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

**АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**

**НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР**

**«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ імені АКАДЕМІКА М.Д.СТРАЖЕСКА»**

**ОНИЩЕНКО ОЛЕНА ВОЛОДИМИРІВНА**

УДК: 616.12-008.46-036.12:615.22

**РЕМОДЕЛЮВАННЯ І ДИНАМІКА СИСТОЛІЧНОЇ ФУНКЦІЇ ЛІВИХ КАМЕР СЕРЦЯ ТА КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ХВОРИХ З КАРДІОМЕГАЛІЄЮ І ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ НА ФОНІ ДОВГОТРИВАЛОЇ СИНДРОМАЛЬНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ**

14.01.11 - Кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

**Київ - 2009**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному науковому центрі «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» АМН України, м. Київ

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук

**Рябенко Дмитро Васильович,**

Національний науковий центр

«Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» АМН України,

провідний науковий співробітник відділу

некоронарогенних захворювань серця та клінічної ревматології, м. Київ

**Офіційні опоненти:**

Доктор медичних наук, професор

**Воронков Леонід Георгійович,**

завідувач відділом серцевої недостатності

Національного наукового центру

«Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» АМН України, м. Київ

Доктор медичних наук, доцент

**Приходько Вікторія Юріївна,**

професор кафедри терапії і геріатрії

Національної медичної академії післядипломної освіти

імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

Захист відбудеться «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2009 р. о \_\_\_ годині на засіданні

спеціалізованої вченої ради Д.26.616.01 при Національному науковому центрі

«Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» АМН України за адресою:

03680 МСП, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного наукового центру

«Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» АМН України (03680 МСП, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5).

Автореферат розісланий «\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2009 р.

**Вчений секретар**

**спеціалізованої вченої ради С.І.Деяк**

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається одною з актуальних проблем сучасної кардіології ([Cleland J.G](http://www.expertmapper.com/cgi_bin/ef.cgi?pg=sb&X=x%7Chf&B=Cleland%20JG)., 2001; Воронков Л.Г., 2001). На межі ХХ та ХХІ століть поширеність ХСН серед дорослого населення планети складала приблизно 1-2% (серед осіб похилого віку 10%) (Tendera M., 2005) і на лікування таких хворих витрачалось 2-3% від загальних витрат на охорону здоров'я (Беленков Ю.Н., 2002).

За останні три десятиліття ХХ століття було досягнуто значних успіхів у розумінні патофізіологічних механізмів ХСН, що зумовило розробку сучасних рекомендацій з лікування пацієнтів з ХСН (ACC/AHA Guideline, 2005; Swedberg K., 2005; Воронков Л.Г., 2006, Мареев В.Ю., 2006, Vaganian A., 2008). Для лікування ХСН рекомендовані препарати, що блокують активність нейрогуморальних систем, ефективність та безпека яких не викликає сумнівів з позиції доказової медицини. При цьому однією з найбільш оптимальних комбінацій залишається призначення інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) та бета-адреноблокаторів (БАБ). Позитивний вплив цих препаратів на клінічний перебіг ХСН, прогноз та якість життя пацієнтів, на кількість госпіталізацій, на процеси ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) був доказаний у великій кількості багатоцентрових плацебо-контрольованих досліджень.

Проте, і дотепер існують певні проблеми із лікуванням хворих з систолічною ХСН. Незважаючи на сучасне лікування, прогноз таких пацієнтів все ще лишається несприятливим: п’ятирічна смертність при ХСН наприкінці ХХ століття становила 45-59% залежно від статі пацієнтів (Levy D., 2002; Mosterd A., 2007; Remme W.J., 2007). В усьому світі продовжує збільшуватись кількість госпіталізацій внаслідок загострення ХСН: протягом перших трьох місяців після виписки із стаціонару повторно госпіталізується 37% хворих з ХСН (Гуревич М.А., 2008). Ці невтішні дані обумовлені цілим рядом причин. По-перше, в клінічній практиці іАПФ та БАБ призначаються не всім пацієнтам. По-друге, ці препарати якщо і застосовуються, то у багатьох випадках в неадекватних дозах – менших за ті, що рекомендовані за даними багатоцентрових досліджень (Беленков Ю.Н., 2001, 2002; [Cleland J.G](http://www.expertmapper.com/cgi_bin/ef.cgi?pg=sb&X=x%7Chf&B=Cleland%20JG)., 2002; Агеев Ф.Т., 2004). По-третє, залишаються недостатньо вивченими алгоритми індивідуальної терапії у певних груп хворих з різною етіологією ХСН. До цього часу підходи до лікування хворих з систолічною ХСН все ще залишаються достатньо універсальними. Вважається, що в ході прогресування ХСН значення етіологічних особливостей поступово втрачає пріоритет і на перший план виходять загальні механізми серцевої недостатності. Однак існують докази того, що ефекти синдромального лікування можуть відрізнятися в залежності від етіології ХСН (Doughty R.N., 2000; Беленков Ю.Н., 2001; [Dargie H.J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Dargie%20HJ%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus)., 2001; [Colucci WS](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Colucci%20WS%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus)., 2004; Paraskevaidis I., 2007).

В зв’язку з цим, удосконалення лікування хворих з ХСН різного ґенезу є одним з пріоритетних завдань сучасної кардіології. Уточнення методології терапії ХСН може призвести до покращення лікування таких хворих, що, в свою чергу, може позитивно вплинути на прогноз та перебіг ХСН.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**. Дисертаційна робота виконана в ННЦ «Інститут кардіології ім. академіка М.Д.Стражеска» АМН України згідно плану науково-дослідної роботи відділу некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології і є частиною загальної теми відділу «Вивчити взаємозв’язок між порушеннями імунного стану, оксидативним стресом та структурно-метаболічними порушеннями в серцевому м’язі при дилатаційній кардіоміопатії та визначити патогенетичні передумови їх корекції» з 2007 по 2009 рр. (№ДР 0107U001433). Автор є співвиконавцем теми.

**Мета і задачі дослідження**. Удосконалити лікування пацієнтів з кардіомегалією та ХСН різного ґенезу на підставі вивчення особливостей ремоделювання та змін систолічної функції лівих камер серця, і клініко-функціонального стану хворих на фоні довготривалого синдромального лікування із застосуванням високих терапевтичних доз карведилолу.

**Задачі**:

1. Вивчити можливість досягнення та переносність високих терапевтичних доз карведилолу (100 мг/добу) та оптимальної дози еналаприлу (20 мг/добу) пацієнтами з кардіомегалією та ХСН різного ґенезу.
2. Дослідити виживання та функцію ризику смерті у хворих з кардіомегалією та ХСН, що отримували довготривале синдромальне лікування із застосуванням високих терапевтичних доз карведилолу.
3. Проаналізувати динаміку клініко-функціонального стану пацієнтів з ХСН в залежності від її ґенезу на фоні довготривалого синдромального лікування із застосуванням високих терапевтичних доз карведилолу.
4. Вивчити особливості процесів ремоделювання та динаміки систолічної функції лівих камер серця у хворих з кардіомегалією та ХСН різного ґенезу під впливом довготривалої синдромальної терапії із застосуванням високих терапевтичних доз карведилолу.

***Об’єкт дослідження:*** хронічна систолічна серцева недостатність коронарогенного та некоронарогенного ґенезу.

***Предмет дослідження:*** виживання та функція ризику смерті (ФРС) хворих, функціональний клас (ФК) пацієнтів, рівень систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) артеріального тиску (АТ), частота серцевих скорочень (ЧСС), тижнева доза фуросеміду, об’ємні, лінійні та індексовані ехокардіографічні (ЕхоКГ) показники, що характеризують порожнини та систолічну функцію лівих камер серця. Динаміка показників під впливом довготривалого синдромального лікування із застосуванням високих терапевтичних доз карведилолу та оптимальної дози еналаприлу.

*Методи дослідження*: загальне клінічне обстеження, електрокардіографія (ЕКГ), одно- та двомірна ехокардіографія (ЕхоКГ), лабораторні дослідження, статистична обробка результатів за допомогою пакету комп’ютерних програм Statistica 6.0 («StatSoft», США).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше обґрунтована можливість і безпечність довготривалого застосування високих терапевтичних доз карведилолу (100 мг/добу) разом з оптимальною дозою еналаприлу (20 мг/добу) у хворих з кардіомегалією та ХСН різного ґенезу. Показано, що довготривале лікування високими терапевтичними дозами карведилолу не викликає погіршення прогнозу у таких пацієнтів.

Встановлено, що застосована схема лікування призводить до стійкого покращення ФК пацієнтів з кардіомегалією та ХСН незалежно від їх ґенезу.

Вперше на основі детального вивчення та комплексного аналізу визначені особливості ремоделювання та змін систолічної функції лівих камер серця і клініко-функціональних параметрів хворих з кардіомегалією та ХСН різного ґенезу на фоні довготривалого синдромального лікування із застосуванням високих терапевтичних доз карведилолу.

Показано, що на фоні застосованої схеми синдромального лікування лише у хворих з клінічним діагнозом «хронічний дифузний міокардит» на відміну від пацієнтів з ДКМП та ХСН, що виникла внаслідок перенесеного інфаркту міокарду з наявністю патологічного зубця Q або з багатосудинним ураженням коронарних артерій за даними КВГ та МСКТ, відбувається значне зворотне ремоделювання порожнин лівих камер серця та збільшення скоротливої спроможності їх міокарду.

Доведено, що у частини хворих з кардіомегалією та клінічним діагнозом «хронічний дифузний міокардит» довготривале синдромальне лікування із застосуванням високих терапевтичних доз карведилолу та оптимальної дози еналаприлу призводить до нормалізації порожнин лівих камер серця та їх систолічної функції.

**Практичне значення отриманих результатів**. В ході дослідження отримані дані, що дозволять оптимізувати підходи до лікування ХСН, що буде сприяти покращенню перебігу захворювання та індивідуального прогнозу хворих з кардіомегалією та ХСН.

