

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Федорова Олена Петрівна

УДК 616.124.2-008.46-02:616.331.1]-085.225.2:577.121.7

ДІАСТОЛІЧНА ФУНКЦІЯ МІОКАРДУ І ПОКАЗНИКИ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ У
ХВОРИХ НА ЦЕРЕБРОШЕМИЧНУ ФОРМУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ЇХ
КОРЕКЦІЯ ПЕРИФЕРИЧНИМИ ВАЗОДИЛЯТАТОРАМИ

14.01.11 – кардіологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Запоріжжя – 2002

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Візір Вадим Анатолійович,
Запорізький державний медичний університет,
завідувач кафедри госпітальної терапії № 1

Офіційні опоненти:
доктор медичних наук, професор Полівода Сергій Миколайович

Запорізький державний медичний університет,
завідувач кафедри госпітальної терапії № 2;

Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор Селівоненко
Василь Гуринович
Запорізький інститут удосконалення лікарів,
завідувач кафедри кардіології.

Провідна установа: Український науково-дослідний Інститут кардіології ім. акад. М.Д.
Стражеска МОЗ України, відділ симптоматичних гіпертензій, м. Київ.

Захист відбудеться “ 6 ” березня 2002 р. о 13⁰⁰ годині на засіданні
спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 у Запорізькому державному медичному
університеті (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного
університету (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий “ 2 ” лютого 2002 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук, професор

Волошин М.А.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Поширеність цереброваскулярних захворювань в Україні за останні 10 років збільшилася удвічі [Черкасская Е.А., 1996; Возіанов О.Ф., 1998; Корнацький В.М., 1999]. На фоні артеріальної гіпертензії, яка є одним з основних факторів ризику будь-якої судинної патології, відбулося значне підвищення цереброваскулярних ускладнень на 124,5% та смертності від них на 74,3%. У хворих на гіпертонічну хворобу смертність від серцевої недостатності досягає 44,1%, від мозкових інсультів - 41,4% [Дорогой А.П., 1999]. Підвищилася цереброваскулярна захворюваність серед осіб, молодших за 40 років [Возіанов О.Ф., 1996; Маньковский М.Б., Кузнецова С.М., 1996]. Після перенесеного інсульту лише 15-20% хворих повертаються до адекватної трудової діяльності, а кожний четвертий хворий після гострого порушення мозкового кровообігу потребує стороннього догляду [Бобров В.О., Дорогой А.П., 1996; Смірнова І.П., Свіщенко Є.П., 1997; Пашковский В.М., 1997; Смірнова І.П., Горбась І.М., 1998].

При ішемії головного мозку, яка викликана патологією магістральних судин, у ЦНС розвиваються процеси, що стосуються складних трансмембранних механізмів [Павловская Н.И., 1978, Визир В.А., 1993, 1995; Pice G.E., Konshkerian S.M., 1989], які беруть участь у формуванні особливого нейрогуморального та гемодинамічного статусу, що радикально відрізняється від патогенезу й гемодинамічного профілю есенціальної гіпертензії [Raporort S.I., 1976, Визир А.Д., 1996]. Це дало можливість виділити цереброішемічну форму артеріальної гіпертензії - ЦІФАГ [Смоленський С.В., 1989]. Порушення енергетичних обмінних процесів досліджені у хворих на гіпертонічну хворобу [Сучков В.В., 1982; Шлык С.В., 1999], однак роботи, присвячені вивченню стану енергетичного метаболізму у пацієнтів з цереброішемічною формою артеріальної гіпертензії нечисленні і суперечливі.

За останні роки продемонстровано важливу роль порушення показників діастолічної функції лівого шлуночка серця у прогнозі гіпертонічної хвороби [Nishimura R.A., Housmans P.R., Hatle L.K., 1989; Grossman W., 1991; Nishimura R.A., Schwartz R.S., 1993; Бобров В.О., Поливода С.Н., 1991; Бобров Л.Л, Малов Ю.С., 1996]. Зміни діастолічної функції передують порушенням систолічної функції і можуть обумовлювати серцеву недостатність і ряд її проявів у хворих з різними захворюваннями серця [Cohn J.N., Johnson G., 1990]. Порушення систолічної та діастолічної функції серця викликають зміни мозкового кровотоку, що приводить до зниження перфузії головного мозку та підвищення тяжкості перебігу ЦІФАГ, а ішемія гіпоталамічних структур, можливо, має негативний вплив на стан серцевого м'язу, що сприяє прогресу діастолічної дисфункції. У доступній літературі ми не зустріли даних, що стосуються взаємозв'язку цих процесів. Вивчення діастолічної дисфункції міокарду у хворих на артеріальну гіпертензію з різним ступенем порушення церебрального кровотоку, її зв'язок з процесами енергетичного обміну і розробка принципів медикаментозної корекції даних станів є актуальним завданням. Вивчення цих процесів послужило підставою для проведення даної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до плану галузевої республіканської науково-дослідної роботи Запорізького державного медичного університету за темою: "Гіпоталамічні механізми цереброішемічної форми артеріальної гіпертензії: клініка, діагностика, медикаментозні і немедикаментозні способи корекції" (№ державної реєстрації 0196 U 002258). Автором самостійно досліджено стан діастолічної функції лівого шлуночка та показники енергетичного обміну виділених груп хворих з метою встановлення особливостей формування цереброішемічної форми артеріальної гіпертензії.

Мета роботи і завдання дослідження. Мета роботи: встановити стан діастолічної функції міокарду лівого шлуночка, енергетичних процесів у хворих на артеріальну гіпертензію з різним ступенем порушення екстракраніального кровотоку та вплив на ці показники монотерапії еналаприлом і нимодипіном та їх комбінації.

