

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ И ТЕРАПИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА МИРСАИДА МИРРАХИМОВА

Диссертационный совет Д. 14.10.416

На правах рукописи

УДК 616.13-004.6:615.224:616.12-008.46-036.12-053.9

ОКУНОВА АСЕЛЬ АСАМБАЕВНА

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ХРОНИЧЕСКОЙ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНО- И
КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ЭНАЛАПРИЛОМ И ЛОЗАРТАНОМ
У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА
С КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

14.01.05 – кардиология

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Бишкек - 2012

Работа выполнена в Национальном центре кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Мураталиев Тулкун Мураталиевич

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Полимбетов Дулат Сейтжанович

кандидат медицинских наук, доцент
Калюжный Сергей Иванович

Ведущая организация: Казахский научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы

Защита состоится «29» июня 2012 года в «14.00» часов на заседании диссертационного совета Д. 14.10.416 при Национальном центре кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики (720040, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики (720040, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3).

Автореферат разослан «29» мая 2012 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Т.А. Романова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Несмотря на значительные достижения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, распространённость хронической сердечной недостаточности (ХСН) не только не снижается, но наоборот, неуклонно возрастает (Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев, 2000; G. Fonarow, 2007; T. Teng, J. Finn, M. Hobbs, J. Hung, 2010). Отчасти это связано с увеличением продолжительности жизни, с другой стороны, рост распространённости ХСН связан и с успехами в лечении коронарной болезни сердца (КБС), артериальной гипертензии (АГ), вклад которых в структуру заболеваемости ХСН по данным некоторых авторов превышает 80% (D. Michel, 1989; E. Melo, R. Melo, V. Aiello, 2011).

Традиционно развитие сердечной недостаточности обоснованно связывают с нарушениями сократительной функции миокарда, однако за последние десятилетия накопилось достаточно клинических данных, свидетельствующих о развитии ХСН у пациентов с нормальной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ; P. Banerjee, 2004; H. Schaefer, T. Dieterle, 2011). Актуальность изучения диастолической ХСН предопределяется ее высокой медико-социальной значимостью: по данным эпидемиологического обследования больных ХСН в реальной практике (ЭПОХА-О-ХСН) распространённость диастолической ХСН в России составляет 56,8% от числа больных сердечной недостаточностью (В.Ю. Мареев, М.О. Даниелян, Ю.Н. Беленков, 2006).

Патогенетическое лечение диастолической ХСН должно предусматривать, в первую очередь, воздействие на жесткостные свойства миокарда, где большие перспективы связываются с препаратами, блокирующими активность ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы (РААС) - ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРА; C. Werner, J. Pöss, M. Böhm, 2010).

Однако, несмотря на появление большого количества экспериментальных работ, указывающих на эффективность использования блокаторов РААС в плане предотвращения фибротических изменений в интерстиции миокарда левого желудочка (K. Weber, C. Brilla, J. Janicki, 1993; N. Bastien, A. Juneau, J. Ouellette et al., 1999), клинический опыт использования этих препаратов при диастолической ХСН ограничен единичными исследованиями. Большинство данных, касающихся терапии пациентов с применением АРА и ИАПФ, относятся к систолической, а не к диастолической сердечной недостаточности, подбор оптимального лечения которой остается актуальной темой для изучения. Поэтому все вышеизложенное послужило предпосылкой для проведения настоящего исследования.

Связь темы диссертации с крупными научными программами или основными научно-исследовательскими работами, проводимыми научными учреждениями. Тема работы инициативная в рамках Национальной программы реформы здравоохранения Кыргызской Республики «Манас Таалими» на 2006-2010 гг.

Цель исследования. Оценить клинико-функциональные особенности хронической диастолической сердечной недостаточности и эффективность моно- и комбинированной терапии эналаприлом и лозартаном у больных коронарной болезнью сердца пожилого возраста.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинических проявлений хронической диастолической сердечной недостаточности у больных коронарной болезнью сердца пожилого возраста.