Результати проведеного дослідження дозволили уточнити схему титрування доз препаратів, яка дозволяє безпечно досягати високих терапевтичних доз карведилолу та оптимальної дози еналаприлу.

Науково обґрунтована та доведена доцільність використання довготривалої синдромальної терапії із застосуванням високих терапевтичних доз карведилолу у хворих з клінічним діагнозом «хронічний дифузний міокардит», що призводить до стійкого покращення ФК таких пацієнтів, значного зворотного ремоделювання порожнин лівих камер серця (у частини хворих до нормалізації) та збільшення їх скоротливої спроможності.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Результати дослідження впроваджені в практику роботи консультативної поліклініки та відділення некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології ННЦ «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» АМН України**,** відділення невідкладної кардіології та тромболізису Інституту невідкладної та відновлювальної хірургії ім. В.К. Гусака АМН України, що підтверджено актами впровадження.

**Особистий внесок здобувача**. Дисертаційна робота виконана особисто автором на базі ННЦ «Інститут кардіології ім. академіка М.Д.Стражеска» АМН України. Самостійно виконувався патентно-інформаційний пошук, опрацювання методик дослідження, підбір тематичних хворих, їх клінічне обстеження та лікування. Дисертантом здійснювалось проспективне спостереження хворих, а саме обстеження та лікування на етапах дослідження, контроль їх безпечності та ефективності. Створення бази даних на персональному комп’ютері, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів автор проводив самостійно. Мета, завдання дослідження, висновки та практичні рекомендації сформульовані дисертантом самостійно. Особисто написані всі розділи дисертаційної роботи та оформлені рисунки і таблиці, написані та підготовлені статті до друку. Автор брав активну участь у представленні результатів роботи в матеріалах конференцій та доповідях. Дисертантом не використані ідеї або розроблення, що належать співавторам публікацій. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора.

**Апробація результатів дисертації**. Матеріали дисертаційної роботи представлені у вигляді доповідей та друкованих робіт на Російському національному конгресі кардіологів (Москва, 2008), Другій Всеросійській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Некоронарогенные заболевания сердца: диагностика, лечение, профилактика» (Санкт-Петербург, 2008), IX Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2008), Міжнародному науковому симпозіумі «Современные профилактические и реабилитационные технологии в кардиологии» (Бориспіль, 2008), на наукових підсумковий сесіях ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска», присвячених пам’яті М.Д. Стражеска (Київ, 2008; 2009). Основні положення роботи заслухані на розширеному засіданні апробаційної ради ННЦ «Інститут кардіології ім. академіка М.Д.Стражеска» АМН України 5 листопада 2008 р.

**Публікації**. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць (6 статей у журналах, що рекомендовані ВАК України, та 5 тез доповідей, 2 з них в міжнародних збірниках).

**Структура та обсяг дисертації.** Матеріали дисертації викладені на 215 сторінках друкованого тексту. Дисертація ілюстрована 45 таблицями та 35 рисунками в тексті, та 4 таблицями в додатку, складається зі вступу, огляду літератури, опису клінічної характеристики хворих та методик дослідження, розділу результатів власних досліджень, аналізу і узагальненню результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, додатку і списку використаних джерел, що містить 224 літературних найменувань, з яких 42 – кирилицею, 182 – латиницею.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ**

**Клінічна характеристика хворих та методологія дослідження**. Робота базується на результатах обстеження 105 пацієнтів з кардіомегалією та систолічною ХСН ІІ А-Б стадії, які проходили лікування у відділенні некоронарогенних захворювань серця та клінічної ревматології Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» АМН України у 2004-2008 рр. Критеріями включення у дослідження були: наявність кардіомегалії (іКДО ЛШ>76 мл/м2) та ХСН, що були діагностовані не менше ніж за 4 місяці до початку|розпочала,зачала| дослідження; величина фракції викиду (ФВ) ЛШ| ≤ 45%, II-III ФК за NYHA.

У дослідження не включали пацієнтів з рестриктивними ураженнями серця, набутими та вродженими вадами серця, в тому числі з відносною мітральною регургітацією, що перевищувала ІІ стадію, ендокринними захворюваннями, в тому числі з цукровим діабетом та декомпенсованими порушеннями з боку щитовидної залози, з хронічними обструктивними захворюваннями легень та наявністю легеневого серця, з синдромом слабкості синусового вузла, хворих з наявністю брадикардії (ЧСС менше 60 за хвилину) та атріовентрикулярних (АВ) блокад ІІ-ІІІ ступенів, з неконтрольованою артеріальною гіпертензією (АГ) (САТ >180 мм рт.ст., ДАТ > 110 мм рт. ст.) або гіпотензією (САТ менше 85 мм рт.ст.), важким облітеруючим ендартеріїтом нижніх кінцівок, гострим інфарктом міокарду або нестабільною стенокардією, гострим порушенням мозкового кровообігу, що мало місце останні півроку, злоякісними новоутвореннями, алкогольною залежністю, жінок з вагітністю або лактацією, позитивними маркерами гострого ураження міокарду та активної вірусної інфекції у крові.

Всього в дослідження було включено 105 пацієнтів віком від 19 до 70 (в середньому 46,61±1,28) років: 96 (91,4%) з них – чоловіки та 9 (8,6%) – жінки. Середні початкові значення склали: ФВ ЛШ - 34,47±0,46 %, ФК пацієнтів - 2,64±0,05 умов.од., тривалість проявів ХСН - 24,99±3,47 місяців. У 70 (66,7%) хворих було діагностовано ІІ А, а у 35 (33,3%) - ІІ Б стадію ХСН. Стадію ХСН та ФК визначали згідно Рекомендацій Української Асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики серцевої недостатності у дорослих (2006).

Всі хворі були розподілені на групи залежно від етіології ХСН. Групу КОР склали 23 пацієнти з кардіомегалією та ХСН коронарогенного ґенезу: 21 чоловік (91,3%) та 2 жінки (8,7%), середній вік - 56,91±1,90 років, середній ФК - 2,57±0,11 умов.од.. 19 пацієнтів (82,6%) мали в анамнезі перенесений інфаркт міокарду з наявністю патологічного зубця Q, в 11 з них (47,8%) в анамнезі була присутня АГ, а ще 4 хворих мали багатосудинне ураження коронарних артерій за даними коронаровентрикулографії (КВГ) і/або мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) з внутрішньовенним контрастуванням коронарних судин. 10 пацієнтів (43,5%) мали ІІ ФК, а 13 (56,5 %) – ІІІ ФК. У 9 (39,1%) пацієнтів даної групи було діагностовано фібриляцію передсердь (ФП). Пацієнтів, яким в ході дослідження було проведене хірургічне лікування (в тому числі ендоваскулярне), із подальшого аналізу виключали.

Групу НЕКОР склали 82 пацієнти з кардіомегалією та ХСН некоронарогенного ґенезу: 75 чоловіків (91,5%) та 7 жінок (8,5%), середній вік - 43,72±1,39 роки, середній ФК - 2,67±0,05 умов.од.. У 31 (37,8%) пацієнта на момент включення в дослідження було діагностовано ІІ ФК, у 51 (62,2 %) - ІІІ ФК. Пацієнти з *групи НЕКОР* в свою чергу були розділені в залежності від діагнозу. 28 (34,1%) хворих на дилатаційну кардіоміопатію (ДКМП) (24 (85,7%) чоловіки, 4 (14,3%) - жінки) склали *групу ДКМП*. Середній вік пацієнтів - 41,82±2,22 рік, середній ФК - 2,71±0,09 умов.од. У 8 (28,6%) пацієнтів було діагностовано ІІ ФК, у 20 (71,4%) - ІІІ ФК. ФП в групі ДКМП мали 6 (21,4%) пацієнтів. Діагноз ДКМП встановлювали згідно рекомендацій ВООЗ, Європейського та Українського товариства кардіологів (2007).

54 пацієнти (51 (94,4%) чоловік і 3 (5,6%) жінки) з клінічним діагнозом «хронічний дифузний міокардит» (ХМ) склали *групу ХМ.* Середній вік пацієнтів - 44,70±1,69 роки, середній ФК - 2,65±0,07 умов.од.. У 19 (35,2%) пацієнтів був ІІ ФК, у 35 (64,8%) - ІІІ ФК. ФП в групі ХМ мали 26 (48,2%) пацієнтів. Клінічний діагноз ХМ встановлювали на підставі присутності в анамнезі у хворих фізікальних, інструментальних та лабораторних ознак ураження міокарда (кардіомегалії, ХСН тощо), що були пов’язані з перенесеною інфекцією згідно рекомендацій асоціації кардіологів України з класифікацій, стандартів діагностики та лікування серцево-судинних захворювань (2007). В нашому дослідженні діагнози ДКМП та ХМ обов’язково уточнювались ретроспективно за результатами проведеного лікування. Враховували індивідуальну динаміку абсолютних та індексованих показників, що характеризують порожнину ЛШ, та динаміку його ФВ. Беручи до уваги той факт, що при ДКМП консервативна терапія не призводить до нормалізації порожнини ЛШ та його ФВ, ми ретроспективно уточнили діагнози у 15 (18,3%) хворих з групи НЕКОР. У 7 з них діагноз ДКМП було замінено на ХМ. Контрольну групу (група ЗД) склали 18 практично здорових осіб віком від 40 до 51 (в середньому 44,78±0,91) років.

Дослідження складалося з декількох етапів: *скринінг* – відбір хворих, які відповідають критеріям включення в дослідження. На етапі скринінгу хворим оцінювали активність кардіоспецифічних ферментів (КФК-МВ, ЛДГ), рівень тропоніну Т або І, проводили вірусологічні дослідження (досліджували рівні специфічних імуноглобулінів класів G та M та полімеразну ланцюгову реакцію в крові). 36 хворим (34,3%) з ФП було проведено обстеження структури та функції щитовидної залози, а 35 хворим (33,3%) було проведено селективну багатопроекційну КВГ за методом M.Judkins (1967) і/або МСКТ з внутрішньовенним контрастуванням коронарних судин.