Для досягнення мети були поставлені такі завдання:

1. Вивчити стан діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії та цереброішемічну форму артеріальної гіпертензії.
2. Визначити можливий вплив асиметрії лінійної швидкості кровотоку по екстракраніальних артеріях на формування діастолічної дисфункції лівого шлуночка у обстежених хворих.
3. Вивчити стан показників енергетичного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії та цереброішемічну форму артеріальної гіпертензії.
4. Виявити можливий вплив порушень екстракраніального кровотоку на інтенсивність енергетичного метаболізму при артеріальній гіпертензії.

5. Вивчити кореляційний взаємозв'язок між порушенням кровотоку по екстракраніальних артеріях, параметрами діастолічної дисфункції і показниками енергетичного обміну.
6. Вивчити вплив нимодипіну й еналаприлу при монотерапії та їх комбінації на стан екстракраніального кровотоку, системну гемодинаміку, діастолічну дисфункцію і параметри енергетичного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії та цереброішемічну форму артеріальної гіпертензії.

Об'єкт дослідження - цереброішемічна форма артеріальної гіпертензії.

Предмет дослідження - діастолічна дисфункція лівого шлуночка та енергетичний обмін у хворих на цереброішемічну форму артеріальної гіпертензії та їх лікування.

Методи дослідження – ультразвукова доплерографія екстракраніальних артерій, ультразвукове доплерографічне дослідження лівого шлуночка, колоночна хроматографія для визначення фракцій КФК у плазмі крові і тонкошарова хроматографія для визначення аденілових нуклеотидів в еритроцитах, глюкозооксидантний метод визначення глюкози у плазмі крові.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше було здійснено дослідження в порівняльному аспекті діастолічної дисфункції міокарду лівого шлуночка і показників енергетичного метаболізму у хворих з різним ступенем порушення кровотоку по екстракраніальних артеріях; визначена кореляційна залежність між параметрами трансмітрального кровотоку і показниками енергетичного метаболізму; досліджено розходження в ефективності впливу монотерапії і поєданого застосування еналаприлу і нимодипіну на діастолічну дисфункцію й енергетичний обмін у хворих на артеріальну гіпертензію з різним ступенем асиметрії лінійної швидкості кровотока.

Визначені показання до роздільного та поєданого призначення еналаприлу й нимодипіну в залежності від ступеня асиметрії лінійної швидкості кровотоку по екстракраніальних артеріях, вираженості діастолічної дисфункції і порушення енергетичного обміну.

Практичне значення отриманих результатів. Виявлені показники енергетичного метаболізму можуть використовуватися як критерії ступеня вираженості порушення церебральної перфузії для визначення діастолічної дисфункції хворих на цереброішемічну форму артеріальної гіпертензії. Розроблено схеми призначення препаратів для корекції діастолічної дисфункції в залежності від ступеня її вираженості та етіології. Результати дослідження впроваджені в практику роботи, терапевтичного і кардіологічного відділень медико-санітарної частини заводу “Радіоприлад”, Запорізької

обласної клінічної лікарні, 6^{-ї}, 9^{-ї} та 10^{-ї} міських клінічних лікарень та використовуються в навчальному процесі кафедр терапії Запорізького медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором сформульовані мета і завдання дослідження, підібрані групи хворих в залежності від ступеня порушення мозкового кровотоку, проведені інструментальні і додаткові методи дослідження. Хворі рандомізовані за статтю та віком. Проведений аналіз і статистична обробка результатів. Розроблені показання до призначення моно- та комбінованої терапії в залежності від вираженості діастолічної дисфункції, ступеня порушення кровотоку по екстракраніальних артеріях та стану енергетичного метаболізму у хворих на артеріальну гіпертензію.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації повідомлені й обговорені на II Міжнародному з'їзді студентів у Югославії (1997 р.); XIV Міжнародному з'їзді студентів і молодих вчених у Туреччині (1998 р.); XIV з'їзді терапевтів України (Київ, 1998 р). Апробація дисертації проведена на спільному

засіданні кафедр госпітальної терапії 1 і 2 та фармакології Запорізького державного медичного університету.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 9 друкованих робіт, з них 3 - статті у виданнях, внесених до переліку ВАК України.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 235 сторінках машинописного тексту, містить вступ, 6 розділів основної частини, висновки та практичні рекомендації. Робота проілюстрована 57 таблицями, 2 малюнками, має додаток з 49 таблиць. Список використаних джерел складається з 376, з яких 199 написано латиною.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика обстежених хворих і методи дослідження. Робота ґрунтується на обстеженні 168 хворих на ГХ II стадії, серед яких 71 (43,5%) чоловіки і 97 (56,5%) - жінки. Діагностика артеріальної гіпертензії та її стадій здійснювалася відповідно до рекомендацій МОЗ України (1998). Для обстеження пацієнтів були використані загальноклінічні, лабораторні, біохімічні та додаткові методи дослідження. Після верифікації діагнозу ГХ II стадії всім рандомізованим хворим було проведено дуплексну кольорову УЗДГ загальних, внутрішніх та вертебральних артерій. У результаті проведеного скринінгу було виділено дві групи хворих, рандомізованих за віком, статтю та тривалістю захворювання. У першу групу ввійшло 90 пацієнтів з асиметрією лінійної швидкості кровотоку (ЛШК) по екстракраніальних артеріях понад 25% хоча б в одному артеріальному басейні, що дало змогу верифікувати діагноз ЦІФАГ. Відповідно у другій групі (78 хворих) діагноз ГХ II стадії залишився незмінним. Для оцінки порушення кровотоку по брахіоцефальних артеріях був використаний такий показник як сума значимої асиметрії ЛШК. Він ґрунтується на сумі асиметрій між лінійною швидкістю кровотоку у іпсі- та контрлатеральних сегментах однойменних артерій.

За величиною суми значимої асиметрії хворі на ЦІФАГ були розділені на три підгрупи: I підгрупа - від 25% до 50%; II підгрупа - від 51% до 70%, III підгрупа - понад 71%. У I підгрупі середня величина даного показника склала $43,79 \pm 1,46\%$, у II - $53,29 \pm 2,47\%$, у III - $97,31 \pm 1,46\%$.