2. Сравнить влияние длительной моно- и комбинированной терапии эналаприлом и лозартаном на динамику показателей систолической и диастолической функции левого желудочка, клинико-функциональное состояние, переносимость физических нагрузок, качество жизни и «конечные» точки у больных коронарной болезнью сердца пожилого возраста с хронической диастолической сердечной недостаточностью.

3. Изучить информативность ручной дозированной изометрической нагрузки в оценке диастолического резерва левого желудочка у больных с хронической диастолической сердечной недостаточностью.

4. Оценить переносимость и безопасность длительной моно- и комбинированной терапии эналаприлом и лозартаном больных коронарной болезнью сердца пожилого возраста с хронической диастолической сердечной недостаточностью.

Научная новизна полученных результатов

Установлено, что хроническая диастолическая сердечная недостаточность у пожилых больных по сравнению с систолической сердечной недостаточностью чаще встречается у женщин, лиц с ожирением, артериальной гипертензией, сахарным диабетом.

Длительная моно- и комбинированная терапия эналаприлом и лозартаном сопровождается улучшением функционального статуса хронической сердечной недостаточности, качества жизни, повышением толерантности к физическим нагрузкам.

Для решения вопроса о назначении ИАПФ или АРА, необходимо выявить тип диастолической дисфункции левого желудочка. При «гипертрофическом» типе дисфункции применение как эналаприла, так и лозартана приводит к улучшению показателей трансмитрального диастолического потока. При «псевдонормальном» типе дисфункции прием эналаприла не улучшает диастолический резерв левого желудочка.

Не выявлено преимуществ комбинированной терапии перед монотерапией одним из препаратов на показатели трансмитрального диастолического потока. Более того, сочетание эналаприла с лозартаном при лечении больных коронарной болезнью сердца пожилого возраста с хронической диастолической сердечной недостаточностью приводит к увеличению числа побочных эффектов, требующих отмены препарата.

Проведение пробы с ручной дозированной изометрической нагрузкой позволяет оценить диастолический резерв и эффективность проводимой терапии у пожилых больных с хронической диастолической сердечной недостаточностью.

Практическая значимость полученных результатов

Комплексное эхокардиографическое исследование у больных пожилого возраста с хронической диастолической сердечной недостаточностью позволяет определить тип диастолической дисфункции для индивидуализированного подбора оптимальной терапии ИАПФ или АРА.

Доказана нецелесообразность назначения комбинированной терапии ИАПФ и АРА у больных пожилого возраста с хронической диастолической сердечной недостаточностью.

Показана высокая эффективность пробы с дозированной ручной изометрической нагрузкой в оценке диастолического резерва левого желудочка и определения эффективности терапевтических мероприятий у пожилых больных с хронической диастолической сердечной недостаточностью.

Экономическая значимость полученных результатов. Предложенная схема терапии хронической диастолической сердечной недостаточности в зависимости от типа диастолической дисфункции позволяет сократить сроки госпитализации, а также расходы, связанные лечением.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Женщины с избыточной массой тела, артериальной гипертензией, сахарным диабетом преобладают среди пациентов пожилого возраста с хронической диастолической сердечной недостаточностью.

2. Клиническая гемодинамическая эффективность терапии хронической диастолической сердечной недостаточности зависит от выраженности диастолических нарушений. Прием лозартана эффективен при более выраженном типе диастолической дисфункции («псевдонормальный» тип) в сравнении с эналаприлом, который не улучшает диастолический резерв. При «гипертрофическом» типе диастолической дисфункции эффективен прием как моно, так и комбинированной терапии эналаприлом и лозартаном.

3. У больных пожилого возраста с хронической диастолической сердечной недостаточностью увеличивается частота побочных эффектов при приеме комбинированной терапии эналаприлом и лозартаном.

4. Проба с дозированной ручной изометрической нагрузкой у больных пожилого возраста с хронической диастолической сердечной недостаточностью является высокоинформативным методом оценки диастолического резерва и эффективности проводимой терапии.

