## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

міністерство охорони здоров’я україни

Кримський державний медичний університет

ім. С.І. Георгієвського

Лукашенко Ланна Віталіївна

УДК: 611.124.2+616.127-005.8] -084-085

ПРОФІЛАКТИКА І КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ СТРУКТУРИ І ФУНКЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ІНФАРКТ МІОКАРДА ІЗ ЗУБЦЕМ Q

**14.01.11 – кардіологія**

**Автореферат**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

Сімферополь – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Донецькому національному медичному університеті ім. М. Горького МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор

Багрій Андрій Едуардович, Донецький національний

медичний університет ім. М.Горького МОЗ України,

професор кафедри внутрішніх хвороб та загальної практики –

сімейної медицини факультету інтернатури та післядипломної

освіти.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, старший науковий співробітник

Рудик Юрій Степанович, Державна установа «Інститут терапії

ім. Л.Т. Малої АМН України», завідувач відділом клінічної

фармакології та фармакотерапії;

доктор медичних наук, професор

Сюрін Олексій Авраамович, Кримський державний медичний

університет ім. С.І. Георгієвського МОЗ України, професор

кафедри внутрішньої медицини № 2.

Захист дисертації відбудеться «21» березня 2008 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 52.600.01 при Кримському державному медичному університеті ім. С.І. Георгієвського МОЗ України (95006, м. Сімферополь, бул. Леніна, 5/7).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського МОЗ України (95006, м. Сімферополь, бул. Леніна, 5/7).

Автореферат розісланий «19» лютого 2008 р.

|  |  |
| --- | --- |
| Вчений секретар спеціалізованої вченої ради | Є.П.Смуглов |

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Ішемічна хвороба серця (ІХС) розглядається як одна з найбільш частих причин розвитку серцевої недостатності (Амосова К.М., 2005; Воронков Л.Г. і співавт., 2006; Коваленко В.М., 2004; Kosiborod M. et al., 2007; Scholte W. et al., 2006). Найважливішим моментом становлення й прогресування серцевої недостатності у хворих на ІХС, є перенесений інфаркт міокарда (ІМ) з наступним розвитком постінфарктного ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) серця (Амосова К.М., 2005; Лутай М.І., 2004; Opie L. et al., 2006). Постінфарктне ремоделювання ЛШ - процес прогресуючої структурної та функціональної перебудови тканини міокарда й камери ЛШ, який приводить до порушення його геометрії, систолічної та діастолічної функції (Mercadier J.J., 2007; Opie L. et al., 2006; Patten R.D., 2007).

Принципи лікування хворих, які перенесли ІМ, досить докладно регламентовані міжнародними рекомендаціями останніх років (Antman E.M., 2004; Ardissino D. et al., 2003; Bazzino O. et al., 2004; Garcia M.A.A. et al., 2006). Стандартним є тривале використання в таких хворих β-адренергічних блокаторів (β-АБ), інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ), статинів, антитромботичних препаратів, що мають докази сприятливого впливу на серцево-судинний прогноз, які було отримано у великих рандомізованих контрольованих дослідженнях (Консенсус щодо застосування блокаторів бета-адренергічних рецепторів, 2005; Консенсус щодо застосування інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту при серцево-судинних захворюваннях, 2005; Lopez-Sendon J. et al., 2004). У частині випадків ці хворі також мають потребу в застосуванні антагоністів альдостерону. В останні роки обговорюється можливість зниження ризику раптової смерті у хворих на ІХС і, особливо, постінфарктних, при використанні препаратів ω-3 поліненасичених жирних кислот (Hassan A. et al., 2007; John G.F. et al., 2007).

Однак, незважаючи на інтенсивне вивчення проблеми лікування постінфарктних хворих, а також незважаючи на наявність стійкого переліку стандартно призначуваних груп лікарських препаратів, ряд аспектів лікувальних рекомендацій залишається дискутабельним. Зокрема, триває обговорення відносної цінності гідрофільних і ліпофільних інгібіторів АПФ відносно їх впливу на процеси серцево-судинного ремоделювання (в тому числі, постінфарктного ремоделювання ЛШ) (Keyhan G. et al., 2007; Weber M.A. et al., 2006). Неоднозначно оцінюються ефекти на серцево-судинний прогноз β-АБ з наявністю α-адреноблокуючих ефектів і β-АБ без таких ефектів (Svealv B.G. et al., 2007; Silke B., 2006). Зберігає актуальність проблема вибору статинів у обговорюваної категорії хворих; дотепер недостатньо чітко встановлено, чи є їхній сприятливий вплив на серцево-судинний ризик ефектом усього класу цих препаратів, або їхніх окремих представників (Horwich T.B. et al., 2004; Masoudi FA., 2007; Poli A. et al., 2006). Суперечливі погляди на вибір антагоністів альдостерону в постінфарктних хворих (Hassan A. et al., 2007; Ouzounian M. et al., 2007). Продовжують дискутуватися питання про кращі дозування зазначених класів лікарських препаратів у лікуванні постінфарктних хворих.

Таким чином, продовження наукового пошуку з оцінки особливостей ремоделювання міокарда ЛШ у хворих, які перенесли ІМ з патологічним зубцем Q, а також з вивчення різних режимів медикаментозної терапії, спрямованих на корекцію виявлених порушень і профілактику їхнього розвитку, представляється нам цілком обґрунтованим.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами.** Дисертаційна робота виконувалася в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішніх хвороб та загальної практики – сімейної медицини факультету інтернатури та післядипломної освіти Донецького національного медичного університету ім. М.Горького МОЗ України «Вивчити стан серцево-судинної системи у хворих на есенціальну і симптоматичні артеріальні гіпертензії, ішемічну хворобу серця, порушеннями ритму серця різного генезу і обґрунтувати особливості терапії виявлених порушень» (№ держ. реєстрації 0102U006761).

