**Ушкварок Лілія Борисівна. Патогенетичні підходи до вибору раціональної фармакотерапії хронічної серцевої недостатності із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. : Дис... д-ра наук: 14.01.11 – 2008**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | **Ушкварок Л.Б. Патогенетичні підходи до вибору раціональної фармакотерапії хронічної серцевої недостатності із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. – Рукопис.**  **Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Харківський державний медичний університет МОЗ України, Харків, 2008.**  В роботі наведено результати дослідження клініко-гемодинамічних та гомеостатичних ефектів антагоністів рецепторів ангіотензину II та їх комбінації з бета-блокаторами, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту в комбінації з бета-блокаторами у 264 хворих на ХСН із ЗСФ ЛШ. У всіх хворих ХСН розвивалася на фоні хронічної ІХС в поєднанні з ГБ. Розроблені патогенетичні схеми розвитку та прогресування ХСН із ЗСФ ЛШ, що дозволило теоретично обґрунтувати основні підходи до терапії ХСН із ЗСФ ЛШ в залежності від ступеню збереження систолічної функції ЛШ. На основі аналізу особливостей змін активності гомеостатичних систем організму хворих на етапах розвитку та прогресування захворювання обґрунтований вибір предикторів прогнозу розвитку захворювання, його перебігу та ісходів. Для оцінки ефективності фармакотерапії запропонований показник терапевтичного ефекту. Нормування комплексного терапевтичного ефекту за допомогою даного показника дозволило показати, що у групі хворих на ХСН з ФВ50% перевагу в ступені нормалізації показників гомеостазу організму хворих виявили два види комбінованої терапії (ІАПФ або АРА в комбінації з ББ), тоді як для хворих на ХСН з ФВ=41%-49% найбільш показана комбінація ІАПФ з ББ. Монотерапія АРА була більш ефективною в групі хворих на ХСН з ФВ50%, ніж з ФВ=41%-49%. Запропонований алгоритм індивідуалізації терапії хворих на ХСН із ЗСФ ЛШ в залежності від ступеню збереження систолічної функції ЛШ. Проведено дослідження морфо-функціональних особливостей серцевого м’язу у хворих на ХСН, яке вносить вклад в порозуміння особливостей гомеостазу організму хворих на ХСН із систолічною дисфункцією та хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією ЛШ. | |
| |  | | --- | | 1. У дисертації розроблено терапевтичні режими та систему індивідуального прогнозування їх ефективності у хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка на підставі визначння особливостей активації РААС і САС, факторів імунного запалення і процесу апоптозу, порушень ендотеліальної функції в залежності від ступеню збереження систолічної функції в підгрупах хворих з ФВ50% і з ФВ=41-49%, що дозволило суттєво підвищити ефективність лікування хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. 2. Ведучими предикторами розвитку ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка є норадреналін, ендотелін-1, ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6, тонін, кальпаїни, інгібітори протеїназ (-1-ИП, -2-МГ), тоді як ведучими предикторами прогресування і ісходів ХСН є sCD95 і р53. Головною відмінністю патогенезу ХСН у хворих з ФВ=41-49% від хворих з ФВ50% є активація процесів апоптозу і РААС і їх взаємообумовлене посилювання цих процесів. 3. В патогенетичних механізмах розвитку і прогресування ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка і ХСН з систолічною дисфункцією існують відмінності в особливостях зміни нейрогуморальних механізмів регуляції гомеостазу організму (за даними патоморфологічного дослідження). Ведуча роль як в прогресуванні ХСН, так і в активації патофізіологічних процесів, відповідальних за високу летальність хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, належить активації апоптозу кардіоміоцитів. 4. Серед хворих з ФВ50% тенденція (Р>0,05) до найбільшого клініко-гемодинамічного ефекту була досягнута при застосуванні АРА в комбінації з ББ, тоді як серед хворих з ФВ=41%-49% клініко-гемодинамічні переваги (Р>0,05) в ефективності терапії були виявлені при застосуванні комбінації ІАПФ з ББ. 5. Показано, що загальносумарний терапевтичний ефект АРА відносно нормалізації гомеостазу організму хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка у хворих з ФВ50% виявився на 28,1% вище, ніж у хворих з ФВ=41-49% (за даними оцінки tср). Однак слід відзначити, що по таких системах як апоптоз і ендотеліальна функція більш виражений терапевтичний ефект отриманий у хворих з ФВ=41-49%. 6. Комплексна оцінка ступеня динаміки (tср) всіх розглянутих систем гомеостазу організму під впливом терапії АРА в комбінації з ББ не виявила однозначної картини. Так, у хворих з ФВ50% більш виражений ефект був отриманий відносно системи протеїнази-інгібітори протеїназ і цитокінів, а для хворих з ФВ=41-49% більш значущий ефект отриманий відносно ендотеліальної функції, апоптозу і САС. Що стосується нормалізації РААС, то значення ступеня динаміки показників РААС були однаковими в групах. Середнє значення динаміки всіх показників гомеостазу під впливом АРА в комбінації з ББ у хворих з ФВ50% перевершувало таке у хворих з ФВ=41-49% всього на 2,9%. 7. Показано, що під впливом комбінації ІАПФ з ББ по всіх системах організму окрім протеїназ і їх інгібіторів виявлений більш значущий терапевтичний ефект в групі з ФВ=41-49%. Так, середні значення динаміки всіх показників гомеостазу у хворих з ФВ=41-49% були на 25,2% вище, ніж у хворих з ФВ50% (за даними оцінки tср). 8. Порівняльний аналіз впливу монотерапії АРА, комбінації АРА або ІАПФ з ББ на функціонування гомеостатичних систем організму показав, що для хворих з ФВ50% рівноцінно високий ефект надає обидва види комбінованого лікування, а для хворих з ФВ=41-49% найбільш показана комбінація ІАПФ з ББ. 9. Використовування розробленого алгоритму диференційованого вибору найефективнішого режиму терапії хворих ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, засноване на обліку ступеня відхилення показників гомеостазу від контрольних значень, дозволяє підвищити ефективність лікування хворих ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка на 25%. | |