Личный вклад соискателя. Автором лично осуществлялся анализ литературных данных, набор клинического материала, проводились регистрация и интерпретация электрокардиограмм (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), проведение дозированной ручной изометрической нагрузки, теста с 6-ти минутной ходьбой (ТШХ), оценка качества жизни (КЖ), анализ результатов лечения моно- и комбинированной терапией эналаприлом и лозартаном, а также статистическая обработка материала.

Апробации результатов диссертации. Основные положения работы доложены и обсуждены в виде научных докладов на: I и II конгрессах Общества специалистов по сердечной недостаточности (Москва, 2006; 2007).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По материалам диссертации опубликовано 8 научных статей.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 95 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения результатов работы и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, содержащего 189 источников, иллюстрирована 15 рисунками и 24 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Глава 1. Обзор литературы. В обзоре литературы нашли отражение современные подходы к определению и диагностике диастолической ХСН. Описаны особенности развития, определение, этиология, эпидемиология, патофизиология, диагностика и прогноз диастолической ХСН у лиц пожилого возраста. Рассмотрены клинические исследования с применением моно- и комбинированной терапии эналаприлом и лозартаном.

Глава 2. Материал и методы исследования

Проведен скрининг 446 больных, страдающих КБС, осложненной ХСН функционального класса (ФК) III. Согласно критериям включения в исследовании приняли участие 245 пациентов пожилого возраста (средний возраст $70,8 \pm 4,9$ лет), из них 137 (55,9%) с систолической и 108 (44,1%) с диастолической ХСН. Больные находились на стабильной терапии диуретиками и/или нитратами на протяжении не менее 2-х недель до включения в исследование. Пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Пожилые больные с диастолической ХСН были рандомизированы на 3 группы: I гр. (35 чел.) принимали эналаприл, II гр. (38 чел.) - лозартан, III гр.

(35 чел.) - комбинированную терапию эналаприлом и лозартаном. К 6 месяцу наблюдения из групп исследования по различным причинам выбыло 18 человек, конечный анализ включал 29 пациентов в I гр., 37 - во II гр. и 24 - в III гр. Исследование состояло из периодов скрининга, рандомизации, индивидуального подбора оптимальной дозы препаратов и периода наблюдения. После завершения титрования препаратов средняя суточная доза эналаприла в I гр. составила $30,5 \pm 6,7$ мг/сут, лозартана во II гр. - $79,7 \pm 9,8$ мг/сут, комбинации препаратов в III гр. - эналаприла $15,4 \pm 4,4$ мг/сут, лозартана $54,0 \pm 6,6$ мг/сут. Общая продолжительность наблюдения составила 12 месяцев.

Методы обследования. Для выполнения данной работы была разработана унифицированная регистрационная форма, куда вносилась общая информация о пациенте, медицинский анамнез, результаты общеклинического обследования, ФК ХСН, величины частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД), данные ЭКГ в 12 стандартных отведениях и рентгенографии органов грудной клетки.

Параметры систолической и диастолической функции ЛЖ исследовались методом ЭхоКГ на приборе SSH-60A фирмы "Toshiba" (Япония) по методике, принятой Американской Ассоциацией специалистов по эхокардиографии. В соответствии с заложенной программой объемные и функциональные показатели ЛЖ по данным двухмерной ЭхоКГ рассчитывались полуавтоматическим способом, основанным на математическом правиле Симпсона. Диастолическая функция ЛЖ оценивалась по показателям трансмитрального диастолического потока (ТМДП). Синхронно регистрировалось II стандартное отведение ЭКГ.

Дозированная ручная изометрическая нагрузка проводилась с целью определения диастолического резерва. С помощью ручного динамометра больной в течение 2 минуты удерживал нагрузку, составляющую 50% от Максимальной, одновременно осуществлялась непрерывная регистрация ТМДП. Диастолический резерв ЛЖ определялся по формуле: $E/A = (E/A_{нагр} - E/A_{до\ нагр.}) / E/A_{до\ нагр} \times 100\%$.