**Ціль дослідження:** поліпшення профілактики й корекції порушень структури й функції лівого шлуночка у хворих, які перенесли інфаркт міокарда з патологічним зубцем Q.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити зміни структури і функції лівого шлуночка у процесі його постінфарктного ремоделювання у хворих, які перенесли ІМ з патологічним зубцем Q при проспективному спостереженні.
2. Дослідити рівні норадреналіну і альдостерону в плазмі крові та оцінити їхній зв'язок з особливостями постінфарктного ремоделювання лівого шлуночка.
3. Зіставити характер змін структури і функції лівого шлуночка із клініко-інструментальними та лабораторними показниками хворих і на цій основі встановити фактори ризику розвитку значущого постінфарктного ремоделювання.
4. Оцінити вплив β-адренергічних блокаторів, інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту, антагоністів альдостерону і статинів на динаміку показників структури і функції лівого шлуночка.
5. Обґрунтувати критерії вибору оптимальних режимів профілактики і корекції порушень структури та функції лівого шлуночка.

*Об'єкт дослідження:* порушення структури і функції ЛШ у хворих, які перенесли ІМ з патологічним зубцем Q.

*Предмет дослідження:* клінічні особливості, ехокардіографічні параметри у хворих, які перенесли ІМ з патологічним зубцем Q, динаміка цих показників на тлі проведеної терапії, а також, оцінка гормонального профілю даних пацієнтів, проспективна оцінка результатів терапії.

*Методи дослідження:* загальноклінічні, інструментальні (стандартне електрокардіографічне дослідження, трансторакальне ехокардіографічне дослідження), гормональні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** У хворих, які перенесли ІМ з патологічним зубцем Q, вперше встановлено зв'язок ступеня ремоделювання ЛШ із наявністю клінічних проявів стенокардії до розвитку ІМ, а також із прийомом статинів до розвитку ІМ.

Вперше визначено залежність сприятливого ефекту β-АБ, інгібіторів АПФ і статинів на постінфарктні зміни структури і функції ЛШ від дозувань цих препаратів; встановлено відсутність зв'язку позитивного впливу антагоністів альдостерону на ремоделювання ЛШ із їхньою дозою.

Вперше встановлено більш значущі сприятливі ефекти на структуру і функцію ЛШ серед антагоністів альдостерону – еплеренону в порівнянні з спіронолактоном, а серед статинів – аторвастатину в порівнянні з симвастатином. Виявлено відсутність залежності позитивного впливу на постінфарктне ремоделювання ЛШ від виду β-АБ (з α-адреноблокуючою активністю або без неї) та інгібітору АПФ (ліпофільні або гідрофільний).

**Практична значущість отриманих результатів.** Обґрунтовано необхідність оцінки у хворих, які перенесли ІМ із патологічним зубцем Q, рівнів норадреналіну і альдостерону плазми для поліпшення прогнозування постінфарктного ремоделювання ЛШ.

Розроблено та визначено критерії вибору оптимальних режимів профілактики і корекції порушень структури і функції ЛШ у постінфарктних хворих. Цими критеріями з'явилися: хронічне застосування статинів ще до розвитку ІМ; тривале використання в постінфарктних хворих більш високих дозувань β-АБ, інгібіторів АПФ і статинів; постійне застосування малих дозувань антагоністів альдостерону; вибір серед антагоністів альдостерону – еплеренону, а серед статинів – аторвастатину.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Отримані результати впроваджено в практику роботи кардіологічного відділення центральної міської клінічної лікарні № 1 (м. Донецьк), терапевтичного відділення центральної міської клінічної лікарні № 1 (м. Донецьк), терапевтичного відділення Селідовської центральної районної лікарні (м. Селідово), терапевтичного відділення міської лікарні (м. Українськ), кардіологічного відділення центральної міської лікарні імені Леніна (м. Слов'янська), багатопрофільного медичного діагностичного центру (м. Кривій Ріг), що підтверджено актами впровадження.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз літератури з даної темі, здійснено відбір і обстеження хворих, які перенесли ІМ з патологічним зубцем Q, виконано оцінку і трактування результатів трансторакального ехокардіографічного дослідження. Також автором проводилося дослідження гормонального профілю хворих, які перенесли ІМ з патологічним зубцем Q. Автором виконано статистичну обробку та науковий аналіз отриманих даних, сформульовано основні положення, висновки і практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації доповідені на науково-практичній конференції «Актуальні питання діагностики, лікування та профілактики серцево-судинних захворювань» (м. Донецьк, 2004), VI науково-практичної конференції «Фундаментальні питання профілактики й лікування атеротромбозу» (м. Донецьк, 2006), науково-практичної конференції «Нові діагностичні та лікувальні підходи при системних захворюваннях сполучної тканини» (м. Донецьк, 2006).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 11 робіт, з них 5 статей, 4 у виданнях, рекомендованих ВАК України (у тому числі 2 самостійні), 1 глава в монографії «Хроническая сердечная недостаточность в современной клинической практике», 2 методичних рекомендації «Препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, в превентировании и коррекции постинфарктного ремоделирования левого желудочка сердца» и «Постинфарктное ремоделирование левого желудочка. Современные подходы к лечению пациентов, перенесших инфаркт миокарда», 3 тези у збірниках науково-практичних конференцій.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертацію викладено на 126 сторінках машинописного тексту. Робота складається із введення, 4 розділів власних даних, обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Дисертація включає 14 таблиць і 22 малюнка (ілюстративний матеріал складає 15 сторінок). Список використаної літератури містить 175 джерел (61 – кирилицею і 114 – латиницею).

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження**. Під проспективним спостереженням перебувало 124 хворих, які перенесли ІМ із патологічним зубцем Q (80 чоловіків і 44 жінки, середній вік 66,7 ± 10,5 року). Строки спостереження за хворими складав від 10 до 43 місяців, у середньому, 21,6±12,4 міс. В якості контрольної групи обстежено 30 практично здорових осіб.