В залежності від отриманої терапії хворі були розділені на 3 підгрупи: 1 підгрупа - 23 хворих на ГХ II стадії й 33 - ЦІФАГ, лікування проводилося нимодипіном у дозі 30 мг 3 рази на добу; 2 підгрупа - 27 хворих на ГХ II стадії та 27 - ЦІФАГ, одержували монотерапію еналаприлом у дозі 5-10 мг двічі на добу; 3 підгрупа - 28 хворих на ГХ II стадії й 30 - ЦІФАГ, одержували лікування у вигляді комбінації 60 мг нимодипіну і 10 мг еналаприлу на добу. Курс лікування - 3 тижні. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, які за статтю і віком істотно не відрізнялися від обстежених хворих.

Показники центральної і периферичної гемодинаміки вивчалися методом ультразвукової ехокардіографії на апараті "Sonoline SI-450" фірми "Siemens" Німеччина) за методикою Н.М. Мухарлямова та Ю.М. Беленкова (1987). Вивчалися такі показники: ударний об'єм (УО), індекс маси міокарду лівого шлуночка (ІММЛШ), хвилинний об'єм кровообігу (ХОК). Діастолічну функцію вивчали за стандартною методикою (Корытников К.И., 1993; Осипов М.А., Бацинский С.Е., 1991, Appleton С.Р., Hatle L., 1988; Asmi M.H., Walsh M.J., 1995). Визначали: максимальну швидкість кровотоку в ранню діастолу (Е), максимальну швидкість потоку в систолу передсердя (А), співвідношення Е/А, інтегральну швидкість раннього наповнення (Е₁), інтегральну швидкість пізнього наповнення (А₁), час прискорення (АсТ) та час уповільнення

(ДессТ) періоду раннього наповнення, нормалізовані похідні швидкостей (E_N , A_N), тривалість обох фаз ТМК (T_E , T_A), а також відсоток внеску систоли передсердя у загальне наповнення ЛШ ($A\%$).

Стан енергетичного обміну вивчали шляхом визначення концентрації пірвіноградної (ПВК), молочної кислоти та глюкози, а також активності фракції креатинфосфокінази (КФК-ВВ, КФК-ММ, КФК-МВ) у плазмі крові за методиками Г.А. Ярової (1982) та М.І. Прохорової (1982). В еритроцитах визначали кількість АТФ, АДФ, АМФ (Захаров Н.Б. і Рубін В. І., 1990).

Математичну обробку отриманих результатів проводили методом варіаційної статистики з використанням баз даних Microsoft Excel for Windows 2000 на ПК типу IBM Pentium 166. Проводився кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнту кореляції r , регресійний аналіз, проводили ранжування параметрів трансмітрального кровотоку.

Результати дослідження, їх аналіз і обговорення.

При вивченні показників кровотоку по екстракраніальних артеріях нами встановлено, що у пацієнтів з ЦіФАГ значення середньої ЛШК (TAV), V_{max} , V_{min} , були достовірно нижчими, а пульсаційний (Pi) і індекс резистентності (Ri) вищими, ніж у контрольній групі. Проте встановлено високі значення Ri , Pi та G та швидкісних параметрів кровотоку і у хворих на ГХ II стадії, причому дані показники були достовірно вище, ніж у пацієнтів з ЦіФАГ.

Результати досліджень свідчать, що у хворих на ГХ II стадії та ЦіФАГ має місце діастолічна дисфункція лівого шлуночка. Це проявилось зниженням співвідношення E/A на 29,5% ($p < 0,001$) у хворих на ЦіФАГ і на 38,1% ($p < 0,001$) у хворих на ГХ II стадії в порівнянні з даними контрольної групи. Швидкість E була на 35,1% ($p < 0,001$) нижче у хворих на ГХ II стадії і на 29,5% ($p < 0,001$) у хворих на ЦіФАГ, ніж у контрольній групі. У хворих на ЦіФАГ були вірогідно вищими АссТ і ДессТ, ніж у контрольній групі (на 40,7% і 24,1% відповідно, $p < 0,001$). У групі ГХ II стадії АссТ було вище показника контрольної групи на 27,2% ($p < 0,001$), ДессТ - на 31,4% ($p < 0,001$). Таким чином, загальна тривалість фази раннього наповнення у пацієнтів з асиметрією кровотоку і ГХ II стадії перевищувала таку у осіб контролю ($p < 0,001$). При порівнянні величини досліджуваного показника між групами хворих встановлена більш висока тривалість T_E в групі без асиметрії кровотоку ЛШК ($p < 0,001$). Подовжувалася і фаза систоли передсердя: на 58,8% ($p < 0,001$) у хворих на ЦіФАГ і на 40,0% у хворих на ГХ II стадії при порівнянні з контролем.

При вивченні інтегральних показників встановлено, що у пацієнтів з ЦіФАГ A_I майже у 2 рази перевищував такий контрольної групи (на 65,4%, $p < 0,001$), а у хворих на ГХ II стадії - на 43,1% ($p < 0,001$).