ТШХ проводился с целью объективизации функционального статуса больного ХСН, а также для оценки физической толерантности и эффективности проводимой терапии.

Качество жизни (КЖ) оценивалось по опроснику Миннесота (MLHFQ), который заполнялся больными самостоятельно. Для анализа КЖ баллы суммировались.

Для изучения переносимости и безопасности моно- и комбинированной терапии эналаприла и лозартана изучались следующие показатели: общий анализ крови, холестерин, сахар крови, электролиты и креатинин.

Методы статистической обработки. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью методов вариационной

статистики с применением стандартных статистических программ EXCEL 5.0, STATISTICA 6,0. Для оценки достоверности различий применялись методы описательной статистики, методы проверки статистических гипотез: Т-тест для зависимых и независимых выборок. При нормальном распределении выборки для парных сравнений использовался t-критерий Стьюдента. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Для анализа выборок, отличных от нормального распределения, использовался непараметрический метод Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился с использованием метода корреляционного анализа по Пирсону.

Глава 3. Результаты и их обсуждение

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование.

При обследовании больных соотношение лиц с систолической и диастолической ХСН было почти одинаковым и составило 55,9% и 44,1% соответственно. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование представлена в табл. 1.

Из представленной таблицы следует, что среди больных систолической ХСН достоверно больше мужчин, чем женщин - 97 (70,8%) и 16 (20,4%) соответственно ($p < 0,001$), и, напротив, среди больных диастолической ХСН достоверно больше женщин - 92 (79,6%) и 40 (29,2%; $p < 0,001$) соответственно. При этом выявлено отсутствие достоверных различий по возрасту. Средняя продолжительность ХСН в группах больных с систолической и диастолической сердечной недостаточностью достоверно не различалась и составила $3,0 \pm 2,2$ лет и $3,4 \pm 1,7$ лет соответственно. Кроме того, среди пожилых больных с диастолической ХСН по сравнению с систолической, оказалось больше лиц, имеющих АГ - 94 (87,0%) против 84 (61,3%) ($p < 0,05$). Средний уровень систолического АД был достоверно выше у пациентов с диастолической ХСН, чем при систолической - $164,7 \pm 13,7$ мм рт. ст. и $136,8 \pm 15,6$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$). Уровень ЧСС в исследуемых группах достоверно не различался и составил в среднем $77 \pm 9,7$ уд/мин. При сравнении объема талии выявлено, что у пожилых больных с диастолической ХСН данный показатель превышал нормальные значения и был достоверно выше, чем у пожилых больных с систолической ХСН ($1,11 \pm 0,1$ м против $0,90 \pm 0,1$ м, $p < 0,05$). Объем бедер также больше у пожилых больных с диастолической ХСН ($1,07 \pm 0,1$ м против $0,89 \pm 0,2$ м, $p < 0,05$). Среди пациентов с диастолической ХСН по сравнению с систолической, больше лиц с ожирением ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$) - 63 (58,4%) и 21 (15,4%) соответственно ($p < 0,001$). Выявлены достоверные различия в частоте встречаемости сахарного диабета: сахарный диабет 2 типа отмечался у 13 (9,4%) пожилых пациентов с систолической и у 21 (19,4%) – с диастолической ХСН ($p < 0,05$).