Діагностика ІМ базувалася на стандартних критеріях, викладених у вітчизняних і міжнародних рекомендаціях. Наявність і ступінь артеріальної гіпертензії встановлювали відповідно до рекомендацій Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я та Інтернаціональної Асоціації Гіпертензії; наявність і ступінь серцевої недостатності – відповідно до класифікації, затвердженої Українським Товариством Кардіологів в 2006 р.

Всім хворим на 7-10 день і через 10-12 місяців після ІМ проводили ехокардіографічне дослідження за загально визнаною методикою на апаратах «Ultramark 9» (ATL, США); «HDI 5000» (Philips, Німеччина) і «ACUSON» (Siеmens, Німеччина) з використанням датчиків із частотою 2,25 МГц, обладнаних імпульсним, безперервним і кольоровим допплером.

При дослідженні відповідно до стандартних рекомендацій Американського Товариства Ехокардіографії, оцінювали розміри та об’єми камер серця з індексацією на площу поверхні тіла і товщини стінок ЛШ. Оцінювали систолічну (за методом Simpson) і діастолічну (за показниками трансмітрального кровотоку) функції ЛШ. Порушення систолічної функції ЛШ констатували при рівнях його фракції вигнання (ФВ) менше 40%.

Особливу увагу звертали на оцінку динамічних змін структури і функції ЛШ у процесі спостереження за хворими. Дані динамічної оцінки параметрів структури і функції ЛШ інтерпретували з урахуванням наступних характеристик: розвитку значущої дилатації ЛШ; істотного зниження його систолічної функції; значущого порушення діастолічного наповнення. Відповідно до думки P.Steg et al. (2006), розвитком значущої дилатації ЛШ у процесі спостереження вважали збільшення індексу кінцево-систолічного об’єму ЛШ на 10% і більше від вихідної величини цього показника; істотне зниження систолічної функції ЛШ констатували при зменшенні рівнів ФВ ЛШ на 5% і більше від вихідних значень; значуще порушення діастолічного наповнення ЛШ установлювали при зниженні відношення Е/А трансмітрального кровотоку на 10% і більше від його вихідного рівня.

У 65 хворих у строки від 3 до 14 дня ІМ визначалися сироваткові рівні норадреналіну (радіоімунологічна тест-система фірми IBL, Німеччина) і альдостерону (імуноферментна тест-система Diagnostics Biochem Canada Inc, Канада). Вміст перерахованих гормонів визначено також у сироватці 30 здорових осіб.

Хворі, які перенесли ІМ, у процесі проспективного динамічного спостереження (тривалістю від 10 до 43 місяців, у середньому, 21,6±12,4 міс.) одержували різні лікарські препарати, що використовувалися з метою кардіо- і вазопротекції, а також для поліпшення прогнозу.

Відповідно до міжнародних рекомендацій з лікування хворих цієї категорії, ми застосовували в них антитромботичні препарати (аспірин, тієнопірідіни), β-АБ, інгібітори АПФ, антагоністи альдостерону, статини. При необхідності призначалися нітрати і діуретики.

При статистичній обробці залежно від характеру розподілу даних використовували параметричні або непараметричні методи. Безперервні дані при нормальному розподілі надані як середнє (М) ± стандартне відхилення (SD); категоріальні дані представлені у вигляді відсотків (%). Для виявлення розходжень безпосередньої ефективності різних лікувальних підходів використовували мультиваріантний логістичний регресійний аналіз із застосуванням покрокового регресійного підходу, підрахунком ступенів ризику (OR – odds ratio) і довірчих інтервалів (CI – confidence intervals). Рівні р < 0,05 вважали значущими.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Групи обстежених осіб, істотно не розрізнялися відносно розподілу за статтю. Середні значення віку хворих, які перенесли ІМ із патологічним зубцем Q, площі поверхні їхнього тіла і частоти серцевих скорочень (ЧСС) також не відрізнялися від величин аналогічних параметрів у здорових осіб. Рівні артеріального тиску (АТ) у хворих, які перенесли ІМ із патологічним зубцем Q (систолічний АТ - 145,1 ± 19,7 мм рт.ст. і діастолічний АТ - 89,7 ± 11,7 мм рт.ст.), були значуще вище значень відповідних показників у групі здорових (134,6 ± 16,4 мм рт.ст. і 69,7 ± 10,3 мм рт.ст. відповідно).

Хворі, які перенесли ІМ із патологічним зубцем Q, порівняно до здорових, мали достовірно вищі рівні глюкози (6,7 ± 1,4 ммоль/л проти 5,3 ± 1,1 ммоль/л), норадреналіну (1270,4 ± 319,6 пмоль/л проти 474,2 ± 113,7 пмоль/л) і альдостерону (104,5 ± 30,1 пмоль/л проти 62,3 ± 20,1 пмоль/л) у крові та вірогідно нижчі рівні холестерину ліпопротеїдів високої щільності (0,83 ± 0,32 ммоль/л проти 1,35 ± 0,34 ммоль/л) (р для всіх цих пар ознак < 0,05).

В осіб, які перенесли ІМ, передній ІМ був у 69,3% випадків, задній - у 30,7%; ІМ був першим у 79,0% хворих і повторним - у 21,0%. Клас I за Killip мав місце в 61,3%, II - в 28,2% і III - в 10,5%. Клінічні прояви стенокардії протягом найближчих 2 тижнів до ІМ були у 76,7% хворих. Серед супутніх захворювань артеріальна гіпертензія мала місце в 58,1% (вона була представлена рівнями 140-159/90-99 мм рт.ст. в 39,5% і рівнями 160-179/100-109 мм рт.ст. – в 18,6% хворих). Цукровий діабет 2 типи був в 29,8% хворих. Клінічні прояви серцевої недостатності відзначалися в 12,9% (I функціональний клас був представлений в 4,0%, II функціональний клас – в 7,3% і III функціональний клас – в 1,6%).