У групі з ЦіФАГ виявлено знижені значення E_N і A_N (на 36,7% й 16,5%; $p < 0,001$) у порівнянні зі здоровими особами. У хворих на ГХ II стадії E_N була також зниженою при порівнянні з контролем (на 39,8%, $p < 0,001$), а величина A_N була на 13,0% ($p < 0,001$) нижче, ніж у здорових осіб і на 6,0% ($p < 0,01$) перевищувала таку у хворих на ЦіФАГ. Внесок систоли передсердя ($A\%$) у пацієнтів з асиметрією кровотоку був на 71,5% більше, ніж у контролі ($p < 0,001$), а у хворих на ГХ II стадії - на 38,8% вище, ніж у контрольній групі ($p < 0,001$), проте на 28,9% ($p < 0,001$) менше, ніж у пацієнтів з ЦіФАГ. Аналіз наведених даних дає можливість зробити висновок, що у хворих на ЦіФАГ і ГХ II стадії виявлені певні розходження у структурі діастолічного патерну. Аналізуючи такі показники, як швидкість E (у хворих на ЦіФАГ вона вище, ніж у групі ГХ II стадії), швидкість A (рівнозначну у пацієнтів обох груп), більш високі часові (ДессТ, T_E) та

інтегральні (A_I) показники діастолічної функції у хворих на ЦіФАГ у порівнянні з пацієнтами з есенціальною гіпертонією можна зробити висновок, що у хворих на ГХ II стадії має місце формування гіпертрофічного, а у пацієнтів з ЦіФАГ - псевдонормального типу діастолічного наповнення лівого шлуночка. Збільшення віку пацієнтів та тривалості захворювання негативно впливали на показники ДФ лівого шлуночка ($r=-0,68$; $p<0,05$). У хворих на ЦіФАГ головним чинником, що негативно впливав на ТМК, була величина суми значимої асиметрії ЛШК по екстракраніальних артеріях. При її підвищенні спостерігалось достовірне збільшення A_N ($r=0,39$, $p<0,05$) і відсотка внеску систоли передсердя в загальне наповнення лівого шлуночка ($r=0,38$, $p<0,05$) у сполученні зі зниженням E_N ($r=-0,49$) та E/A ($r=-0,37$, $p<0,05$).

Оцінка результатів проведеного покрокового регресійного аналізу дозволяє зробити висновок про те, що з підвищенням суми значимої асиметрії відбувається збільшення тривалості фаз діастолі. При цьому більш істотне значення має кількість втягнутих у процес артерій і сума асиметрії ЛШК, ніж тип судинного басейну.

За результатами дослідження порушення показників енергетичного обміну встановлено в обох групах. При цьому у хворих на ЦіФАГ була підвищена активність цереброспецифічного ізоферменту ВВ-КФК на 49,5% ($p<0,001$) та МВ-КФК на 20,6% ($p<0,001$) у порівнянні з контрольною групою і групою ГХ II стадії. Вміст АТФ в еритроцитах у хворих на ЦіФАГ був на 45,99% ($p<0,001$) нижче, АДФ на 2% ($p<0,01$) вище, ніж у контрольній групі. Концентрація пірувату була вірогідно нижче (на 34,7%, $p<0,05$), ніж у контрольній групі, що супроводжувалося накопиченням лактату (на 15,99% вище контролю, $p<0,001$).

У пацієнтів з ГХ II стадії встановлено підвищення активності ММ-КФК на 8,6% ($p<0,001$) та МВ-КФК на 25,9% ($p<0,001$) у порівнянні з контролем і на 13,3% - з хворими на ЦіФАГ ($p<0,001$). Вміст АТФ в еритроцитах був на 18,95% ($p<0,05$), АДФ на 8,95% ($p<0,001$) менше, ніж у контрольній групі на фоні підвищення АМФ на 12,5% ($p<0,001$). Концентрація пірувату була вірогідно нижче на 12,7% ($p<0,05$), а концентрація молочної кислоти на 12,3% ($p<0,001$) перевищувала аналогічні показники контрольної групи.

Таким чином, у пацієнтів з ЦіФАГ відзначається збільшення ВВ-КФК, МВ-КФК, асоційоване з виснаженням високоенергетичних сполук в еритроцитах, зниженням концентрації вихідного субстрату окисного фосфорилування - пірувату, і накопиченням лактату. У хворих на ГХ II стадії встановлено підвищення ММ-КФК та МВ-КФК, при цьому ступінь порушення енергетичного метаболізму виявився менш вираженим, що проявилось більш високим вмістом АТФ в еритроцитах крові, більшою концентрацією ПВК та меншою концентрацією лактату у плазмі крові у порівнянні з хворими на ЦіФАГ.

Проведений багатофакторний регресійний і дисперсійний аналізи показали значну роль порушень процесів енергетичного обміну у формуванні діастолічної дисфункції у хворих на ЦіФАГ. Так, між відношенням E/A та ВВ-КФК встановлено помірну від'ємну кореляційну залежність - $r=-0,31$ ($p<0,05$), між величиною E/A та піруватом - $r=-0,36$ ($p<0,05$), між T_A і ВВ-КФК - $r=-0,53$ ($p<0,05$); між T_A і лактатом - $r=-0,57$ ($p<0,05$) відповідно. Між АДФ та часом T_A встановлена позитивна залежність ($r=0,55$, $p<0,05$), між T_A і АМФ - позитивна ($r=0,54$, $p<0,05$) і від'ємна - з АТФ ($r=-0,22$, $p<0,05$).

У хворих на ЦіФАГ сума значимої асиметрії ЛШК асоціюється з прогресивним збільшенням ВВ-КФК у плазмі крові. При комбінації уражень екстракраніальних артерій у порівнянні з особами, у яких спостерігалось ізольоване ураження внутрішньої

сонної чи вертебральної артерії на фоні достовірних підвищень активності ВВ-КФК, відзначалося також зниження вмісту АТФ в еритроцитах і збільшення концентрації молочної кислоти. При збільшенні міжпівкульної асиметрії ЛШК по магістральних артеріях шиї (комбіноване ураження двох або трьох екстракраніальних артерій) активність досліджуваних компонентів зростала ще більше, супроводжуючись подальшим зниженням вмісту АТФ, збільшенням лактату.