Таблица 1 - Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Пациенты с ХСН		p
	систолическая (n=137)	диастолическая (n=108)	
Возраст, годы	70,7±5,9	71,0±3,9	нд
Мужчины, n (%)	97 (70,8%)	16 (20,4%)	<0,001
Женщины, n (%)	40 (29,2%)	92 (79,6%)	<0,001
Длительность КБС, годы	7,6±3,4	8,2±2,8	нд
Длительность АГ, годы	7,2±4,8	12,4±6,8	нд
Длительность ХСН, годы	3,0±2,2	3,4±1,7	нд
АГ, n (%)	84 (61,3%)	94 (87,0%)	<0,05
САД, мм рт. ст.	136,8±15,6	164,7±13,7	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	90,7±9,8	92,0±6,2	нд
ЧСС, уд/мин	76,0±10,6	78,0±8,9	нд
Объем талии, м	0,90±0,1	1,11±0,1	<0,05
Объем бедер, м	0,89±0,2	1,07±0,1	<0,05
Объем талии/объем бедер	1,01±0,1	1,03±0,1	нд
Индекс массы тела, n (%)			
< 25 кг/м ²	69 (50,3%)	12 (11,1%)	<0,001
25-30кг/м ²	47 (34,3%)	33 (30,5%)	нд
> 30 кг/м ²	21 (15,4%)	63 (58,4%)	<0,001
Сахарный диабет, n (%)	13 (9,4%)	21 (19,4%)	<0,05
Диуретики, n (%)	137 (100%)	108 (100%)	нд
Нитраты, n (%)	137 (100%)	108 (100%)	нд
Статины, n (%)	104 (75,9%)	86 (79,6%)	нд
Аспирин, n (%)	137 (94%)	104 (96,2%)	нд

Примечание: p - достоверность различия между группами, нд – различия недостоверны, АГ – артериальная гипертензия, КБС – коронарная болезнь сердца, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

На ЭКГ у больных с систолической ХСН рубцовые изменения регистрировались у 84,4% пациентов, тогда как у больных с диастолической ХСН рубцовые изменения на ЭКГ не были выявлены (p<0,001). Гипертрофия левого предсердия (55,3%, p<0,001) и левого желудочка (88,0%, p<0,001) достоверно преобладали у больных с диастолической ХСН.

Оценка клинической эффективности моно- и комбинированной терапии эналаприлом и лозартаном. Из 108 пожилых больных с диастолической ХСН 12-месячное исследование завершили 90 больных. Средняя продолжительность наблюдения составила 10,9±3,4 мес. За период

исследования выбыли 18 (16,6%) пациентов, полнота наблюдения составила 87,7%.

Анализ динамики функционального состояния. Под воздействием длительной моно- и комбинированной терапии эналаприлом и лозартаном средний ФК ХСН достоверно улучшился во всех группах приема препаратов, однако во II и III гр. средний ФК уменьшился с $3,0 \pm 0,0$ до $2,3 \pm 0,7$ уже после 3 недели терапии, а в I гр. – только к концу 12-й недели исследования (с $3,0 \pm 0,0$ до $2,2 \pm 0,4$, $p < 0,05$), но достоверной разницы между группами сравнения по степени влияния на ФК ХСН не выявлено.

Улучшение ФК ХСН сопровождалось увеличением пройденной дистанции за 6 минут. Причем, если прием лозартана и комбинированной терапии сопровождался достоверным увеличением пройденной дистанции спустя 3 недели лечения (прирост дистанции за 6 минут составил $59,4 \pm 4,2$ м и $48,5 \pm 5,8$ м соответственно, $p < 0,001$), то в группе эналаприла только к 12 неделе исследования. При этом к концу наблюдения различия во всех трех группах приема препаратов по сравнению с исходными значениями оказались достоверными (прирост дистанции в I гр. составил $107,4 \pm 4,5$ м, во II гр. - $108,8 \pm 10,5$ м, в III гр. - $100,7 \pm 7,4$ м). Таким образом, полученные нами данные показывают положительное влияние моно- и комбинированной терапии эналаприлом и лозартаном на функциональное состояние больных ХСН, которое сопровождалось достоверным увеличением пройденной дистанции за 6 минут, но в группе приема лозартана и комбинированной терапии эффект наступает раньше по сравнению с группой приема эналаприла.