Пацієнтам, перед включенням в дослідження, проводили стабілізацію клінічного стану іАПФ, діуретиками, дігоксином (у частини хворих аміодароном), підбирали підтримуючу дозу варфарину. Перед початком І етапу всім хворим призначався еналаприл в добовій дозі 5-10 мг.

І етап – первинне обстеження хворих та попередній розподіл пацієнтів на групи в залежності від діагнозу. До терапії іАПФ та діуретиком всім пацієнтам призначали неселективний БАБ карведилол. Початкова доза препарату становила 3,125 або 6,25 мг х 2 р./день. Подальше титрування доз препаратів проводили за індивідуально підібраною схемою під контролем загального стану, рівня АТ та ЧСС, лабораторних та інструментальних показників. Швидкість збільшення дози карведилолу становила 6,25 (а в деяких випадках 3,125мг) на тиждень, а еналаприлу - 2,5 мг на тиждень. Титрування препаратів проводили до цільових або максимально переносних доз. На всіх етапах дослідження пріоритет у титруванні доз був наданий карведилолу.

ІІ етап – повторне обстеження хворих при досягненні добової дози карведилолу 50 мг та подальше титрування доз препаратів.

ІІІ етап – повторне обстеження хворих при досягненні добової дози карведилолу 100 мг (або максимально переносної).

IV етап – обстеження хворих не раніше ніж 5 місяців після досягнення попереднього етапу.

Вибір цільових доз був зумовлений тим, що згідно Рекомендацій Європейської (Swedberg K., 2005), Української (Воронков Л.Г., 2006) та Російської (Мареев В.Ю., 2006) асоціацій кардіологів для лікування дорослих хворих з ХСН рекомендована добова доза карведилолу становить 50 мг. В той же час, в Рекомендаціях Американської Асоціації серця (ACC/AHA Guideline, 2005), а з 2008 року і в рекомендаціях Європейської Асоціації кардіологів (Vaganian A., 2008), зазначено, що при лікуванні ХСН добова доза карведилолу може дорівнювати 100 мг.

На всіх етапах дослідження пацієнтам проводили оцінку клінічного стану, визначали ФК згідно класифікації NYHA, вимірювали масу тіла та зріст, рівень САТ, ДАТ та ЧСС, визначали тижневу дозу фуросеміду, проводили лабораторні аналізи крові, реєстрацію ЕКГ. Комплексну трансторакальну ЕхоКГ проводили на апараті ”SONOLINE Omnia Ultrasound Imaging System“ ("Siemens", Німеччина) фазованим датчиком Р4-2 із змінною частотою в одномірному (М) і двомірному (2D) режимах, та в режимі постійнохвильової і імпульснохвильової допплерографії. Для визначення кінцево-систолічного (КСО) та кінцево-діастолічного об’ємів (КДО) ЛШ та ЛП, та їх ФВ використовували метод суми дисків Сімпсона. Обчислювали індексовані показники об’ємів лівих камер серця як відношення їх абсолютних значень до площі поверхні тіла. В чотирьохкамерній проекції серця проводили ручне окреслення кінцево-діастолічного і кінцево-систолічного контурів ЛП та ЛШ, приймаючи апаратно обчислені дані відповідно за площу в діастолу (Sд) і систолу (Sс). В період систоли (с) і діастоли (д) в 2D-режимі вимірювали подовжні розміри ЛШ і ЛП відповідно їх довгим осям (L) і поперечні розміри відповідно їх коротким осям (Н). Ступінь змін значень показників ЛШ та ЛП визначали, виходячи з нормативів для дорослих пацієнтів, що наведені в рекомендаціях з кількісного визначення порожнин серця (Lang R.M., 2006; Рыбакова М.К., 2008).

Вивчення виживання та ФРС пацієнтів проводили за результатами проспективного спостереження хворих, які постійно приймали лікування іАПФ та БАБ. Базу даних було створено на ПК в системі Microsoft Access. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакету комп’ютерних програм Statistica 6.0 («StatSoft», США). Для визначення виду розподілу даних використовували тести Шапіро-Уїлкса і Колмогорова-Смирнова. Для опису вибіркового нормального розподілу кількісних ознак використовували середнє значення ознаки (М), стандартну похибку М (m), коефіцієнт достовірності (р). Відмінності вважали достовірними при р<0,05. Кореляційний аналіз залежно від нормальності розподілу проводили за допомогою методів Пірсона або Спірмена, а для оцінки зв’язку показників застосовували множинний регресійний аналіз. Для оцінки часу виживання використовували метод Каплан-Мейєра (Kaplan-Meier).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Виявлено, що добову дозу карведилола 50 мг вдалося досягти у 92,5% хворих (середня доза 51,14±1,07 мг/добу), а високої терапевтичної дози карведилолу 100 мг/добу - у 76,7% хворих із загальної групи ХСН (середня доза 92,57±2,45 мг/добу). Наприкінці дослідження добову дозу препарату 100 мг продовжували приймати 74,4% хворих (середня доза 92,32±3,18 мг/добу). Було виявлено, що найчастіше спробам підвищення доз карведилолу перешкоджало погіршення клінічного стану хворих, зниження артеріального тиску, тимчасова брадикардія. Частина хворих (13%) не змогла досягти цільових доз внаслідок інших (найчастіше фінансових) причин. Водночас цільових рекомендованих доз еналаприлу (20 мг/добу) вдалося досягти у 75,8% хворих із загальної групи ХСН. Середні дози еналаприлу в цій групі на ІІ, ІІІ та IV етапах дорівнювали 14,31±0,75 мг/добу, 15,77±0,67 мг/добу та 18,28±0,58 мг/добу відповідно.

Обчислення показали, що тривалість періоду титрування карведилолу| до добової дози 50 мг (II етап) склала в середньому 6,48±0,63 міс., до дози 100 мг/добу (III етап) - 12,08±0,99 міс., а тривалість лікування між ІІІ та IV етапами - в середньому 9,22±1,13 міс. Загальний термін терапії в середньому дорівнював 19,51±1,60 міс.

Висока терапевтична доза карведилолу 100 мг/добу та добова доза еналаприлу 20 мг добре переносились пацієнтами. Ми не виявили будь-яких серйозних алергічних проявів чи побічних ефектів з боку серцево-судинної (брадикардія, гіпотензія, ортостатичні реакції, синкопе, блокади), бронхолегеневої, центральної нервової, травної та інших систем. В ході спостереження лише у трьох пацієнтів було зменшено добову дозу карведилолу, при цьому у двох з них (обидва з ДКМП) внаслідок втручання місцевих лікарів.

Обчислення показали, що в загальній групі ХСН застосоване довготривале лікування призводить до зниження ЧСС, дози фуросеміду та покращенню ФК пацієнтів. Застосована терапія не призводила до зниження рівня АТ. Навпаки, було виявлено підвищення рівня САТ та ДАТ наприкінці дослідження (табл.1).

Таблиця 1

Значення клініко-функціональних показників у хворих загальної групи ХСН на етапах лікування

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Етапи | САТ,мм рт.ст. | ДАТ,|мм рт.ст. | ЧСС,|уд./хв. | Доза фуросеміду, мг/тиж | ФК, умов.од. |
| І | 114,57±1,57 | 76,14±1,18 | 153,75±12,18 | 153,75±12,18 | 2,64 ± 0,05 |
| ІІ | 118,42±2,40 | 77,80±1,37 | 133,42±18,52 | 133,42±18,52 | 1,60 ± 0,08\* |
| III | 117,38±1,34 | 74,48±1,34 | 127,37±29,63 | 127,37±29,63 | 1,22 ± 0,06\* |
| IV | 120,41±2,71\* | 79,97±1,93\* | 69,29±14,00\* | 69,29±14,00\* | 1,16 ± 0,07\* |

Примітка. \* - достовірні відмінності порівняно з I етапом (p<0,05).

Аналіз індивідуальних даних показав, що на І етапі ІІІ ФК було діагностовано у 60,95%, на ІІ етапі - лише у 7,8% (р=0,00001), а починаючи з ІІІ етапу - в жодного з обстежених пацієнтів. Крім того на І етапі стан жодного з пацієнтів не відповідав І ФК, втім внаслідок проведеного лікування на ІІ етапі частка хворих з І ФК становила 45,3%, на ІІІ етапі збільшилась до 76,9% (р=0,0007), а на IV етапі дорівнювала 81,3% (р=0,0011).

Одне з важливих питань будь-якого лікування ХСН - його вплив на прогноз хворих. Ми провели аналіз 5-річного виживання хворих із загальної групи ХСН. За час дослідження вмерло 9 пацієнтів (8,6%) (2 хворих з групи КОР, 4 - з групи ХМ, 3 - з групи ДКМП), всі протягом першого року спостереження. Результати аналізу за методом Каплан-Мейєра показали, що 5-річне виживання хворих із загальної групи ХСН склало 88%. Ці результати співпадають з даними інших авторів, які вивчали прогноз хворих з ХСН (Whorlow S.L., 2000; Рябенко Д.В., 2000, 2001; Mosterd A., 2001; Levy D., 2002; Воронков Л.Г., 2003), що дає підстави вважати, що запропонована нами схема лікування не впливає негативно на прогноз таких хворих.