До розвитку ІМ 41,1% хворих не приймали ніяких препаратів, спрямованих на зниження серцево-судинного ризику. 54,8% протягом найближчих двох місяців до ІМ приймали антитромботичні препарати; лише 15,2% – статини; 22,6% – інгібітори АПФ; 34,7% – β-АБ. Всі 4 перераховані групи препаратів приймали всього 10,5%; три із цих груп – ще 14,5% хворих.

Хворі, які перенесли ІМ з патологічним зубцем Q порівняно з групою здорових осіб мали статистично більш високі рівні кінцево-діастолічних і кінцево-систолічних розмірів і об’ємів ЛШ, розміру лівого передсердя, товщини міжшлуночкової перетинки, індексу маси міокарда ЛШ, рівня пікової швидкості А трансмітрального кровотоку; і вірогідно більш низькі рівні ФВ ЛШ і відношення Е/А пікових швидкостей трансмітрального кровотоку (для всіх порівнюваних пар ознак р < 0,05)

У хворих, які перенесли ІМ з патологічним зубцем Q, протягом 10-12 місяців спостереження розвиток значущої дилатації ЛШ (із збільшенням індексу кінцево-систолічного об’єму ЛШ на 10% і більше від вихідної величини) мало місце в 25,0% випадків; істотне зниження його систолічної функції (при зменшенні рівнів ФВ ЛШ на 5% і більше від її вихідного значення) відзначено в 22,6% випадків; значуще порушення діастолічного наповнення (при зниженні відношення Е/А трансмітрального кровотоку на 10% і більше від його вихідного рівня) - в 36,3% випадків.

За даними проведеного мультиваріантного логістичного регресійного аналізу, результати якого представлено на рисунку 1, виявлено значущий зв'язок підвищених рівнів норадреналіну і альдостерону плазми крові в постінфарктних хворих як з початковими особливостями структури і функції ЛШ, так і з характером постінфарктного ремоделювання ЛШ.



Рис. 1. Результати мультиваріантного логістичного регресійного аналізу впливу початкових характеристик хворих на постінфарктне ремоделювання ЛШ (наведено 95% довірчі інтервали).

Факторами ризику розвитку значущого постінфарктного ремоделювання ЛШ з'явилися: вік хворих більше 55 років; відсутність протягом 2 тижнів до розвитку ІМ клінічних проявів стенокардії; відсутність прийому статинів до розвитку ІМ; передня його локалізація; наявність II і III класів за Killip; відсутність тромболітичної терапії; наявність артеріальної гіпертензії; підвищені рівні норадреналіну і альдостерону в крові; наявність вихідної дилатації та систолічної дисфункції ЛШ.

Нами проаналізовано вплив на постінфарктне ремоделювання ЛШ у наших хворих наступних груп лікарських засобів: β-АБ, інгібіторів АПФ, антагоністів альдостерону, статинів.

β-АБ протягом періоду спостереження приймали 106 з 124 хворих (85,4%). Дозування β-АБ у всіх випадках підбирали таким чином, щоб досягти стійкого зменшення ЧСС у спокої в межах 60-65 ударів за хвилину; підвищення дози припиняли при досягненні «цільових» дозувань. У випадку неможливості досягнення зазначених рівнів ЧСС або «цільового» дозування (наприклад, внаслідок гіпотензії) хворого залишали на найбільшому дозуванні β-АБ, яке він добре переносив, яке і вважали підтримуючим. З 106 хворих довгостроково приймали карведілол 47 (44,3%), метопролола тартрат – 26 (24,5%), метопролола сукцинат – 13 (12,3%), бісопролол – 9 (8,5%), небіволол – 11 (10,4%). Застосування більш високих дозувань β-АБ у порівнянні з їх менш високими дозуваннями більш значуще сприятливо впливало на темп розвитку постінфарктного ремоделювання ЛШ.

Сприятливі ефекти β-АБ на постінфарктне ремоделювання ЛШ не залежали від того, чи використовувалися β-АБ з α-адреноблокуючим ефектом або без нього. Так, β-АБ, без α-адреноблокуючої активності виявилися не гірше карведілола в осіб різної статті, віку, з різною локалізацією ІМ, при різних початкових рівнях ФВ ЛШ, з наявністю або відсутністю вихідної дилатації ЛШ, з різними рівнями норадреналіну плазми крові, а також в осіб, що отримували різні види та дози інгібіторів АПФ, статинів і антагоністів альдостерону (див. рис.2).



Рис. 2. Результати мультиваріантного логістичного регресійного аналізу впливу різних видів β-АБ на постінфарктне ремоделювання ЛШ (наведено 95% довірчі інтервали).

У ході спостереження інгібітори АПФ постійно приймали 113 з 124 хворих (91,1%). У всіх випадках прагнули до того, щоб дозування інгібіторів АПФ, що застосовувалися в якості підтримуючих, були ближчими до тих, які в міжнародних рекомендаціях позначаються як «цільові».

Серед 113 хворих, що довгостроково приймала інгібітори АПФ, 56 (49,5%) одержували гідрофільний препарат лізіноприл, а інші – ліпофільні інгібітори АПФ – періндоприл – 21 хворий (18,6%), раміприл – 23 хворих (20,4%) і фозіноприл – 13 хворих (11,5%).

Сприятливі ефекти інгібіторів АПФ на структуру і функцію ЛШ у постінфарктних хворих не залежали від того, чи використовувалися ліпофільні препарати цієї групи (періндоприл, раміприл, фозіноприл) або гідрофільний - лізіноприл (див. рис.3).



Рис. 3. Результати мультиваріантного логістичного регресійного аналізу впливу різних видів інгібіторів АПФ на постінфарктне ремоделювання ЛШ (наведено 95% довірчі інтервали).