Анализ динамики АД и ЧСС. Одним из известных положительных моментов, связанных с применением ИАПФ и АРА, является их гипотензивное действие. Как и следовало ожидать, и моно-, и комбинированная терапия эналаприлом и лозартаном в сравниваемых средних терапевтических дозах оказывали достоверное влияние на АД. Снижение систолического АД у больных к концу периода активной терапии по сравнению с исходными данными составило 20,9% ($p < 0,001$) в группе приема эналаприла, 21,4% ($p < 0,001$) в группе приема лозартана и 22,6% ($p < 0,001$) в группе приема комбинированной терапии. При анализе влияния моно- и комбинированной терапии на диастолическое АД выявлено достоверное его снижение во всех группах: в I гр. на 11,7%, во II гр. - на 9,1%, в III гр. - на 13,2% ($p < 0,001$). Прием препаратов в сравниваемых средних терапевтических дозах не оказал влияние на ЧСС.

Эхокардиографические показатели и их изменения под влиянием моно - и комбинированной терапии эналаприлом и лозартаном. Влияние препаратов на показатели трансмитрального диастолического потока в покое. Для более углубленного изучения влияния препаратов на показатели ТМДП больные были разделены на 2 подгруппы: I подгруппа - с

«гипертрофическим» типом, II подгруппа – с «псевдонормальным» типом диастолической дисфункции ЛЖ (табл. 2). В настоящем исследовании не выявлено больных с рестриктивным типом диастолической функции ЛЖ.

Таблица 2 - Распределение пациентов по типам диастолической дисфункции

Группы	Тип диастолической дисфункции	
	«гипертрофический»	«псевдонормальный»
I	51,7%	48,3%
II	54,0%	46,0%
III	58,0%	42,0%

Как видно из табл. 2 частота встречаемости различных типов диастолической дисфункции в сравниваемых группах достоверно не различались ($p > 0,05$). За время наблюдения во всех группах отмечалась однонаправленная динамика со стороны ТМДП, соответствующая частичной «нормализации» заполнения ЛЖ. При анализе показателя соотношения скоростей раннего и позднего наполнения ЛЖ (Е/А) в подгруппах с «гипертрофическим» типом выявлено, что во всех группах приема препаратов отмечалась положительная динамика в виде нарастания Е/А – через 6 мес. в I гр. на 27,1%, во II - на 23,2%, в III - на 31,0% ($p < 0,001$). Через 12 мес. регистрировалось дальнейшее увеличение Е/А – в I гр. на 40,0%, во II - на 36,9%, в III - на 43,7% ($p < 0,05$) от исходных показателей (рис. 1). При анализе временных показателей диастолической функции выявлено укорочение времени изоволюмического расслабления (IVRT) и времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения (DT), причем показатель DT в группах приема моно- и комбинированной терапии к 12 мес. наблюдения достиг порога достоверности, так в I гр. DT уменьшилось на 11,8%, во II - на 10,8%, в III - на 12,9% ($p < 0,05$).