Ми провели порівняльний аналіз початкових значень клінічних та об’ємно-функціональних параметрів лівих відділів серця у хворих з ХСН в залежності від ґенезу ХСН. Результати аналізу показали, що пацієнти в виділених групах КОР та НЕКОР не відрізнялись за значеннями більшості показників (ФК, рівень ДАТ, ЧСС, доза фуросеміду, індексовані значення КДО та КСО ЛП та ЛШ), за розподілом хворих з різними стадіями ХСН та за її тривалістю. Обчислення показали, що у 100% хворих з обох груп спостерігався важкий ступінь збільшення іКДО ЛШ (≥97 мл/м2), а 83% хворих - важкий ступінь зниження ФВ ЛШ (<30%). Середні значення іКДО ЛШ в групі НЕКОР та КОР становили 125,95±4,28 мл/м2 та 119,41±4,20 мл/м2., а ФВ ЛШ - 34,25±0,53% та 34,73±0,99% відповідно. Однак, було виявлено, що хворі з групи НЕКОР були молодшими (середній вік 43,72±1,39 років) ніж пацієнти з групи КОР (середній вік 56,91±1,90 років) і мали нижчий початковий рівень САТ (112,10±1,69 мм рт.ст. проти 122,92±3,40 мм рт.ст. в групі КОР).

Результати аналізу показали, що середні дози карведилолу та еналаприлу і співвідношення пацієнтів в групах КОР та НЕКОР, яким вдалося досягти цільових доз препаратів достовірно не відрізнялися на жодному з етапів дослідження (табл.2).

Таблиця 2

Середні дози карведилолу та еналаприлу, та співвідношення хворих в групах КОР та НЕКОР, які досягли цільових доз препаратів на етапах дослідження.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Групи | Етапи | Показники |
| Доза карведилолу мг/добу | Доза еналаприлу мг/добу | Частка хворих, що досягли цільової дози карведилолу, % | Частка хворих, що досягли цільової дози еналаприлу, % |
| НЕКОР (n=82) | ІІ | 51,26±1,19 | 13,82±0,66 | 91,67 | 31,48 |
| III | 92,33±2,62 | 15,41±0,72 | 77,50 | 46,51 |
| IV | 91,47±3,30 | 18,23±0,59 | 73,08 | 74,19 |
| КОР (n=23) | ІІ | 50,00±0,00 | 17,86±4,34 | 100,00 | 50,00 |
| III | 95,83±4,17 | 20,15±0,65 | 66,67 | 100,00 |
| IV | 93,75±6,25 | 20,00±0,00 | 75,00 | 100,00 |

Порівняльний аналіз показав, що під впливом застосованої синдромальної терапії в обох групах КОР і НЕКОР відбувалось значне покращення ФК пацієнтів, зниження потреби в діуретиках та уповільнення ЧСС. В жодній з груп не спостерігалося зниження рівня АТ. Більше того, у хворих групи НЕКОР застосована терапія призводила до достовірного підвищення рівня САТ на IV етапі (табл.3).

Таблиця 3

Динаміка клінічних показників в групах КОР та НЕКОР на етапах дослідження.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Групи | Етапи | Показники |
| ФК, умов.од. | Доза фуросеміду, мг/тиж | ЧСС, уд./хв. | САТ,мм рт.ст. |
| НЕКОР (n=82) | І | 2,67±0,05 | 158,06±1,64 | 80,29±1,64 | 112,10±1,69 |
| ІІ | 1,61±0,08\* | 131,14±19,60 | 71,09±1,84\* | 116,86±2,53 |
| III | 1,21±0,06\* | 111,76± 0,92 | 70,06±1,67\* | 116,36±2,00 |
| IV | 1,16±0,07\* | 71,54± 4,93\* | 67,90±2,07\* | 120,58±2,79\* |
| КОР (n=23) | І | 2,57±0,11 | 138,89± 7,43 | 75,00±3,51 | 122,92±3,40 |
| ІІ | 1,75±0,25\* | 160,00±61,10 | 66,25±3,94 | 129,38±6,71 |
| III | 1,40±0,24\* | 260,00± 0,00 | 72,40±7,35 | 127,00±9,95 |
| IV | 2,00±0,00\* | 80,45±20,21\* | 82,01±54,95 | 115,00±1,05 |

Примітка. \* - достовірність у порівнянні з І етапом (p<0,05).

Результати проведеного дослідження виявили, що застосована терапія різним чином впливає на процеси ремоделювання ЛП в досліджуваних групах. В групі КОР не було виявлено сприятливих змін. В даній групі всі досліджувані показники, що характеризують ЛП, не змінювались під впливом лікування і на всіх етапах дослідження були достовірно вищими ніж в групах НЕКОР та ЗД.

В групі НЕКОР спостерігалось достовірне зменшення значень iКДО ЛП з 54,26±2,46мл/м2 на початку дослідження до 41,42±3,14мл/м2 на ІІІ етапі та 39,12±3,02мл/м2 на IV етапі. На початку дослідження в цій групі важкий (≥40 мл/м2) та середній (34-39 мл/м2) ступені збільшення іКДО ЛП було виявлено у 89,4%, а нормальні значення даного показника – лише у 7,6% хворих. Втім, вже на III етапі дослідження частка хворих з важким ступенем збільшення іКДО ЛП становила лише 41,7% (р=0,00001), а нормальні значення іКДО ЛП було виявлено у 35,7% хворих.

Крім того під впливом терапії в групі НЕКОР значення Sд ЛП зменшилися з 30,32±0,91см2 на початку дослідження до 25,09±1,37см2 на IV етапі. На III етапі також спостерігалась виражена тенденція до збільшення ФВ ЛП (р=0,057), яка набула достовірності на IV етапі дослідження. На початку дослідження середні значення ФВ ЛП в групі НЕКОР дорівнювали 34,84±1,78%, а на ІІІ та IV етапах - 40,57±2,35% та 42,63±2,26% відповідно.

Аналіз результатів ЕхоКГ дослідження ЛШ в 2D-режимі показав, що проведене лікування призводить до більш сприятливих змін саме в групі НЕКОР: було виявлено достовірне зменшення об’ємів ЛШ та значне підвищення його ФВ (табл.4).

Таблиця 4

Середні значення індексованих показників об’ємів та ФВ ЛШ в контрольній групі ЗД та у хворих в групах КОР і НЕКОР на етапах дослідження

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Групи | Етапи | Показники |
| іКДО, мл/м2 | іКСО, мл/м2 | ФВ, % |
| НЕКОР (n=82) | І | 125,95±4,28 \* | 83,04±3,07 \* | 34,25±0,53\* |
| II | 112,97±4,31\* | 63,75±3,92\* | 43,85±1,67\* |
| III | 105,61±6,04\* | 54,35±4,22\* | 50,13±1,86\* |
| IV | 100,37±6,25\* | 52,38±5,61\* | 50,44±2,04\* |
| КОР (n=23) | І | 119,41±4,20 \* | 77,79±3,12 \* | 34,73±0,99\* |
| II | 107,40±9,06\* | 59,92±8,93\* | 45,85±4,04\* |
| III | 104,20±16,94\* | 51,34±13,93\* | 52,85±4,50\* |
| IV | 136,59±17,13\* | 82,56±16,42\* | 40,13±4,51\* |
| ЗД (n=18) | 66,75±1,54 | 23,82±1,28 | 64,54±1,29 |

Примітки:

1. \* - достовірність у порівнянні з контрольною групою ЗД (p<0,001);
2. - достовірність у порівнянні з групою НЕКОР (p<0,05);
3. - достовірність у порівнянні з аналогічними показниками на І етапі (p<0,01).

Виходячи з того, що в нашому дослідженні група НЕКОР не є однорідною, ми провели порівняльне дослідження ефектів застосованої схеми лікування усередині цієї групи. Аналіз проводили у хворих в групах ХМ та ДКМП. Перед проведенням розрахунків групи хворих були рандомізовані за значеннями іКДО ЛШ, площі ЛШ в діастолу (Sд) і ФВ ЛШ, що розраховувались з використанням методу дисків Сімпсона. Середні показники іКДО ЛШ в групі ДКМП становили 124,97±3,41мл/м2, а в групі ХМ - 119,41±4,20мл/м2 (р=0,07). Середні початкові значення Sд ЛШ в групі ДКМП становили 54,99±1,88см2, а в групі ХМ - 52,61±1,02см2. Середні значення ФВ ЛШ в групі ДКМП дорівнювали 33,06±1,09%, а в групі ХМ -34,550,66%. В обох групах у всіх пацієнтів визначався важкий (≥97 мл/м2) ступінь збільшення значень іКДО ЛШ і важкий (ФВ<30%) та середній (ФВ=30-44%) ступені зниження ФВ ЛШ. У більшості хворих як з групи ДКМП (77,3%), так і з групи ХМ (87%) визначалось зниження ФВ ЛШ середньої важкості (р=0,297).

Початкові характеристики хворих (співвідношення хворих за статтю, стадією ХСН та ФК) в обох групах достовірно не відрізнялись. Не було виявлено достовірних розбіжностей у віці пацієнтів, рівнях САТ і ДАТ, ЧСС і тижневій дозі фуросеміду. Достовірно відрізнялась лише тривалість ХСН: симптоми у хворих з групи ДКМП спостерігалися в середньому 42,27±6,23 міс., що в 3,4 рази перевищувало тривалість симптомів у пацієнтів з групи ХМ (12,45±4,46 міс.) (р=0,001).

Аналіз отриманих даних показав, що в обох групах практично вдалося досягти цільових для нашого дослідження доз препаратів (табл.5).