Отримані дані дозволяють припустити, що вміст АМФ і лактату у плазмі може бути репрезентативною ознакою, що зумовлює взаємозв'язок між станом патерну ТМК і характером церебральної перфузії. Водночас найбільша сила впливу з достовірною статистичною значимістю була нами зареєстрована стосовно АМФ і лактату плазми крові як чинників, що впливають на деякі показники діастоли (тривалість T_A , А%). Це дає підставу думати, що взаємовідносини між порушеннями церебральної перфузії і формуванням порушеної діастоли мають причинно-наслідковий характер, а пул АМФ і лактату можуть розглядатися як маркери такої взаємодії.

У наших дослідженнях була вивчена активність еналаприлу та нимодипіну при монотерапії та у комбінації. Під впливом нимодипіну АТсер. знизився у хворих на ЦіФАГ на 31,1% ($p < 0,001$), у пацієнтів з ГХ II стадії - на 20,6% ($p < 0,001$). Під впливом монотерапії еналаприлом АТсер. знизився на 22,83% ($p < 0,05$) у хворих ЦіФАГ і на 30,98% - у пацієнтів з ГХ II стадії ($p < 0,05$). Достовірно більш виражений антигіпертензивний ефект спостерігався у пацієнтів із ГХ II стадії ($p < 0,01$). У результаті застосування комбінованої терапії у пацієнтів з ЦіФАГ АТсер. знизився на 27,99% ($p < 0,05$), у групі ГХ II стадії - на 26,9% ($p < 0,01$).

Призначені препарати по-різному впливали на показники, що характеризують діастолічну дисфункцію лівого шлуночка. Нимодипін у пацієнтів з ЦіФАГ приводив до достовірного збільшення співвідношення Е/А на 24,6%, швидкості Е - на 18,6% і зниження швидкості А на 8,2%. Після курсу терапії еналаприлом Е/А збільшилося на 23,0% ($p < 0,05$); швидкість Е - на 15,7% ($p < 0,001$). Під впливом комбінованої терапії у хворих на ЦіФАГ співвідношення Е/А збільшилося на 20,8% ($p < 0,05$), швидкість кровотоку в період раннього наповнення збільшилася на 13,7% ($p < 0,05$), а швидкість кровотоку у фазу систоли передсердя знизилася на 7,9%. Таким чином, у пацієнтів даної групи на швидкісні показники діастоли нимодипін мав більший вплив, ніж монотерапія еналаприлом і комбінована терапія.

У хворих на ГХ II стадії співвідношення Е/А збільшилося після монотерапії нимодипіном на 17,9% ($p < 0,001$), швидкість Е - на 9,9% ($p < 0,001$), а швидкість А знизилася на 7,2% ($p < 0,01$). Після курсу монотерапії еналаприлом - співвідношення Е/А збільшилося на 24,5% ($p < 0,001$), Е - на 8,6%, а швидкість А знизилася на 11,5% ($p < 0,01$). Поєднане застосування препаратів привело до підвищення Е/А на 39,6% ($p < 0,001$), швидкості Е - на 24,5% ($p < 0,001$) на фоні недостовірної динаміки швидкості кровотоку у фазу систоли передсердя.

У обох групах відзначалося достовірне укорочення всіх фаз діастоли незалежно від характеру терапії. При порівнянні впливу лікування на нормалізовані показники у пацієнтів з ЦіФАГ встановлено достовірне зниження A_I на 9,2% ($p < 0,001$) при ізольованому застосуванні нимодипіну. Збільшення E_I виявлено при монотерапії еналаприлом на 39,9% ($p < 0,001$) і при його комбінації з нимодипіном - на 27,2% ($p < 0,001$).

Інтегральні показники ТМК у хворих на ГХ II стадії змінювалися різноспрямовано і також залежали від характеру терапії. Так, монотерапія еналаприлом і комбінована терапія приводили до достовірного зниження E_I на 40,3% і 34,4% відповідно ($p < 0,01$).

Терапія нимодипіном в комбінації з еналаприлом привела до збільшення АІ на 14,2% ($p < 0,01$).

Під впливом нимодипіну Е_Н вірогідно збільшилася на 15,9% ($p < 0,001$). Монотерапія еналаприлом привела до зниження А_Н на 21,3% ($p < 0,001$). Комбіноване застосування нимодипіну і еналаприлу достовірно знизило як нормалізовану похідну швидкості Е_Н, так і А_Н: на 9,2% ($p < 0,01$) та 26,7% ($p < 0,001$). В результаті ізольованого призначення нимодипіну А% знизився на 39,1% ($p < 0,001$), еналаприлу - на 21,1% ($p < 0,001$) і комбінації препаратів - на 17,2% ($p < 0,001$). Як видно з представлених даних, у хворих на ЦіФАГ нимодипін більш активно впливав на взаємовідносини фаз діастолі лівого шлуночка.

У хворих на ГХ II стадії збільшення Е_Н відзначалося при монотерапії нимодипіном на 12,1%, після лікування еналаприлом даний показник знизився на 12,3%, при застосуванні комбінованої терапії - на 6,5% ($p < 0,001$). Поєднане застосування препаратів приводило до збільшення А_Н на 33,6% ($p < 0,001$), монотерапія еналаприлом - на 28,7% ($p < 0,001$). В усіх групах хворих на ГХ II стадії також відзначається достовірне зниження А%.

У групі з ЦіФАГ після курсу монотерапії нимодипіном встановлено достовірне зниження ВВ-КФК на 21,1%, еналаприл привів до зниження даного показника на 13,7% ($p < 0,001$), комбіноване лікування - на 22,5% ($p < 0,001$). Рівень МВ-КФК знизився тільки у групі, що одержувала нимодипін - на 11,5% ($p < 0,001$).