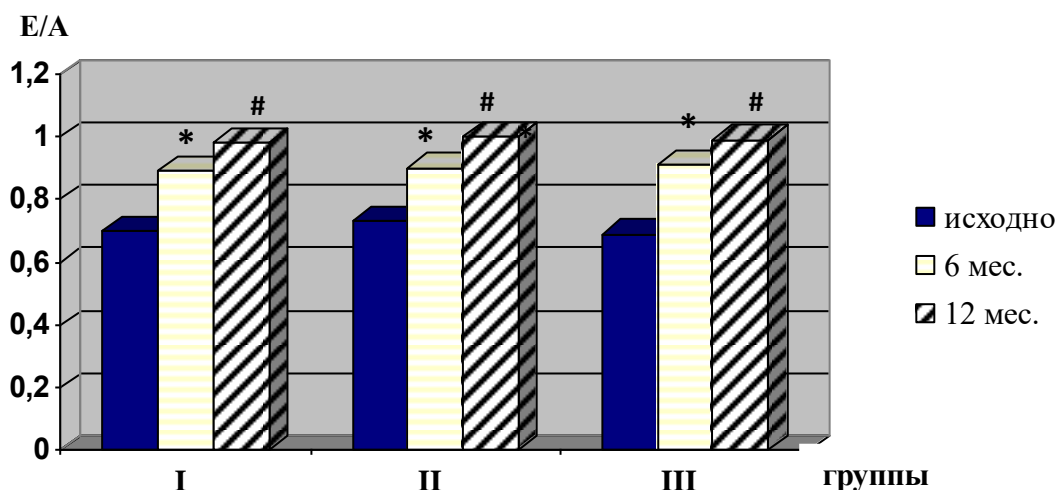


Рис. 1. Динамика Е/А в подгруппе с «гипертрофическим» типом ТМДП. Примечание: * $p < 0,001$; # $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

При анализе ТМДП в подгруппе с «псевдонормальным» типом диастолической дисфункции ЛЖ выявлены прямо противоположные изменения (рис. 2). В группе приема лозартана и комбинации препаратов отмечалось уменьшение E/A (во II гр. на 6,0%, в III гр. на 7,5% к 6 месяцу лечения, а также на 6,8% и 9,0% соответственно к концу исследования), что указывает на смещение исходно псевдонормального ТМДП в сторону спектра с нарушенной релаксацией, т.е. более благоприятного типа нарушения диастолической функции ЛЖ. Тогда как в группе приема эналаприла E/A увеличилось на 13,4% к 3 месяцу и на 25,3% к концу исследования, что свидетельствовало о дальнейшем повышении давления наполнения ЛЖ и усугублении диастолических расстройств.

При анализе временных показателей в группе приема эналаприла выявлено уменьшение продолжительности IVRT на 10,6% и DT на 4,1% к концу исследования, что указывает на усугубление диастолической дисфункции, тогда как во II и III гр. отмечалось увеличение данных параметров (IVRT на 2,1% и 2,2%, DT на 4,2% и 2,7% соответственно; $p > 0,05$).

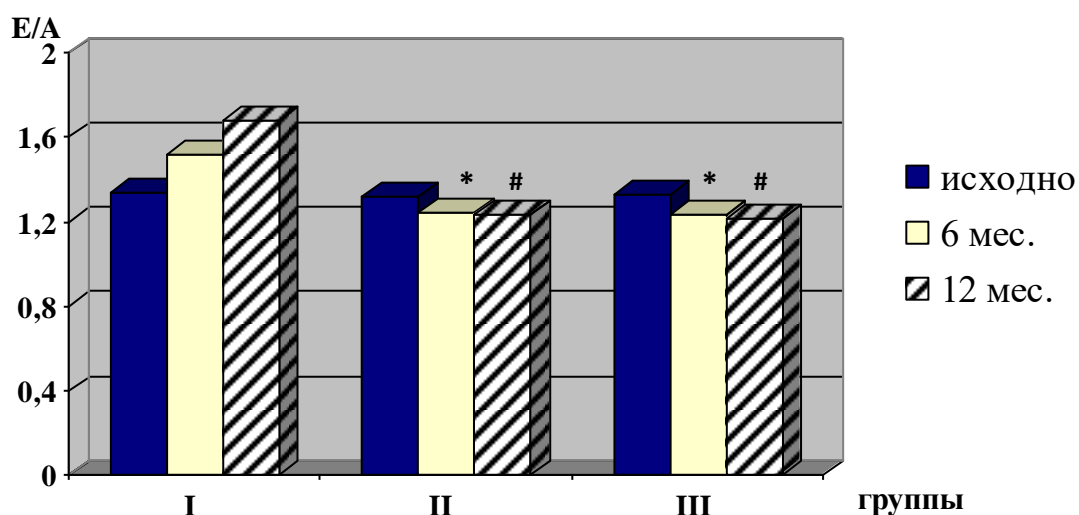


Рис. 2. Динамика E/A в подгруппе с «псевдонормальным» типом ТМДП.