Більш сприятливі ефекти на постінфарктне ремоделювання ЛШ мало застосування «цільових» або «близьких до цільових» дозувань інгібіторів АПФ у порівнянні з менш високими їхніми дозами; ця різниця не залежала від статті, віку хворих, наявності або відсутності артеріальної гіпертензії, локалізації ІМ, вихідного рівня ФВ ЛШ, наявності або відсутності його дилатації, виду й дозувань лікарських препаратів інших аналізованих нами груп.

Статини протягом періоду спостереження довгостроково одержували серед наших хворих 107 з 124 чоловік (86,2%).

Серед статинів у постінфарктних хворих використовували ті, які мають дані «доказової медицини» відносно сприятливого впливу на серцево-судинний прогноз, а саме, аторвастатин і симвастатин. При виборі дозувань статинів кращими вважали високі або, принаймні, середні дози (для аторвастатину – дози 20 мг/добу і більше, для симвастатину – 40 мг/добу і більше), при неможливості їхнього використання внаслідок різних причин застосовували менші дози препаратів.

Серед 107 хворих, що довгостроково приймали статини, 68 (63,6%) одержували аторвастатин і 39 (36,4%) – симвастатин. Високі або середні дози статинів одержували в ході спостереження 54 (50,5%) хворих, менші дози – 53 (49,5%) хворих.

Частота розвитку значущої дилатації ЛШ, зниження його систолічної функції та порушення діастолічного наповнення ЛШ у процесі спостереження були чітко менше серед хворих, що приймали аторвастатин у порівнянні з тими, хто приймав симвастатин.

Аторвастатин виявився краще, ніж симвастатин (див. рис.4) у хворих, які знаходилися під нашим спостереженням, незалежно від їхнього віку, статті, виду й дозувань β-АБ, інгібіторів АПФ і антагоністів альдостерону, що застосовувалися нами (всі р<0,05).



Рис. 4. Результати мультиваріантного логістичного регресійного аналізу впливу різних видів статинів на постінфарктне ремоделювання ЛШ (наведено 95% довірчі інтервали).

Аторвастатин був статистично значуще кращим у порівнянні з симвастатином у хворих, які перенесли ІМ передньої локалізації (р<0,05), при наявності вихідного зниження ФВ ЛШ (р<0,05), а також при наявності вихідної дилатації ЛШ (р<0,01); при цьому в осіб, які перенесли задній ІМ, а також у тих, що не мали вихідної дилатації ЛШ і його систолічної дисфункції відзначено тенденцію до сприятлівішого ефекту аторвастатину, яка не досягла ступеня статистичної значущості (відповідно, р=0,054; р=0,059 і р=0,051).

Більш значущі позитивні ефекти на постінфарктне ремоделювання ЛШ відзначено для високих і середніх доз статинів у порівнянні з їхніми меншими дозуваннями.

Показання до призначення антагоністів альдостерону (наявність навіть транзиторних ознак серцевої недостатності та транзиторного зниження ФВ ЛШ, а також цукровий діабет) мали 54 пацієнта, які перенесли ІМ.

Довгостроково одержували препарати цієї групи (селективний – еплеренон або неселективний – спіронолактон) у ході спостереження 43 (34,7%) з 124 чоловік. Підбор дозувань антагоністів альдостерону здійснювали під контролем рівнів калію сироватки; стартові дози для еплеренону становили 25 мг/добу, для спіронолактону – 12,5 мг/добу. При відсутності гіперкаліемії дози збільшували через місяць відповідно до 50 мг/добу і 25-37,5 мг/добу.

Серед 43 хворих, що довгостроково приймали антагоністи альдостерону, 20 (46,5%) одержували еплеренон і 23 (53,4%) – спіронолактон.

Еплеренон виявився статистично значущо кращим, ніж спіронолактон (див. рис. 5) незалежно від статті пацієнтів, у хворих старше 55 років, які перенесли ІМ передньої локалізації, з вихідною систолічною дисфункцією ЛШ, а також незалежно від наявності або відсутності артеріальної гіпертензії, дилатації ЛШ, виду і дозувань β-АБ, інгібіторів АПФ і статинів, що використовувалися (всі р<0,05).



Рис. 5. Результати мультиваріантного логістичного регресійного аналізу впливу різних видів антагоністів альдостерону на постінфарктне ремоделювання ЛШ (наведено 95% довірчі інтервали).

Для хворих у віці 55 років і менше, а також для тих, хто мав задній ІМ відзначено тенденцію до сприятливішого ефекту еплеренону в порівнянні з спіронолактоном, яка не досягла ступеня статистичної значущості (відповідно, р=0,056 і р=0,063). Подібного роду статистично незначуща тенденція відзначена також для осіб, що мали як менш високі, так і відносно більш високі рівні альдостерону плазми крові (тут варто враховувати, що оцінка рівнів альдостерону виконувалася не у всіх хворих, що одержували антагоністи альдостерону, що може вплинути на інтерпретацію отриманих даних).

Не було різниці в ступені позитивного впливу на постінфарктне ремоделювання ЛШ при використанні різних дозувань антагоністів альдостерону. Так, менші дози антагоністів альдостерону (еплеренон – 25 мг/добу, спіронолактон – 12,5 мг/добу) виявилися не гірше в порівнянні з їх більш високими дозами (еплеренон – 50 мг/добу, спіронолактон – 25-37,5 мг/добу) незалежно від статті хворих, їхнього віку, наявності або відсутності артеріальної гіпертензії, локалізації ІМ, наявності або відсутності систолічної дисфункції ЛШ і його дилатації на початку, виду та дозувань β-АБ, інгібіторів АПФ і статинів, що використовувалися (всі р>0,05).

Звертає на себе увага виявлений сприятливіший ефект більш високих доз антагоністів альдостерону на постінфарктне ремоделювання у хворих, які мали відносно більш високі рівні альдостерону в плазмі крові (OR = 1,28; CI 1, 03-1,70; p<0,05).