Підвищення вмісту АТФ було відзначено у всіх хворих на ЦіФАГ: на 20,7%, 28,1% ($p < 0,001$) й 29,2% ($p < 0,001$) відповідно до препаратів. Після курсу нимодипіну АДФ знизився на 7,9%, після комбінованої терапії на 10,2%. Під впливом нимодипіну концентрація пірувату збільшилася на 13,99% ($p < 0,001$), при поєднаному застосуванні препаратів - на 8,9% ($p < 0,001$). Концентрація лактату вірогідно знижувалася у всіх групах хворих на ЦіФАГ: на 24,5% ($p < 0,001$), 13,7% ($p < 0,001$) і на 24,5% ($p < 0,001$). Отримані нами дані свідчать про те, що у хворих на ЦіФАГ нимодипін має більш сприятливий терапевтичний ефект стосовно показників енергетичного обміну, ніж еналаприл. Відзначені позитивні кардіогемодинамічні ефекти монотерапії нимодипіном позитивно позначаються на характері енергетичного обміну мозку і сприяють більш істотному поліпшенню клінічного статусу пацієнтів. Навпаки, у пацієнтів з ГХ II стадії еналаприл значно перевершує ефект нимодипіну за впливом на системну і внутрішньосерцеву гемодинаміку. Крім того, монотерапія еналаприлом має більш виражений позитивний вплив на профіль діастолічного наповнення лівого шлуночка і у хворих на ЦіФАГ, аніж ізольоване використання нимодипіну. В обох групах пацієнтів при комбінації препаратів спостерігається істинна сумація їхнього ефекту, адитивний вплив на стан ДФ лівого шлуночка, а також потенціювання метаболічних властивостей обох лікарських засобів. Комбінація препаратів у хворих на ЦіФАГ має реальні переваги перед монотерапією щодо поліпшення енергетичного потенціалу плазми крові при важкому порушенні мозкової перфузії (сума значимої асиметрії ЛШК більше 71%). У всіх інших пацієнтів з ЦіФАГ комбіноване застосування еналаприлу і нимодипіну не перевершувало ефект монотерапії за впливом на показники енергетичного обміну. У хворих на ГХ II стадії нимодипін та його комбінація з еналаприлом приводили до достатньої зміни енергетичного потенціалу плазми крові.

ВИСНОВКИ

1. Цереброішемічна форма артеріальної гіпертензії є самостійною формою артеріальної гіпертензії. Особливості змін діастолічної функції міокарду та показників

енергетичного обміну у таких хворих вивчені недостатньо, етіопатогенетичні механізми розвитку цереброішемічної форми артеріальної гіпертензії потребують поглибленого вивчення. У дисертації встановлені особливості впливу порушень кровотоку у басейнах екстракраніальних артерій на інтенсивність енергетичного метаболізму і стан діастолічної функції лівого шлуночка, а також певні перспективи фармакологічної корекції даних змін у хворих на цереброішемічну форму артеріальної гіпертензії і гіпертонічну хворобу II стадії.

2. У пацієнтів з ЦІФАГ діастолічна дисфункція лівого шлуночка проявляється зниженням співвідношення Е/А до $1,12 \pm 0,029$, зниженням швидкості кровотоку у ранню діастолу до $60,3 \pm 1,68$ см/с, підвищенням швидкості кровотоку при скороченні передсердя до $54,9 \pm 1,71$ см/с, а також збільшенням відсотка внеску систоли передсердя в загальне наповнення лівого шлуночка до $44,6 \pm 0,7\%$, навпаки, у пацієнтів з ГХ II стадії діастолічна дисфункція проявляється більш низькою швидкістю Е, нижчим співвідношенням Е/А, більшими інтегральними параметрами (АІ). Встановлена в роботі різниця патерну трансмітрального кровотоку свідчить про формування у пацієнтів з ЦІФАГ псевдо нормальної, а у хворих на ГХ II стадії - гіпертрофічної діастолічної дисфункції лівого шлуночка.

3. У хворих на ЦІФАГ виявлено достовірне збільшення вмісту ВВ-КФК (до $0,459 \pm 0,005$ мкмоль/л) в плазмі. Тоді як, у осіб з ГХ II стадії відзначається більш значне підвищення активності ММ-КФК (до $0,391 \pm 0,003$ мкмоль/л), асоційоване з формуванням гіпертензивного серця.

4. У всіх обстежених хворих були виявлені різні за тяжкістю порушення енергетичного обміну. Формування ЦІФАГ асоціювалося зі збільшенням рівня лактату плазми крові ($4,18 \pm 0,024$ мкмоль/л), зниженням накопичення пірувату ($0,542 \pm 0,041$ мкмоль/л) у плазмі й АТФ ($1,07 \pm 0,021$ мкмоль/л) та АДФ ($0,806 \pm 0,004$ мкмоль/л) в еритроцитах. У хворих на ГХ II стадії встановлено менш виражене підвищення активності лактату ($3,94 \pm 0,04$ мкмоль/л) у плазмі крові, зниження пірувату ($0,637 \pm 0,001$ мкмоль/л) та пула макроергів в еритроцитах (АТФ до $1,24 \pm 0,032$ мкмоль/л, АДФ до $0,722 \pm 0,002$ мкмоль/л й АМФ до $0,369 \pm 0,005$ мкмоль/л). Вміст АМФ і лактату у плазмі є репрезентативним маркером ступеня порушення церебральної перфузії і тяжкості діастолічної дисфункції лівого шлуночка.

5. У хворих на ЦІФАГ діастолічна дисфункція лівого шлуночка асоційована переважно з істотними порушеннями енергетичного обміну, що залежать від величини сумарної міжпівкульної асиметрії лінійної швидкості кровотоку в басейнах екстракраніальних артерій. При ГХ II стадії ступінь порушень діастолічної функції лівого шлуночка й енергетичного метаболізму в значній мірі пов'язані з тяжкістю артеріальної гіпертензії.

6. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією нимодипін і еналаприл мали позитивний вплив на брахіоцефальну гемодинаміку, поліпшуючи перфузію головного мозку. При цьому нимодипін стійко знижував кінетичні характеристики (V_{max} , TA_V) і регіонарний судинний опір (R_i , P_i , G), тоді як еналаприл переважно зменшував швидкісні показники.

