинамическое обеспечение у больных оказывает морфофункциональное состояние сердца, тяжесть дисфункции левого желудочка, и выраженность нейрогуморальной активации. Формирование сердечной недостаточности ассоциируется с существенными ограничениями качества жизни больных, носящими в основном социальный и личностный характер при скрытой и легкой дисфункции левого желудочка, тогда как при умеренной и тяжелой большее значение приобретают персонифицированные показатели тяжести основного заболевания.

Таким образом, комбинация эналаприла и лозартана имеет преимущества перед изолированным применением каждого из этих препаратов и традиционной терапией по способности улучшать кардиогемодинамическую продуктивность, предотвращать прогрессирование ремоделирования сердца и артерий, снижать интенсивность нейрогуморальной активации, а также улучшать клинический статус, качество и продолжительность жизни больных с сердечной недостаточностью. Благоприятные клинические, кардиогемодинамические и нейрогуморальные

ефекты комбiнацiї еналапрiла и лозартана можуть використовуватися в комплексному леченнi бoльних як схритої, так и клiнiчески вираженої серцевої недостаточностю.

Ключеві слова: серцева недостаточність, якість и продовжителюність життя, ремоделювання мiокарда и судов, нейро-гуморальна активацiя, лечення, еналапрil, лозартан.

SUMMARY

BEREZIN A.E. Heart failure: the aspects of clinic, hemodynamics, cardiac morphology and function, neurohumoral activation, treatment and pro-gnosis. – Manuscript.

The dissertation on competition of the Doctor of Medical Science degree in the speciality – 14.01.11 – cardiology. – State Medical University, Zaporozhye, 2002.

The dissertation is devoted to problems of improvement of the remote prognosis and clinical status in patients with a heart failure. Is detected, that advance of heart failure, both the aggravation of the clinical status and qualities of life of the patients associates with exuberant neurohumoral activation, which results in modification of geometry and decrease of the cardiac function, remodeling and regression of mechanical function of arteries. Is placed, that the enalapril and losartan combination is superior that isolated application of each of these drugs and conventional therapy on ability to improve cardiohaemodynamics and remodeling, reduce neurohumoral activation, and also refine clinical status, quality of life, and long-term prognosis in heart failure patients.

Key words: heart failure, quality of life, prolongation of life, cardiac and vascular remodeling, neurohumoral activation, treatment, enalapril, losartan.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ – артеріальний тиск

ВМН_{max} – iндекc внутрішньоміокардіального напруження

ДДМ – діастолічна дисфункція мiокарда

ЗПСО – загальний периферичний судинний опір

ІАПФ – iнгiбітори ангіотензин-перетворюючого ферменту

КДТ – кінцево-діастолічний тиск

КДО – кінцево-діастолічний об'єм

КСО – кінцево-систолічний об'єм

МС – iндекc мiокардіального стресу

НА – норадреналін

ПД – питомий добуток

ПНХ – післянавантажувальні характеристики

ППО – питомий периферичний судинний опір

РАС – ренін-ангіотензинова система

РІР – регіонарний iндекc релаксації

САС – симпатoadреналова система

СДМ – систолічна дисфункція мiокарда

ТМК – трансмітральний кровоток

ТІМС – товщина iнтимо-медіального сегменту загальної сонної артерії

ТФН – толерантність до фізичного навантаження

УО – ударний об'єм

УІ – ударний iндекc

ХО – хвилинний об'єм

ФВ – фракція викиду

AFF – фракція наповнення лівого передсердя

IVRT – час ізвольомічної релаксації

DecT – дексераційний час

L – довга ось шлуночка

R – коротка ось шлуночка

FS – питоме скорочення короткої осі лівого шлуночка

V_E – об'ємна швидкість викиду

$2H/D$ – індекс відносної товщини стінки лівого шлуночка
 Δ - приріст або зниження показника