Таблиця 5

Середні дози карведилолу, еналаприлу та співвідношення хворих в групах ХМ та ДКМП, які досягли цільових доз препаратів на етапах дослідження.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Групи | Етапи | Показники |
| Доза карведилолу, мг/добу | Доза еналаприлу, мг/добу | Частка хворих, що досягли цільової дози карведилолу, % | Частка хворих, що досягли цільової дози еналаприлу, % |
| ХМ (n=54) | ІІ | 51,90±1,58 | 13,29±0,79 | 92,86 | 25,70 |
| III | 91,32±3,63 | 15,24±0,85 | 77,80 | 45,20 |
| IV | 93,57±2,60 | 18,41±0,69 | 70,60 | 77,30 |
| ДКМП (n=28) | ІІ | 50,35±1,92 | 14,31±1,18 | 94,45 | 38,80 |
| III | 90,36±5,55 | 14,31±1,32 | 78,58 | 35,70 |
| IV | 85,949,28 | 17,50±1,34 | 75,00 | 62,50 |

Було виявлено, що для досягнення цільових доз карведилолу в обох групах хворих були потрібні однакові проміжки часу. Для досягнення добової дози карведилолу 50 мг хворим з групи ДКМП було потрібно 6,90±1,18 міс., а в групі ХМ - 5,45±0,80 міс. (р=0,311). Для того, щоб досягти дози карведилолу 100 мг/добу, хворим з групи ДКМП знадобилося 12,63±2,51 міс., а пацієнтам з групи ХМ - 10,74±1,04 міс. (р=0,432). Тривалість періоду лікування після ІІІ етапу також достовірно не відрізнялась в обох групах хворих і становила в групі ДКМП 7,10±1,70 міс., а в групі ХМ - 8,84±1,25 міс. (р=0,527). Загальний термін лікування хворих в обох групах становив майже півтора роки.

Аналіз отриманих результатів показав, що в обох групах застосована схема лікування призводила до поступового достовірного зменшення ЧСС. Так в групах ДКМП і ХМ початкові середні значення ЧСС становили 82,96±3,16 та 79,38±1,97 уд./хв., на ІІ етапі - 74,72±3,10 та 68,95±7,35 уд./хв., на ІІІ етапі - 72,50 ± 2,53 та 69,15 ± 2,13 уд./хв., а на IV етапі - 64,25±3,13 та 69,36±2,66 уд./хв. відповідно. Також наприкінці дослідження в обох групах спостерігалось достовірне зниження тижневої дози фуросеміду із 170,00±25,64 до 70,00±20,82 мг в групі ДКМП та з 150,27±18,80 до 56,00±19,39 мг/тиж в групі ХМ. Застосована терапія майже не впливала на рівень САТ та ДАТ. Тільки в групі ХМ наприкінці дослідження було виявлено достовірне підвищення рівня САТ зі 112,31±2,08 до 122,18±2,40 мм рт.ст.

Було виявлено, що під впливом застосованої терапії в обох групах вже на II етапі значно покращується ФК хворих. Поліпшення ФК пацієнтів тривало до кінця дослідження. Проте, на IV етапі ФК хворих з групи ХМ був достовірно (р=0,018) кращим, ніж у пацієнтів з групи ДКМП (табл.6). Аналіз співвідношення хворих з різними ФК в досліджуваних групах також підтвердив більш виражений ефект лікування в групі ХМ. Так в групі ДКМП I ФК на III етапі було діагностовано у 75%, а на IV – у 62,5% хворих. В групі ХМ на III етапі I ФК відповідав стан 82,4%, а на IV етапі – 95,5% хворих.

Таблиця 6

Динаміка ФК та ЕхоКГ показників в групах ДКМП та ХМ на етапах лікування.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Групи | Етапи | Показники |
| ФК, умов.од. | іКДО, мл/м2 | іКСО, мл/м2 | ФВ, % |
| ДКМП (n=28) | І | 2,71±0,09 | 124,97±3,41 | 83,48±2,28 | 33,06±1,09 |
| II | 1,67±0,16 | 125,79±6,23 | 78,35±5,20 | 37,94±2,25 |
| III | 1,25±0,13 | 126,52±7,43 | 75,31±5,94 | 40,79±2,33 |
| IV | 1,38±0,18 | 133,34±13,80 | 83,84±11,89 | 38,52±2,58 |
| ХМ (n=54) | І | 2,65±0,07 | 119,41±4,20 | 76,52±1,98 | 34,55±0,66 |
| II | 1,54±0,09 | 104,54±4,53 | 53,01±3,67 | 47,64±2,01 |
| III | 1,18±0,07 | 90,22±5,11 | 41,43±3,55 | 55,13±1,96 |
| IV | 1,05±0,05 | 84,92±3,19 | 37,90±2,31 | 55,35±1,65 |

Примітки:

1. - достовірність у порівнянні з групою ДКМП (p<0,05);
2. - достовірність у порівнянні з аналогічними показниками на І етапі (p<0,05).

Ми проаналізували динаміку об’ємно-функціональних показників ЛШ, отриманих за допомогою методу дисків Сімпсона (табл.6). В групі ДКМП ми не виявили значного зворотного ремоделювання порожнини ЛШ. В цій групі спостерігалось лише достовірне підвищення ФВ ЛШ вже з ІІ етапу.

В групі ХМ сприятлива динаміка була більш вираженою. В цій групі починаючи вже з II-го етапу спостерігалось достовірне зменшення значень іКДО та іКСО ЛШ, що супроводжувалось достовірним підвищенням його ФВ (табл.6). Значення всіх вище перерахованих показників в групі ХМ вже з ІІ-го етапу достовірно відрізнялись від аналогічних значень в групі ДКМП.

Аналіз отриманих результатів показав відмінності співвідношення хворих з різними ступенями порушень іКДО ЛШ в групах хворих на етапах дослідження. Так в групі ДКМП співвідношення хворих з різними ступенями порушення значень іКДО ЛШ практично не змінювалось на етапах лікування: впродовж всього дослідження у переважної більшості хворих з ДКМП зберігався важкий ступінь його збільшення (≥97 мл/м2), в той час як у частини хворих з групи ХМ вже з II етапу було виявлено нормалізацію значень іКДО ЛШ (35-75 мл/м2) і надалі частка таких хворих збільшувалась (рис.1).

 Аналогічні зміни було виявлено з боку значень ФВ ЛШ. Лише у незначної частини пацієнтів з ДКМП значення ФВ ЛШ на етапах лікування відповідали помірному ступеню порушень (ФВ=45-54%). В той же час в групі ХМ, починаючи з ІІІ етапу у більшої половини хворих спостерігалась нормалізація ФВ ЛШ (рис.2).

Ми провели аналіз динаміки деяких ЕхоКГ показників під впливом терапії. Обчислювали ступінь їх змін (%) порівняно з початковими даними. Результати аналізу значень дельт (%) знов підтвердили, що сприятливі зміни відбуваються саме в групі ХМ (табл.7). Значення % іКДО ЛШ, іКСО ЛШ та ФВ ЛШ в групі ХМ на різних етапах в декілька (від 2 до 6) разів перевищували подібні значення в групі ДКМП.

Рис. 1. Співвідношення хворих з різними ступенями збільшення значень іКДО ЛШ в групах ДКМП та ХМ на етапах дослідження.

Рис. 2. Співвідношення хворих з різними ступенями порушень значень ФВ ЛШ в групах ДКМП та ХМ на етапах дослідження.

Таблиця 7

Різниця значень (%) ЕхоКГ показників ЛШ в групах ДКМП та ХМ на різних етапах дослідження

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | Етапи | Групи | р(різниця між групами) |
| ДКМП (n=28) | ХМ (n=54) |
|  іКДОЛШ, % | I-II | 3,60 ± 5,67 | -9,53 ± 3,23 | 0,040 |
| I-ІІІ | 2,98 ± 2,56 | -20,68 ± 2,78 | 0,000003 |
| I-IV | 9,29 ± 7,32 | -20,26 ± 4,59 | 0,002 |
|  іКСОЛШ, % | I-II | -4,86 ± 5,10 | -29,41 ± 4,51 | 0,001 |
| I-ІІІ | -8,33 ± 4,12 | -44,09 ± 3,36 | 0,000001 |
| I-IV | 12,03 ± 4,53  | -42,65 ± 5,02 | 0,0006 |
|  ФВЛШ, % | I-II | 2,72 ± 3,08 | 12,89 ± 2,10 | 0,008 |
| I-ІІІ | 7,50 ± 1,79 | 20,26 ± 1,95 | 0,0002 |
| I-IV | 5,16 ± 3,16 | 21,49 ± 1,75 | 0,00005 |

Нами було проведено порівняльне вивчення параметрів, що характеризують функцію ЛП. Виявлено, що під впливом лікування із застосуванням високих терапевтичних доз карведилолу та оптимальної дози еналаприлу в групі ДКМП показники ЛП змінюються значно менше, ніж в групі ХМ.

Так в групі ДКМП відбувалось достовірне підвищення ФВ ЛП з 32,03±2,61% до 41,07±3,58% на III етапі і до 41,70±4,10% на IV етапі дослідження. В той же час ми не спостерігали достовірних змін середніх значень об’ємів, площ та індексованих значень КДО і КСО ЛП в даній групі. Однак, обчислення щодо ступеня збільшення індексованого показника КДО ЛП показали дещо іншу тенденцію. На початку дослідження в групі ДКМП важкий ступінь (>40 мл/м2) збільшення значень іКДО ЛП спостерігався у переважної більшості хворих (91,7%). На ІІ етапі частка таких хворих становила 73,7%. При цьому на II етапі в групі ДКМП у 5,3% пацієнтів було виявлено помірний ступінь (29-33 мл/м2) збільшення іКДО ЛП. На ІІІ етапі частка пацієнтів з помірним ступенем збільшення іКДО ЛП становила вже 23,1%. Більше того, на ІІІ етапі у 7,7% хворих визначались нормальні значення іКДО ЛП. Проте, ці сприятливі зміни не збереглися до кінця дослідження. На IV етапі помірне збільшення іКДО ЛП було зафіксовано у 12,5%, а нормальних значень даного показника не було виявлено в жодного хворого групи ДКМП.