7. Нимодипін у хворих на ЦІФАГ мав більш сприятливий терапевтичний профіль, ніж еналаприл, що виражалось у високій антигіпертензивній активності препарату та у оптимізації енергетичного обміну мозку і стану діастолічної функції лівого шлуночка.

8. Встановлено, що у пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії еналаприл мав перевагу перед нимодипіном як за антигіпертензивною дією, так і за впливом на кардіогемодинаміку. Водночас, ефективність впливу цих препаратів на енергетичний обмін мала порівнюваний характер.

9. У хворих обох груп при комбінованому застосуванні нимодипіну й еналаприлу

спостерігався потенціуючий вплив лише на діастолічну функцію лівого шлуночка.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Концентрація пірувату і лактату в плазмі крові, а також вміст АМФ і АДФ в еритроцитах можуть бути використані як додаткові критерії тяжкості діастолічної дисфункції у хворих на ЦіФАГ.
2. Ступінь елевації вмісту ВВ-КФК у плазмі відображає глибину порушення церебральної перфузії у хворих на ЦіФАГ.
3. Хворим на ГХ II стадії з гіпертрофічним типом наповнення лівого шлуночка без значного порушеннями енергетичного метаболізму рекомендується призначати еналаприл.
4. Пацієнтам з ГХ II стадії з діастолічною дисфункцією і вираженими порушеннями енергетичного метаболізму рекомендується комбінація препаратів еналаприлу і нимодипіну.
5. Для лікування хворих на ЦіФАГ з гемодинамічно значимою асиметрією кровотока по брахіоцефальних артеріях і вираженими порушеннями енергетичного обміну доцільно застосовувати нимодипін.
6. Хворим на ЦіФАГ з діастолічною дисфункцією псевдонормального типу без вираженого порушення екстракраніального кровотоку й енергетичного метаболізму доцільно комбіноване застосування еналаприлу і нимодипіну.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Визир В.А., Кечин І.Л., Федорова Е.П. Влияние эднита на диастолическую функцию левого желудочка и почечный кровоток у больных артериальной гипертензией с нормальной фракцией выброса // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. Збірник наукових статей, вип. 1. - Запоріжжя, 1997. - С.194-199.
2. Візір В.А., Федорова Е.П., Кечин І.Л. Вплив периферичних вазодилаторів різного механізму дії на енергетичний метаболізм у хворих цереброішемічною формою артеріальної гіпертензії // Вісник наукових досліджень. - 1999. -№ 1. - С. 78-80.
3. Федорова Е.П. Состояние диастолической функции левого желудочка у больных цереброишемической формой артериальной гипертензии и её коррекция эналаприлом // Вісник проблем біології і медицини. - 2001. - № 5. - С. 80-86.
4. Федорова Е.П., Гаращенко О.В. Влияние эднита на диастолическую функцию левого желудочка у больных артериальной гипертензией при однократном и курсовом применении препарата // Актуальні проблеми сучасної медицини. Збірник наукових праць молодих вчених-медиків України. - Запоріжжя, 1997. - С. 24-26.
5. Кечин І.Л., Федорова Е.П. Использование двухмерного доплерэхосканирования для оценки влияния нимодипина на структурно-функциональное состояние почечных артерий у больных с артериальной гипертензией // Актуальные вопросы медицины и биологии: Сборник статей, вып. 9. - Днепропетровск, 1997. - С. 117.
6. Визир В.А., Кечин І.Л., Федорова Е.П. Влияние нитропруссид натрия и нимодипина на диастолическую функцию левого желудочка у больных с артериальной гипертензией по данным ультразвуковой импульсной доплерографии // Актуальные вопросы медицины и биологии: Сборник статей, вып. 9. - Днепропетровск, 1997. - С. 116.
7. Визир В.А., Федорова Е.П., Кечин І.Л. Влияние периферических вазодилаторов различного механизма действия на энергетический метаболізм у больных цереброішемічною формою артеріальної гіпертензії // Матеріали XIV з'їзду терапевтів України. - К., 1998. - С. 35.
8. Lesin V.E. Fedorova E.P. The dynamic of pulmonary artery pressure transmitral and cerebral flow under the influence of buccal administration of nimodipine and natrium nitroprussidum //

The 2nd International sciences student congress, Yugoslavia. - 1997. - P. 41.

9. Fedorova E.P., Lesin V.E. Changes in diastolic function under the influence of monotherapy of nimodipine and enalapril in hypertensive patients with different types of cerebral blood flow asymmetry // The 14th International medical sciences student congress. - Istanbul, 1998. - P. 137.

АНОТАЦІЯ

Федорова О.П. Діастолічна функція міокарду і показники енергетичного обміну у хворих на цереброішемічну форму артеріальної гіпертензії і їх корекція периферичними вазодилататорами. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 - кардіологія. - Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2002.

Вивчено стан діастолічної функції міокарду лівого шлуночка та показники енергетичного обміну у хворих на цереброішемічну форму артеріальної гіпертензії і гіпертонічну хворобу II стадії. Виявлено, що у хворих на ГХ II стадії має місце більш тяжкий характер діастолічної дисфункції, а у хворих на ЦІФАГ більші порушення енергетичного обміну, які залежать від ступеня порушення кровотоку по екстракраніальних артеріях. Встановлено високу антигіпертензивну дію нимодипіну та еналаприлу як при монотерапії, так і при їх комбінації у хворих на цереброішемічну форму артеріальної гіпертензії і гіпертонічну хворобу II стадії.

Ключові слова: цереброішемічна форма артеріальної гіпертензії, гіпертонічна хвороба, діастолічна дисфункція, енергетичний обмін, нимодипін, еналаприл, лікування.

АННОТАЦИЯ

Фёдорова Е.П. Диастолическая функция миокарда и показатели энергетического обмена у больных цереброишемической формой артериальной гипертензии и их коррекция периферическими вазодилататорами. - Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - кардиология. - Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье, 2002.