Таким чином, застосування більш високих дозувань β-АБ, інгібіторів АПФ і статинів у порівнянні з їх менш високими дозуваннями мало достовірно сприятливіший ефект на темп розвитку постінфарктного ремоделювання ЛШ; вплив антагоністів альдостерону на ремоделювання істотно не залежав від їхніх дозувань. Позитивні результати лікування на структуру і функцію ЛШ не залежали від виду β-АБ (з α-адреноблокуючою активністю або без неї) та інгібіторів АПФ (ліпофільні або гідрофільний). Більш сприятливий вплив на постінфарктне ремоделювання ЛШ серед антагоністів альдостерону мав селективний препарат еплеренон у порівнянні з неселективним спіронолактоном, а серед статинів – аторвастатин у порівнянні із симвастатином. Критеріями вибору оптимальних режимів профілактики і корекції порушень структури і функції ЛШ з'явилися: хронічне застосування статинів ще до розвитку ІМ; тривале використання в постінфарктних хворих більш високих дозувань β-АБ, інгібіторів АПФ і статинів; постійне застосування малих дозувань антагоністів альдостерону; вибір серед антагоністів альдостерону еплеренону, а серед статинів – аторвастатину.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації надано теоретичне узагальнення і досягнуте рішення наукового завдання – у хворих, які перенесли інфаркт міокарда з патологічним зубцем Q, з використанням комплексу інструментальних і лабораторних методів при проспективному спостереженні встановлено оптимальні підходи до профілактики і корекції порушень структури і функції лівого шлуночка.

1. У хворих, які перенесли інфаркт міокарда з патологічним зубцем Q, протягом 10-12 місяців спостереження розвиток значущої дилатації лівого шлуночка (із збільшенням індексу кінцево-систолічного об’єму лівого шлуночка на 10% і більше від вихідної величини цього показника) мало місце в 25,0% випадків; істотного зниження його систолічної функції (при зменшенні рівнів фракції вигнання лівого шлуночка на 5% і більше від її вихідного значення) – в 22,6% випадків; значущого порушення діастолічного наповнення (при зниженні відношення Е/А трансмітрального кровотоку на 10% і більше від його вихідного рівня) - в 36,3% випадків.
2. Рівні норадреналіну і альдостерону плазми крові у постінфарктних хворих були підвищеними; виявлено значущий їх зв'язок як з вихідними особливостями структури і функції лівого шлуночка, так і з характером його постінфарктного ремоделювання.
3. Факторами ризику розвитку значущого постінфарктного ремоделювання лівого шлуночка з'явилися: вік хворих більше 55 років; відсутність протягом 2 тижнів до розвитку інфаркту міокарду клінічних ознак стенокардії; відсутність прийому статинів до розвитку інфаркту міокарду; передня його локалізація; наявність II і III класів Killip; відсутність проведення тромболітичної терапії; наявність артеріальної гіпертензії; підвищені рівні норадреналіну і альдостерону в крові; наявність вихідної дилатації та систолічної дисфункції лівого шлуночка.
4. Застосування більш високих дозувань β-адренергічних блокаторів, інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту і статинів у порівнянні з їх менш високими дозуваннями мало сприятливіший ефект на темп розвитку постінфарктного ремоделювання лівого шлуночка; вплив антагоністів альдостерону на ремоделювання істотно не залежав від їх дозувань.
5. Позитивні результати лікування на структуру і функцію лівого шлуночка не залежали від виду β-адренергічного блокатора (з α-адреноблокуючою активністю або без неї) і інгібітору ангіотензин-перетворюючого ферменту (ліпофільні або гідрофільний). Більш сприятливо на постінфарктне ремоделювання лівого шлуночка серед антагоністів альдостерону впливав селективний препарат еплеренон у порівнянні з неселективним спіронолактоном, а серед статинів – аторвастатин у порівнянні з симвастатином.
6. Критеріями вибору оптимальних режимів профілактики і корекції порушень структури і функції лівого шлуночка з'явилися: хронічне застосування статинів ще до розвитку інфаркту міокарду; тривале використання в постінфарктних хворих більш високих дозувань β-адренергічних блокаторів, інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту і статинів; постійне застосування малих дозувань антагоністів альдостерону; вибір серед антагоністів альдостерону еплеренону, а серед статинів – аторвастатину.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

Рекомендується для використання в роботі кардіологічних і терапевтичних відділень, амбулаторних кардіологічних і терапевтичних служб з метою профілактики і корекції постінфарктного ремоделювання ЛШ:

– у хворих, які раніше не переносили ІМ – хронічне застосування статинів;

– у постінфарктних хворих:

- тривале використання (при переносимості) більш високих дозувань β-АБ (для карведілолу – 37,5-50 мг/добу, для метопролола тартрату – 100-150 мг/добу, для метопролола сукцинату – 150-200 мг/добу, для бісопрололу і небівололу – 7,5-10 мг/добу), інгібіторів АПФ (для лізіноприлу – 20-32,5 мг/добу, для періндоприлу – 6-8 мг/добу, для раміприлу 7,5-10 мг/добу, для фозіноприлу – 15-20 мг/добу) і статинів (для аторвастатину – 20 мг/добу, для симвастатину– 40 мг/добу) у порівнянні з їх менш високими дозуваннями;

- постійне застосування малих дозувань антагоністів альдостерону (для еплеренону – 25 мг/добу, для спіронолактону – 12,5 мг/добу);

- вибір серед β-АБ – препаратів як з α-адреноблокуючою активністю, так і без неї, а серед інгібіторів АПФ – як ліпофільних, так і гідрофільного;

- вибір серед антагоністів альдостерону – еплеренону, а серед статинів – аторвастатину.

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА темОЮ дисертацІЇ**

1. *Лукашенко Л.В.* Роль спиронолактона в замедлении постинфарктного ремоделирования левого желудочка // Вестн. неотл. восстановит. мед. – 2006. – Т.7, № 4. – С. 651-654.