Аналогічна тенденція була отримана при обчисленні співвідношення хворих на ДКМП з різними ступенями збільшення площі ЛП в діастолу на етапах дослідження. Важкий (≥40 см2) та середній (30-40 см2) ступені збільшення Sд ЛП на І етапі були виявлені у 65,4%, на ІІ – у 52,6%, а на ІІІ - у 53,8% хворих даної групи. Позитивна динаміка спостерігалась лише наприкінці дослідження: на IV етапі важкий та середній ступені збільшення Sд ЛП визначались вже у 37,5% хворих даної групи.

В той же час в групі ХМ під впливом лікування спостерігалось достовірне зменшення iКДО ЛП з 51,81±3,43 мл/м2 до 34,72±2,62мл/м2 та 34,73±3,03 мл/м2 на ІІІ і IV етапах. При цьому було також виявлено виражену тенденцію (р=0,057) до зменшення iКСО ЛП на II і III етапах, яка набула достовірності на IV етапі дослідження. Значення іКСО ЛП на початку дослідження становили 33,38±2,53 мл/м2, а після його закінчення - 20,15±2,34 мл/м2. В цій групі також було виявлено достовірне зменшення Sд ЛП на II – IV етапах та Sс ЛП – на III і IV етапах. На початку дослідження значення Sд ЛП та Sс ЛП становили 29,15±1,17 см2 та 21,98±1,07 см2, на ІІІ етапі - 23,58±1,30 та 16,73±1,32 см2, а на IV етапі - 23,58±1,38 та 16,77±1,23 см2 відповідно. У цих хворих також спостерігалась виражена тенденція (р=0,07) до зменшення іСФ ЛП в діастолу з 0,72±0,02 умов.од. до 0,68±0,01 умов.од. і достовірне зменшення іСФ ЛП в систолу з 0,69±0,02 умов.од. до 0,61±0,02 умов.од. на IV етапі дослідження.

В групі ХМ частка хворих з важким та середнім ступенями збільшення Sд ЛП на початку дослідження становила 37,5%, на ІІ етапі – 44,1%, а на ІІІ етапі –лише 13,1% і була значно нижчою, ніж на початку (р=0,035). При цьому, наприкінці дослідження в жодного хворого з групи ХМ не було виявлено важкого ступеню збільшення Sд ЛП, а збільшення середнього ступеню визначалось лише у 14,3% хворих. На ІІ та ІІІ етапах нормальні значення Sд ЛП було виявлено у 11,8% та 26,1% хворих, а наприкінці дослідження - у 33,3% пацієнтів з групи ХМ. Крім того, в цій групі частка хворих з нормальними значеннями іКДО ЛП вже на III-му етапі становила 39,1% і була значно вищою, ніж на початку дослідження (11,9%) (р=0,014). На IV етапі таких хворих вже було 45% (p=0,005).

Проте, необхідно відзначити, що сприятлива динаміка порожнин серця спостерігалась не у всіх хворих з групи ХМ. Виходячи з цього ми провели порівняльний аналіз клінічних та ЕхоКГ показників у хворих в залежності від кінцевих значень іКДО ЛШ. В І підгрупу було включено хворих, у яких, незважаючи на проведене лікування, наприкінці дослідження значення іКДО ЛШ відповідали збільшенню важкого (97мл/м2) або середнього (87-96 мл/м2) ступеню важкості, - так звані «poor responders». В II підгрупу увійшли пацієнти, у котрих після проведеного лікування значення іКДО ЛШ відповідали нормі (35-75 мл/м2) або лише помірному ступеню збільшення (76-86 мл/м2) - «well responders».

Аналіз проведених обчислень підтвердив відмінності процесів ремоделювання в виділених підгрупах. Достовірні розбіжності % були виявлені з боку значень іКДО та іКСО ЛШ між початком дослідження та ІІІ і IV етапами (табл.8).

Ми провели аналіз початкових даних в обох підгрупах хворих: у переважної більшості пацієнтів в обох підгрупах було діагностовано IIА стадію ХСН. В І підгрупі частка таких пацієнтів становила 77,8%, а в підгрупі ІІ - 80%. Співвідношення пацієнтів із II та III ФК в обох підгрупах на початку дослідження також достовірно не відрізнялося: ІІІ ФК було діагностовано у 44,4% хворих з І підгрупи та у 53,3% пацієнтів ІІ підгрупи.

Аналіз також показав, що вік, середній ФК, тижнева доза фуросеміду в обох підгрупах достовірно не відрізнялися. Однак, було виявлено, що у хворих з І підгрупи початковий рівень САТ (106,79±2,99 мм рт.ст) був достовірно нижчий ніж у пацієнтів з підгрупи ІІ (125,00±5,40 мм рт.ст).

Таблиця 8

Різниця значень (%) ЕхоКГ показників ЛШ в підгрупах І та ІІ на етапах дослідження

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | Етапи | Підгрупи | р(різниця між підгрупами) |
| І | ІІ |
|  іКДОЛШ, % | I-II | -8,19 ± 6,81 | -13,14 ± 4,61 | 0,542 (НД) |
| I-ІІІ | -11,22 ± 4,02 | -26,99 ± 1,83 | 0,001 |
| I-IV | -7,22 ± 4,36 | -29,58 ± 4,74 | 0,008 |
|  іКСОЛШ, % | I-II | -29,66 ± 7,60 | -34,70 ± 4,78 | 0,563(НД) |
| I-ІІІ | -35,36 ± 6,21 | -49,91 ± 2,51 | 0,027 |
| I-IV | -28,54 ± 5,60 | -52,72 ± 4,63 | 0,009 |
|  ФВЛШ, % | I-II | 9,56 ± 6,01 | 14,94 ± 2,48 | 0,339 (НД) |
| I-ІІІ | 18,05 ± 3,74 | 21,52 ± 2,23 | 0,403 (НД) |
| I-IV | 20,32 ± 3,82 | 22,21 ± 1,71 | 0,613 (НД) |

Крім того у пацієнтів з І підгрупи ХСН було діагностовано значно раніше ніж у хворих з підгрупи ІІ. В І підгрупі тривалість ХСН становила 15,41±6,70 міс. і була майже втричі більша ніж у ІІ підгрупі (5,54±1,48 міс.). Дози препаратів, що були досягнуті на етапах дослідження, достовірно не відрізнялися в обох підгрупах (табл.9).

Таблиця 9

Дози препаратів|, досягнуті на етапах лікування в підгрупах хворих з ХМ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | Етапи | Підгрупи | р (достовірність різниці між підгрупами) |
| I | II |
| Карведилол, мг/добу | II | 52,60 ± 2,60 | 53,52 ± 3,09 | 0,833 (НД) |
| III | 96,43 ± 3,57 | 94,79 ± 3,53 | 0,753 (НД) |
| IV | 87,50  7,22 | 91,52 ± 4,35 | 0,622 (НД) |
| Еналаприл, мг/добу | II | 14,38 ± 1,75 | 11,88 ± 1,35 | 0,267 (НД) |
| III | 15,56 ± 1,76 | 15,19 ± 1,40 | 0,872 (НД) |
| IV | 20,00 ± 0,00 | 18,00 ± 1,11 | 0,189 (НД) |

Також було виявлено, що для досягнення цільових доз карведилолу та еналаприлу в обох підгрупах були потрібні практично однакові часові інтервали і загальна тривалість лікування достовірно не відрізнялась (табл. 10).

Таблиця 10

Часові інтервали (міс.) від початку дослідження, за які були досягнуті цільові дози препаратів, та тривалість дослідження в підгрупах ХМ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Етапи | Підгрупи | р(достовірність різниці між підгрупами) |
| I | II |
| II | 5,13 ± 1,17 | 6,92 ± 1,78 | 0,477 (НД) |
| III | 10,30 ± 1,90 | 11,48 ± 1,86 | 0,685 (НД) |
| IV | 18,99  2,17 | 21,89 ± 3,80 | 0,588 (НД) |

Ми провели вивчення ступеня зв’язку між змінною «динаміка іКДО ЛШ» наприкінці лікування та значеннями клініко-функціональних та ЕхоКГ показників на етапах лікування. До множинного регресійного аналізу увійшли загалом 57 показників. Було побудовано значущу регресію.

Перевірка на істотність довела наявність невипадкової залежності, а також дуже високий рівень адекватності побудованої регресійної моделі (фактичний F- критерій Фішера F(3,1) = 81835) (р<0,0026). Виявлено, що тісний зв'язок (R=0,999) існує між ознакою «динаміка іКДО ЛШ» та 3 факторними ознаками: іКДОІІ ЛШ, КДОмс ЛШ I-ІІІ (%), КСОмс ЛШ I-ІІ (%). Найбільший вплив на показник «динаміка іКДО ЛШ» має іКДОЛШ на ІІ етапі дослідження ( = -2,044), ступінь (в %) змін КДОмс ЛШ між І та ІІІ етапами (=1,258) та ступінь (в %) змін КСОмс ЛШ між І та ІІ етапами (=0,127).

**ВИСНОВКИ**

В дисертації наведене нове вирішення актуальної задачі кардіології – удосконалення лікування систолічної ХСН на підставі порівняльного вивчення динаміки клініко-функціональних та ехокардіографічних показників у хворих з кардіомегалією та ХСН різного ґенезу на фоні довготривалої синдромальної фармакотерапії із застосуванням високих терапевтичних доз карведилолу.