Диссертация посвящена изучению состояния диастолической функции миокарда левого желудочка и показатели энергетического обмена у больных цереброишемической формой артериальной гипертензии и гипертонической болезнью II стадии. Проведено динамическое клиническое и биохимическое обследование 168 больных с артериальной гипертензией, которые пребывали на стационарном лечении в терапевтическом и кардиологическом отделениях МСЧ "Радиоприбор" г. Запорожья. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц. Установлено, что у больных ЦИФАГ и ГБ II стадии имеет место диастолическая дисфункция левого желудочка, которая сопровождается определёнными нарушениями энергетического обмена. Виявлені особенности гемодинамічного статусу і показателів енергетичного обміну у хворих на цереброішемічну форму артеріальної гіпертензії в залежності від ступеня порушення кровотоку по екстракраніальним артеріям. У хворих на ЦИФАГ порушення діастолічного наповнення лівого желудочка формується по типу псевдонормального, тоді як у хворих на ГБ II стадії - по типу гіпертрофічного. У пацієнтів з ЦИФАГ встановлено достовірно вищі рівні ВВ-КФК, лактату в плазмі, АМФ і АДФ в еритроцитах крові по порівнянню з контрольною групою і хворими на ГБ II стадії. В той же час, у осіб з есенціальною гіпертензією відзначено вищі показники ММ-КФК в плазмі і АМФ в еритроцитах по порівнянню з контрольною групою. При цьому в обох клінічних групах відзначено

достоверное снижение пула АТФ, снижение концентрации пирувата в плазме крови и накопление лактата. Степень выраженности диастолической дисфункции и энергетического обмена у больных с ЦИФАГ находится в зависимости от степени нарушения кровотока по экстракраниальным артериям, т.е. от величины суммы значимой асимметрии кровотока. Выявлена корреляционная зависимость между уровнем АМФ, концентрацией молочной кислоты и продолжительностью периода систолы предсердия ($p=0,05$ и $p=0,024$). Содержание АДФ и АМФ в эритроцитах крови имело достаточно сильное влияние на процент вклада систолы предсердия в общее наполнение ЛЖ ($p<0,05$). Установленные корреляционные связи свидетельствуют об увеличении метаболических нарушений по мере прогрессирования диастолическая дисфункция левого желудочка у больных АГ. У пациентов с ЦИФАГ по мере увеличения активности всех фракций КФК происходит снижение соотношения Е/А. С увеличением активности МВ-КФК отмечается повышение временных параметров диастолы.

Установлена высокая антигипертензивная активность нимодипина и эналаприла как при монотерапии, так и в комбинации у больных цереброишемической формой артериальной гипертензии и гипертонической болезнью II стадии. У больных ГБ II стадии без выраженного нарушения энергетического обмена наиболее эффективно применение эналаприла, у пациентов с ЦИФАГ - нимодипина. Комбинация препаратов была эффективна у больных с выраженными нарушениями диастолической функции в сочетании с нарушением показателей энергетического обмена.

Ключевые слова: цереброишемическая форма артериальной гипертензии, гипертоническая болезнь, диастолическая дисфункция, энергетический обмен, нимодипин, эналаприл, лечение.

SUMMARY

Fedorova E.P. The myocardial diastolic function and energetic metabolism data in patients with cerebroischemic form of -arterial hypertension and treatment by peripheral vasodilators. - Manuscript.

Thesis on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences on a speciality 14.01.11 - cardiology. - Zaporozhye state medical university of the Ministry of Health of the Ukraine, Zaporozhye, 2002.

The condition of a diastolic function of the myocardium of left ventricle and parameters of energetic metabolism for patients with cerebroischemic form of arterial hypertension and essential hypertension of stage II was studied. The features hemodynamic status and parameters of energetic metabolism for patients with cerebroischemic form of arterial hypertension are detected depending on a degree of blood flow disturbance on extracranial arteries. High antihypertensive activity of nimodipine and enalapril both at monotherapy and in a combination for patients with cerebroischemic form of arterial hypertension and essential hypertension of stage II was established.

Keywords: cerebroischemic form of arterial hypertension, essential hypertension, diastolic dysfunction, energetic metabolism, nimodipine, enalapril treatment.

Список умовних скорочень

- А_п – нормалізована швидкість кровотоку у фазу систоли передсердя
- А – швидкість трансмітрального кровотоку у фазу систоли передсердя
- А_І – інтеграл швидкості кровотоку у фазу систоли передсердя
- АДФ – аденозиндифосфат
- АМФ – аденозинмонофосфат

АПФ – ангіотензинперетворюючий фермент
АТсер. – середній артеріальний тиск
АТФ – аденозинтрифосфат
ВВ-КФК – ізоензим мозкової фракції креатинфосфокінази
ГХ – гіпертонічна хвороба
Е/А – відношення швидкостей діастолічного наповнення лівого шлуночка
ЕІ – інтеграл швидкості трансмітрального кровотоку у фазу раннього наповнення
Е_Н – нормалізована швидкість кровотоку у фазу раннього наповнення
ЛШК – лінійна швидкість кровотоку
МВ-КФК – проміжна форма ізоензиму фракції креатинфосфокінази
ММ-КФК – м'язова фракція ізоензиму фракції креатинфосфокінази
САТ – систолічний артеріальний тиск
Т_А - час періоду систоли передсердя
Т_Е – час періоду раннього наповнення лівого шлуночка
ТМК – трансмітральний кровоток
УЗДГ – ультразвукова доплерографія
ЦІФАГ – цереброішемічна форма артеріальної гіпертензії
ЦНС – центральна нервова система
ЧСС – частота серцевих скорочень
АссТ – час прискорення кровотоку у період раннього наповнення лівого шлуночка
ДессТ – час уповільнення фази раннього наповнення лівого шлуночка