2. *Лукашенко Л.В.* Особенности изменений структуры и функции левого желудочка у больных, перенесших инфаркт миокарда // Вестн. неотл. восстановит. мед. – 2007. – Т.8, № 4. – С.550-552.

3. *Применение* эгилока (метопролола) у постинфарктных больных: влияние на ремоделирование левого желудочка / А.И.Дядык, А.Э.Багрий, О.В.Самойлова, О.А.Приколота, Е.В.Щукина, Л.В.Лукашенко // Ліки України. – 2003. – №9 (74). – С.35-38 *(автором проведений відбір хворих для дослідження, оцінка клінічних і інструментальних показників, літературне оформлення статті).*

4. *Оценка* влияния спиронолактона на параметры постинфарктного ремоделирования левого желудочка / А.И.Дядык, А.Э.Багрий, О.А.Приколота, Л.В.Лукашенко, О.В.Самойлова, Ю.В.Пшеничная // Вісник невідкладної і відновної медицини. – 2004. –Т.5, №2. – С.247-249 *(автором проведений відбір хворих для дослідження, оцінка клінічних параметрів, оцінка та трактування даних лабораторного та інструментального дослідження, статистична обробка матеріалу).*

5. *Багрий А.Э., Лукашенко Л.В., Яковенко В.Г.* Селективный антагонист альдостерона Инспра (Эплеренона) в лечении больных, перенесших инфаркт миокарда // Медицина неотложных состояний. –2007. –№1 (8).– С.63-68 *(автором проведений відбір хворих для дослідження, оцінка клінічних, лабораторних та інструментальних показників, аналіз та узагальнення літературних даних, літературне оформлення статті).*

6. *Сердечная н*едостаточность у больных с ИБС: постинфарктное ремоделирование левого желудочка / А.И.Дядык, А.Э.Багрий, Л.Г.Смирнова, А.М.Левитан, О.А.Приколота, Л.В.Лукашенко // Хроническая сердечная недостаточность / Под ред. А.И.Дядыка, А.Э.Багрия. – Раздел 3. – Гл.19. – С.301-331 *(автором проаналізовано літературні данні, виконано літературне оформлення глави).*

7*. Постинфарктное* ремоделирование левого желудочка. Современные подходы к лечению пациентов, перенесших инфаркт миокарда / А.И.Дядык, А.Э.Багрий, О.А.Приколота, Л.В.Лукашенко // Метод. рекоменд. – Донецк, 2003. – 41 с. *(автором виконано аналіз літературних джерел, відбір хворих для дослідження, статистична обробка матеріалу).*

8. *Препараты,* влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, в превентировании и коррекции постинфарктного ремоделирования левого желудочка сердца миокарда / А.И.Дядык, А.Э.Багрий, О.А.Приколота, Л.В.Лукашенко // Метод. рекоменд. – Донецк, 2003. – 28 с. *(автором виконано аналіз літературних джерел, відбір хворих для дослідження, оцінка клінічних параметрів і проспективне спостереження за хворими).*

9. *Подходы* к лечению пациентов с острыми и хроническими формами ИБС / А.Э.Багрий, О.А.Приколота, Л.В.Лукашенко, В.Г.Яковенко // Матеріали науково-практичної конференції «Нові діагностичні та лікувальні підходи при системних захворюваннях сполучної тканини». – Донецьк, 2006.– С. 53-59. *(автором виконано аналіз літературних джерел, літературне оформлення тез).*

10. *Лукашенко Л.В.* Влияние спиронолактона на ремоделирования левого желудочка у больных, перенесших инфаркт миокарда // IV науково- практична конференція «Фундаментальні питання профілактики і лікування атеротромбозу». – Донецьк, 1-2 червня, 2006. – С.30.

11. *Место* препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, при сердечной недостаточности / А.Э.Багрий, О.А.Приколота, А.М.Левитан, Л.В.Лукашенко // Науково-практична конференція «Актуальні питання діагностики, лікування і профілактики серцево судинних захворювань». – Донецьк, 2004. –С.52-53 *(автором виконано відбір хворих для дослідження, оцінка клінічних параметрів, літературне оформлення тез).*

**АНОТАЦІЯ**

**Лукашенко Л.В. Профілактика і корекція порушень структури і функції лівого шлуночка у хворих, які перенесли інфаркт міокарда із зубцем Q. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського, Сімферополь, 2008.

Дисертацію присвячено проблемі поліпшення якості профілактики і корекції порушень структури і функції лівого шлуночка у хворих, які перенесли інфаркт міокарда із зубцем Q. У хворих, які перенесли інфаркт міокарда із зубцем Q, вперше встановлено, що застосування більш високих доз β-адреноблокаторів, інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту і статинів порівняно з їх меншими дозами більш сприятливо впливало на темп розвитку постінфарктного ремоделювання лівого шлуночка; вплив антагоністів альдостерону на ремоделювання суттєво не залежав від їх доз. Позитивний результат лікування на структуру і функцію лівого шлуночка не залежав від виду β-адреноблокаторів (з α-адреноблокуючою активністю або без неї) і інгібітору ангіотензин-перетворюючого ферменту (ліпофільні або гідрофільний). Більш сприятливий вплив на постінфарктне ремоделювання лівого шлуночка серед антагоністів альдостерону мали селективні препарати – еплеренон порівняно з неселективним спіронолактоном, а серед статинів – аторвастатин порівняно з симвастатином.

***Ключові слова:*** постінфарктне ремоделювання, профілактика, лікування.

**АННОТАЦИЯ**

**Лукашенко Л.В. Профилактика и коррекция нарушений структуры и функции левого желудочка у больных, перенесших инфаркт миокарда с зубцом Q. – Рукопись.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь, 2008.

Диссертация посвящена проблеме улучшения профилактики и коррекции нарушений структуры и функции левого желудочка у больных, перенесших инфаркт миокарда с зубцом Q.