1. За рахунок повільного титрування (в середньому 12,08±0,99 міс.) високих терапевтичних доз (100 мг/добу) карведилолу (середня доза 92,57±2,45 мг/добу) та оптимальної (20 мг/добу) дози еналаприлу (середня доза 18,28±0,58 мг/добу) вдається досягти у 76,7% та 75,8% пацієнтів з кардіомегалією та ХСН різного ґенезу відповідно. Застосоване довготривале лікування добре переноситься пацієнтами і не викликає у них серйозних побічних ефектів (гіпотензії, брадикардії, серйозних порушень провідності, бронхообструкції).
2. П’ятирічне виживання (за методом Каплан-Мейєра) хворих з ХСН, що отримували довготривале синдромальне лікування із застосуванням високих терапевтичних доз карведилолу та оптимальної дози еналаприлу, становить 88%. Значення функції ризику смерті таких хворих найменші на другий рік лікування, але в подальшому збільшуються і наприкінці дослідження перевищують початкові більше ніж в чотири рази.
3. Застосована схема довготривалого лікування (загальний термін терапії 19,51±1,60 міс.) із використанням високих терапевтичних доз карведилолу (100 мг/добу) та оптимальної дози еналаприлу (20 мг/добу) призводить|призводить,наводить| до зниження тижневої дози фуросеміду з 153,75±12,18 мг до 69,29±14,00 мг (р<0,05) та покращення ФК пацієнтів з ХСН незалежно від етіології синдрому. До початку застосованої терапії функціональний стан 60,95% пацієнтів відповідав ІІІ ФК, а 39,05% - ІІ ФК (в середньому по групі 2,64±0,05 умов.од.), а на наприкінці дослідження у 81,25% хворих було діагностовано І ФК (в середньому по групі 1,16±0,07 умов.од.).
4. Запропонована схема лікування не призводить до достовірних змін порожнин лівих камер серця та динаміки їх ФВ у хворих з кардіомегалією та ХСН, що обумовлені перенесеним в анамнезі інфарктом міокарду з наявністю патологічного зубця Q, або багатосудинним ураженням коронарних артерій. У хворих на ДКМП застосоване лікування сприяє покращенню систолічної функції лівих камер серця (достовірному підвищенню ФВ ЛШ (з 33,1±1,1% до 38,5±2,6%) та ФВ ЛП (з 32,0±2,6 до 41,7±4,1%)), але не призводить до зменшення їх порожнин.
5. У хворих з кардіомегалією та клінічним діагнозом «хронічний дифузний міокардит» застосована терапія із використанням високих терапевтичних доз карведилолу та оптимальної дози еналаприлу сприяє зменшенню значень іКДО ЛШ на 20,3%, іКСО ЛШ - на 42,7%, та підвищенню ФВ ЛШ на 21,5%. У 30% таких хворих застосоване лікування призводить до нормалізації індексованих значень КДО ЛШ, у 52,4% - ФВ ЛШ, а у 45% - значень іКДО ЛП.
6. Пацієнти з клінічним діагнозом «хронічний дифузний міокардит», у яких вдалося досягти нормалізації порожнини ЛШ, характеризуються меншою тривалістю симптомів ХСН (5,54±1,48 міс), вищім початковим рівнем САТ (125,00 ± 5,40 мм рт.ст.), і предикторами такої нормалізації за даними множинного ступеневого регресійного аналізу є значення іКДОЛШ на ІІ етапі дослідження ( = -2,044), ступінь змін (в %) КДОмс ЛШ між І та ІІІ етапами ( =1,258) та ступінь змін (в %) КСОмс ЛШ між І та ІІ етапами (=0,127) на фоні застосованої синдромальної терапії.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Досягнення зворотного ремоделювання лівих відділів серця (зменшення порожнин ЛШ та ЛП, а у частини хворих - їх нормалізації) та вираженого збільшення їх систолічної функції на фоні значного та стійкого покращення функціонального стану пацієнтів обґрунтовує доцільність використання високих терапевтичних доз карведилолу (100 мг/добу) та оптимальної дози еналаприлу (20 мг/добу) при довготривалому синдромальному лікуванні хворих з кардіомегалією та клінічним діагнозом «хронічний дифузний міокардит».
2. Для безпечного досягнення цільової дози карведилолу 100 мг/добу лікування слід починати з мінімальних доз (3,125 або 6,25мг), які у подальшому необхідно поступово збільшувати, за умови стабільного гемодинамічного стану, на 3,125 або 6,25 мг на тиждень під контролем клінічного стану, рівня АТ і ЧСС, ЕКГ до цільових або максимально переносних.
3. Відсутність значної позитивної динаміки з боку порожнин лівих відділів серця та їх систолічної функції вказує на недоцільність спроб підвищення добової дози карведилолу до 100 мг у хворих з кардіомегалією та ХСН, що виникли внаслідок перенесеного інфаркту міокарду з наявністю патологічного зубця Q або багатосудинного ураження коронарних артерій за даними КВГ та МСКТ.

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Коваленко В.М. Вивчення виживаності та функції ризику смерті у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю різного ґенезу: результати 5-річного проспективного дослідження /В.М. Коваленко, О.В. Онищенко, Д.В. Рябенко //Український медичний часопис.-2008.-№4(66).-С.32-36. *(Автором проведено клінічне обстеження та лікування хворих, створено електронну базу даних, статистичну обробку матеріалу, підготовлено матеріал до друку).*
2. Коваленко В.Н. Эффекты длительного синдромального лечения ХСН у больных с ДКМП и хроническим миокардитом: сравнительное исследование /В.Н. Коваленко, Е.В.Онищенко, Е.С.Рей, Д.В. Рябенко //Український ревматологічний журнал.-2008.-№2 (32).-С.65-69. *(Особисто автором проведено обстеження і лікування більшості хворих, статистичну обробку матеріалу, формулювання висновків роботи та підготовку матеріалу до друку).*
3. Коваленко В.М. Зворотне ремоделювання лівого шлуночка у хворих з хронічним дифузним міокардитом під впливом довготривалого синдромального лікування хронічної серцевої недостатності /В.М.Коваленко, О.В.Онищенко, Є.С.Рей, Д.В.Рябенко //Український ревматологічний журнал.-2008.-№3 (33).-С.52-57. *(Автор брав участь у обстеженні та лікуванні хворих, підготовив матеріал до друку).*
4. Коваленко В.М. Динаміка клініко-гемодинамічних параметрів у хворих з кардіомегалією і ХСН некоронарогенного ґенезу внаслідок тривалого лікування еналаприлом і карведилолом /В.М. Коваленко, О.В. Онищенко, Н.О. Солобюкова, Є.С.Рей, Д.В. Рябенко //Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика.–2008.-Книга 2.-С.511-518. *(Автор брав участь у лікуванні хворих, провів розподіл на групи, статистичну обробку матеріалу, підготовив матеріал до друку).*
5. Рябенко Д.В. Клінічна ефективність та безпечність тривалого лікування високими дозами карведилолу, еналаприлом і триметазидином у хворих із систолічною хронічною серцевою недостатністю /Д.В.Рябенко, О.В.Онищенко, Є.С.Рей, Н.О.Солобюкова //Український кардіологічний журнал.-2008.-№5-С.78-82. *(Автором самостійно проведено клінічне обстеження груп та лікування хворих, створено електронну базу даних, статистичну обробку матеріалу, підготовлено статтю до друку).*
6. Коваленко В.М. Безпека та особливості ефектів довготривалого лікування високими дозами карведилолу та еналаприлом у пацієнтів з ХСН різного ґенезу /В.М. Коваленко, Д.В. Рябенко, О.В. Онищенко, Є.С.Рей, Н.О. Солобюкова //Український медичний часопис.-2008.-№5(67).-С.108-113. *(Дисертантом проведено обстеження і лікування хворих, статистичну обробку матеріалу, сформульовано висновки роботи, підготовлено матеріал до друку).*
7. Рябенко Д.В. Результаты длительной терапии эналаприлом и карведилолом у больных с кардиомегалией некоронарогенного генеза /Д.В. Рябенко, Е.В.Онищенко, Е.С.Рей, Н.А. Солобюкова, В.Н. Коваленко //Российский национальный конгресс кардиологов «Повышение качества и доступности кардиологической помощи», 6-8 октября, 2008 г.: Кардиоваскулярная терапия и профилактика, материалы конгресса. - М., 2008. - №7 (приложение 1). - С.320. *(Автором самостійно проведено клінічне обстеження хворих, їх лікування, розподіл на групи, статистичну обробку матеріалу, підготовлено тези до друку).*
8. Коваленко В.Н. Сравнительный анализ переносимости и эффектов длительной терапии карведилолом и эналаприлом у больных с ХСН различного генеза /В.Н.Коваленко, Д.В.Рябенко, Е.В.Онищенко, Е.С.Рей, Н.А. Солобюкова //Вторая Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Некоронарогенные заболевания сердца: диагностика, лечение, профилактика», 18-19 сентября, 2008 г.: Артериальная гипертензия, материалы конференции. - СПб., 2008. - №2. - С.50-51. *(Автор самостійно проводив обстеження та лікування хворих, створення електронної бази даних, статистичну обробку матеріалу, написання тез).*
9. Коваленко В.М. Порівняльне вивчення виживання хворих з ХСН різного ґенезу за результатами 5-річного проспективного спостереження /В.М.Коваленко, О.В.Онищенко, Д.В. Рябенко //ІХ Національний конгрес кардіологів України, 24-26 вересня, 2008 р.: Український кардіологічний журнал, матеріали конгресу. - К., 2008. - Додаток 2. - С. 170-171. *(Автором самостійно проведено обстеження, лікування та проспективне спостереження хворих, статистичну обробку даних, підготовлено тези до друку).*
10. Коваленко В.М. Вивчення виживання та функції ризику хворих з ХСН: результати 5-річного проспективного спостереження /В.М.Коваленко, О.В.Онищенко, Д.В. Рябенко //ІХ Національний конгрес кардіологів України, 24-26 вересня, 2008 р.: Український кардіологічний журнал, матеріали конгресу. - К., 2008. - Додаток 2. - С. 171. *(Автор особисто провів обстеження, лікування та проспективне спостереження за 105 хворими, статистичну обробку матеріалу, підготовив тези до друку).*
11. Коваленко В.Н. Клинико-гемодинамические эффекты длительной терапии эналаприлом и карведилолом у больных с кардиомегалией и ХСН некоронарогенного генеза /В.Н.Коваленко, Е.В. Онищенко, Н.А. Солобюкова, Е.С. Рей, Д.В.Рябенко //ІХ Національний конгрес кардіологів України, 24-26 вересня, 2008 р.: Український кардіологічний журнал, матеріали конгресу. - К., 2008. - Додаток 2.- С. 171-172. *(Автор брав участь у лікуванні хворих та створенні електронної бази даних, провів статистичну обробку матеріалу, взяв участь у написанні та підготовці тез до друку).*

**АНОТАЦІЯ**

**Онищенко О.В. Ремоделювання і динаміка систолічної функції лівих камер серця та клініко-функціонального стану хворих з кардіомегалією і хронічною серцевою недостатністю різного ґенезу на фоні довготривалої синдромальної фармакотерапії.** – Рукопис.

Дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» АМН України, Київ, 2009.

В дисертації на підставі порівняльного вивчення динаміки клініко-функціональних та ЕхоКГ показників у хворих з кардіомегалією та ХСН різного ґенезу на фоні використання довготривалої синдромальної терапії із застосуванням високих терапевтичних доз карведилолу удосконалено лікування систолічної ХСН. Доведено, що за рахунок повільного титрування (в середньому 12,08±0,99 міс.) високої терапевтичної дози карведилолу (100 мг/добу) вдається безпечно досягти у 76,7%, а оптимальної еналаприлу (20 мг/добу) – у 75,8% пацієнтів з кардіомегалією та ХСН різного ґенезу. Застосоване довготривале лікування добре переноситься такими пацієнтами, не викликає у них серйозних побічних ефектів, не погіршує п’ятирічний прогноз, призводить|призводить,наводить| до стійкого покращення ФК пацієнтів з ХСН та зниження тижневої дози фуросеміду незалежно від етіології синдрому. Однак, лише у хворих з кардіомегалією та клінічним діагнозом «хронічний дифузний міокардит» дана терапія сприяє зворотному ремоделюванню лівих камер серця та призводить до нормалізації значень іКДО ЛШ у 30%, ФВ ЛШ у 52,4%, і значень іКДО ЛП – у 45% таких хворих. Пацієнти, у яких вдалося досягти нормалізації порожнини ЛШ, характеризуються меншою тривалістю симптомів ХСН (5,54±1,48 міс) та вищім початковим рівнем САТ (125,00 ± 5,40 мм рт.ст.),

**Ключові слова:** хронічна систолічна серцева недостатність, лікування, ремоделювання серця, клініко-функціональний стан хворих.

**АННОТАЦИЯ**

**Онищенко Е.В. Ремоделирование и динамика систолической функции левых камер сердца и клинико-функционального состояния больных с кардиомегалией и хронической сердечной недостаточностью различного генеза на фоне длительной синдромальной фармакотерапии.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» АМН Украины, Киев, 2009.

В диссертации на основе сравнительного изучения динамики клинико-функциональных и ЭхоКГ показателей у больных с кардиомегалией и ХСН различного генеза на фоне применения длительной синдромальной терапии с использованием высоких терапевтических доз карведилола усовершенствовано лечение систолической ХСН.

Результаты исследования показали, что за счет медленного титрования (в среднем 12,08±0,99 мес.) высокой терапевтической дозы карведилола (100 мг/сутки) и оптимальной дозы эналаприла (20 мг/сутки) удается достичь у 76,7% и 75,8% пациентов с кардиомегалией и систолической ХСН различного генеза. Выявлено, что данная терапия в течение длительного времени хорошо переносится пациентами, не вызывает у них серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой (гипотензии, брадикардии, серьезных нарушений проводимости, ортостатические реакции), бронхолегочной, центральной нервной, пищеварительной и других систем.

В результате длительной терапии с использованием высоких терапевтических доз карведилола у больных с систолической ХСН отмечается стабилизация клинических симптомов, снижение недельной дозы фуросемида (с 153,75±12,18 мг/нед. до 69,29±14,00 мг/нед.) и улучшение ФК пациентов (с 2,64±0,05 усл.ед. до 1,16±0,07 усл.ед.) независимо от генеза синдрома. В конце длительного курса лечения у 81,3% таких пациентов клиническое состояние соответствовало I ФК.

В нашем исследовании 5-летняя выживаемость больных с систолической ХСН по методу Каплан-Мейера составила 88%. Это совпадает с данными других авторов и позволяет говорить о том, что предложенная схема лечения не оказывает негативного влияния на прогноз таких пациентов.

Выявлено, что при наличии однотипного начального ремоделирования левых камер сердца и нарушений их систолической функции эффекты длительной синдромальной терапии различаются в зависимости от этиологии ХСН. Наименее выраженные сдвиги со стороны левых камер сердца отмечаются у больных с кардиомегалией и ХСН, причиной развития которых послужили перенесенный инфаркт миокарда с патологическим зубцом Q (или многососудистое поражение коронарных артерий). Предложенная схема терапии у больных с ДКМП приводит к увеличению систолической функции левых отделов сердца, не оказывая влияния при этом на степень кардиомегалии.

Наиболее выраженные изменения выявлены у больных с кардиомегалией и клиническим диагнозом «хронический диффузный миокардит». У таких пациентов длительное лечение с использованием высоких терапевтических доз карведилола приводило к уменьшению значений индексированных показателей КДО ЛЖ на 20,3%, КСО ЛЖ - на 42,7%, и увеличению ФВ ЛЖ на 21,5%. У 30% таких больных данная схема терапии приводила к нормализации значений иКДО ЛЖ, у 52,4% - к нормализации ФВ ЛЖ, а у 45% - значений иКДО ЛП.

Наиболее благоприятные эффекты наблюдались у пациентов с клиническим диагнозом «хронический диффузный миокардит», у которых лечение начиналось, как можно раньше после установления диагноза и у которых были наименее выражены гипотензивные реакции в начале курса лечения.

Результаты регрессионного анализа выявили, что наиболее выраженная взаимосвязь между переменной «динамика иКДО ЛЖ» под влиянием использованного лечения отмечается со стороны значений иКДОЛЖ на ІІ этапе исследования ( = -2,044), степенью (в %) изменения КДОмс ЛЖ между І и ІІІ этапами ( =1,258) и степенью (у %) изменений КСОмс ЛЖ между І и ІІ этапами лечения (=0,127).

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности раннего применения длительного лечения с использованием высоких доз карведилола у больных с кардиомегалией и ХСН и клиническим диагнозом «хронический диффузный миокардит».

**Ключевые слова:** хроническая систолическая сердечная недостаточность, лечение, ремоделирование сердца, клинико-функциональное состояние больных.

**ANNOTATION**

**Onyshchenko О.V. Remodeling and dynamics of heart left chambers systolic function and clinical-functional conditions of patients with cardiomegaly and congestive heart failure of different genesis under the long-term syndromes’ pharmacotherapy.** – Manuscript.

The thesis for scientific degree for candidate of medical science in speciality 14.01.11 – cardiology. – National Scientific Center “Cardiology Institute named after M.D.Strazhesko” MSA of Ukraine, Kyiv, 2009.

The dissertation is devoted to systolic congestive heart failure (CHF) improvement under the contrastive examination of clinical-functional and ultrasound indices of patients with cardiomegaly and CHF of different genesis as affected long-term syndrome treatment with the use of carvedilol high therapeutic doses.

It was proved, that due to slow titration (on the average 12,08±0,99 months) the high therapeutic dose of carvedilol (100 mg/daily) are succeeded to attain in 76,7% and optimal dose of enalapril (20 mg/daily) - in 75,8% patients with cardiomegaly and CHF |of different|diverse| genesis accordingly. It is exposed, that such therapy during long while is well carried by patients, does not cause serious side effects, does not worsen a five-year prognosis, results in proof|firm| improvement of patients’ functional class and lowering of furosemide week’s dose regardless of syndrome aetiology. However only in patients with clinical diagnosis «chronic diffuse myocarditis» offered treatment conduced left heart chambers’ reverse remodeling and lead to normalization of|indexable| meaning of LV iEDV in 30%, LVEF – in 52,4%, LA ESV index – in 45% of such patients. Patients in which normalization of LV cavity |whatis succeeded|resorted| to attain |are characterized|described| by less|lesser,smaller| duration of CHF symptoms (5,54±1,48 months) and more high initial|elementary| level of systolic blood pressure| (125,00±5,40 mmHg).

**Keywords:** chronic systolic heart failure, treatment, remodeling| of heart, clinical-functional state of patients.

# ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

БАБ - бета-адреноблокатор

ВТМ - відносна товщина міокарду

ДАТ – діастоличний артеріальний тиск

ДКМП – дилатаційна кардіоміопатія

ЕКГ – електрокардіографія

ЕхоКГ – ехокардіографія

ЗД – здорові донори

іАПФ - інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту

іКДО – індексовані значення кінцево-діастолічного об’єму

іКСО – індексовані значення кінцево-систолічного об’єму

іСФ – індекс сферичності порожнини серця

КДО – кінцево-діастолічний об’єм

КСО – кінцево- систолічний об’єм

КВГ – коронаровентрикулографія

ЛП – ліве передсердя

ЛШ – лівий шлуночок

МСКТ – мультиспіральна комп'ютерна томографія

МШП – міжшлуночкова перетинка

ПБЛНПГ - повна блокада лівої ніжки п. Гіса

ПБПНПГ - повна блокада правої ніжки п. Гіса

РААС - ренін-ангіотензин-альдостеронова система

САС - симпатоадреналова система

САТ – систолічний артеріальний тиск

ФВ – фракція викиду

ФК - функціональний клас

ФП – фібриляція передсердь

ФРС - функція ризику смерті

ХМ – хронічний дифузний міокардит

ХСН – хронічна серцева недостатність

ЧСС - частота серцевих скорочень

H – короткий розмір камери серця

L - довгий розмір камери серця

Sд – площа камер серця в діастолу

Sс – площа камер серця в систолу

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