Под проспективным наблюдением находились 124 больных, перенесших инфаркт миокарда с патологическим зубцом Q, сроки наблюдения за которыми составили в среднем 21,6±12,4 мес. Всем обследованным больным не менее чем двукратно, выполнялось эхокардиографическое исследование в сроки 7-10 дней и 10-12 месяцев после инфаркты миокарда. Особое внимание обращали на оценку динамических изменений структуры и функции левого желудочка в процессе наблюдения за больными. У 65 больных проводилось определение сывороточных уровней норадреналина и альдостерона.

У лиц, перенесших инфаркт миокарда, передний инфаркт миокарда был представлен в 69,3% случаев, задний – в 30,7%. Инфаркт миокарда был первым у 79,0% больных и повторным – у 21,0%. Класс I Killip имел место у 61,3%, II – у 28,2% и III – у 10,5%. Клинические проявления стенокардии в течение ближайших 2 недель до инфаркта миокарда имели место у 76,7% больных. Среди сопутствующих заболеваний артериальная гипертензия имела место у 58,1%, сахарный диабет 2 типа был у 29,8% больных. Клинические проявления сердечной недостаточности отмечались у 12,9%

До развития инфаркта миокарда 41,1% больных не принимали никаких препаратов, направленных на снижение сердечно-сосудистого риска. 54,8% в течение не менее чем двух ближайших месяцев до инфаркта миокарда принимали антитромботические препараты; лишь 15,2% – статины; 22,6% – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; 34,7% – β-адренергические блокаторы. Все 4 перечисленных группы препаратов принимали всего 10,5%; три из этих групп – еще 14,5% больных.

У больных, перенесших инфаркт миокарда с зубцом Q, в течение 10-12 месяцев наблюдения развитие значимой дилатации левого желудочка имело место в 25,0% случаев; существенного снижения его систолической функции – в 22,6% случаев; отчетливого нарушения диастолического наполнения – в 36,3% случаев. Уровни норадреналина и альдостерона плазмы крови у постинфарктных больных были повышенными; выявлена отчетливая их связь как с исходными особенностями структуры и функции левого желудочка, так и с характером его постинфарктного ремоделирования

Факторами риска развития выраженного постинфарктного ремоделирования левого желудочка явились: возраст больных более 55 лет; отсутствие в течение 2 недель до развития инфаркта миокарда клинических проявлений стенокардии; отсутствие приема статинов до развития инфаркта миокарда; передняя его локализация; наличие II и III классов Killip; отсутствие проведения тромболитической терапии; наличие артериальной гипертензии; повышенные уровни норадреналина и альдостерона в крови; наличие исходной дилатации и систолической дисфункции левого желудочка.

Применение более высоких дозировок β-адренергических блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и статинов в сравнении с их менее высокими дозировками оказывало отчетливо более значимый благоприятный эффект на темп развития постинфарктного ремоделирования левого желудочка; влияние антагонистов альдостерона на ремоделирование существенно не зависело от их дозировок.

Положительные результаты лечения на структуру и функцию левого желудочка не зависели от вида β-адренергического блокатора (с α-адреноблокирующей активностью или без нее) и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (липофильные или гидрофильный). Более значительное благоприятное влияние на постинфарктное ремоделирование левого желудочка среди антагонистов альдостерона оказывал селективный препарат эплеренон в сравнении с неселективным спиронолактоном, а среди статинов – аторвастатин в сравнении с симвастатином.

Критериями выбора оптимальных режимов профилактики и коррекции нарушений структуры и функции левого желудочка явились: хроническое применение статинов еще до развития инфаркта миокарда; длительное использование у постинфарктных больных более высоких дозировок β-адренергических блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и статинов; постоянное применение малых дозировок антагонистов альдостерона; выбор среди антагонистов альдостерона эплеренона, а среди статинов – аторвастатина.

***Ключевые слова:*** постинфарктное ремоделирование, профилактика, лечение.

**SUMMARY**

**Lukashenko L. V. Prophylaxis and correction of structural and functional damages of left ventricle of patients with Q-wave myocardial infarction. – The manuscript.**

Thesis for Candidate of Medical Sciences degree on speciality 14.01.11 – cardiology. – Crimean State Medical University named after S.I. Georgievsky, Simferopol, 2008.

Dissertation is dedicated to the problem of improvement of prophylaxis and correction quality of structural and functional damages of left ventricle of patients with Q-wave myocardial infarction. It was firstly established that use of higher doses of β-adrenoreceptor antagonists, inhibitors of angiotensin converting enzyme and statins influenced on the speed of left ventricle postinfarction remodeling development much better in comparison with use of their lesser doses. Influence of aldosterone antagonists on the remodeling mostly didn't depend from their doses. Positive result of treatment of structural and functional damages of left ventricle didn't depend from the kind of β-adrenoreceptor antagonist (with α-adrenergic blocking activity or without it) and kind of inhibitor of angiotensin converting enzyme (lipophilic or hydrophilic). Among aldosterone antagonists the most positive influence on the postinfarction remodeling development of left ventricle had selective drugs such as eplerenone comparing with non-selective spironolactone and among statins – atorvastatin comparing with simvastatin.

***Key words:*** post-infarct remodeling, management, treatment.

**перелік умовних скорочень**

АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент

АТ – артеріальний тиск

β-АБ – β-адренергічний блокатор

ІМ – інфаркт міокарда

ІХС – ішемічна хвороба серця

ЛШ – лівий шлуночок

ФВ – фракція вигнання

ЧСС – частота серцевих скорочень

Підписано до друку 15.01.2008 р. Формат 60х90/16.

Папір офсетний. Друк КШІЩ. Ум.др.л. 1,0.

Тираж 100 прим. Замовл. № 172.

Надруковано у «Документ центр»

83050, м. Донецьк, вул. Університетська, 34

тел.: 8 (062) 334-01-00; 334-11-00

## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>