Примечание: * $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными; # $p < 0,001$ по сравнению с I группой.

Влияние препаратов на показатели трансмитрального диастолического потока при проведении изометрической нагрузки. Прием лозартана и комбинации препаратов приводил к улучшению диастолического резерва. Уменьшение показателя E/A с 12,8% до 25,3% к 6 мес. и на 27,8% ($p < 0,01$) к концу исследования в группе приема лозартана; с 13,8% до 26,3% и 28,6% соответственно ($p < 0,01$), в группе приема комбинированной терапии (рис. 3). Тогда как прием эналаприла продемонстрировал «двухфазный» характер своего влияния: с начальным улучшением диастолического резерва (к 6 месяцу

наблюдения E/A снизилось на 23,8%) и последующим его нивелированием (к концу исследования на 20,8%), причем к концу исследования различия между препаратами по влиянию на диастолический резерв оказались достоверными ($p < 0,03$).

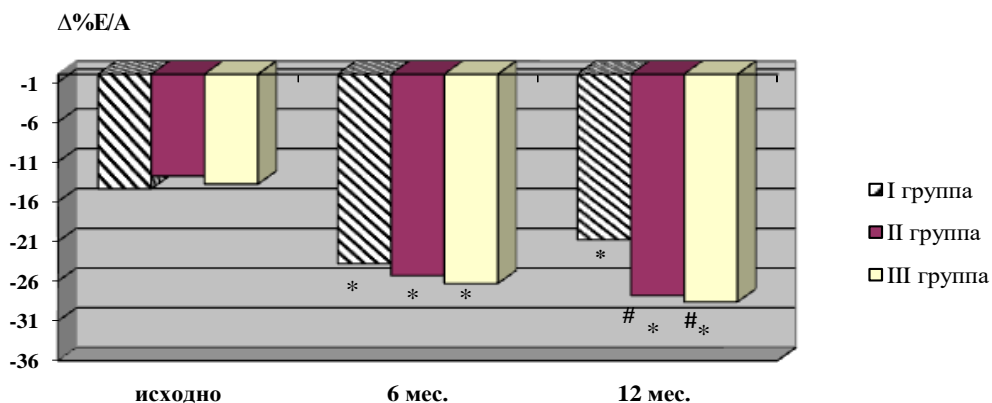


Рис. 3. Динамика E/A при проведении дозированной ручной изометрической нагрузки в подгруппе с «гипертрофическим» типом ТМДП.

Примечание: * $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными, # $p < 0,03$ различия по сравнению с I группой.

При анализе временных показателей ТМДП в подгруппе пациентов с «гипертрофическим» типом так же выявлена тенденция к частичной нормализации заполнения ЛЖ, что проявлялось укорочением IVRT и DT в группах приема препаратов, но изменения данных параметров не достигли порога достоверности. Анализ ТМДП при проведении изометрической нагрузки у пациентов с выраженной диастолической дисфункцией выявил принципиальные различия по влиянию препаратов на диастолический резерв (рис. 4). Прием лозартана и комбинации препаратов сопровождался сменой вектора изменений соотношения E/A во время нагрузочных проб, что могло свидетельствовать о переходе от полного истощения диастолического резерва к его частичному восстановлению (E/A во II гр. – 7,7% к 6 мес. и 11,8% к 12 мес. исследования, $p < 0,01$), в III гр. – 7%, и 10,5% соответственно ($p < 0,01$). В отличие от этого эналаприл приводил к дальнейшему ухудшению диастолического резерва (E/A 2,2% к 6 мес., 12,3% к концу исследования, $p < 0,05$).

Данная картина дополнялась динамикой других параметров ТМДП при нагрузочной пробе, указывавших на уменьшение роста давления наполнения ЛЖ во время нагрузок на фоне приема лозартана и комбинации препаратов (постепенное увеличение продолжительности DT и IVRT) и его прогрессивное увеличение в случае приема эналаприла (все большее укорочение DT и IVRT).

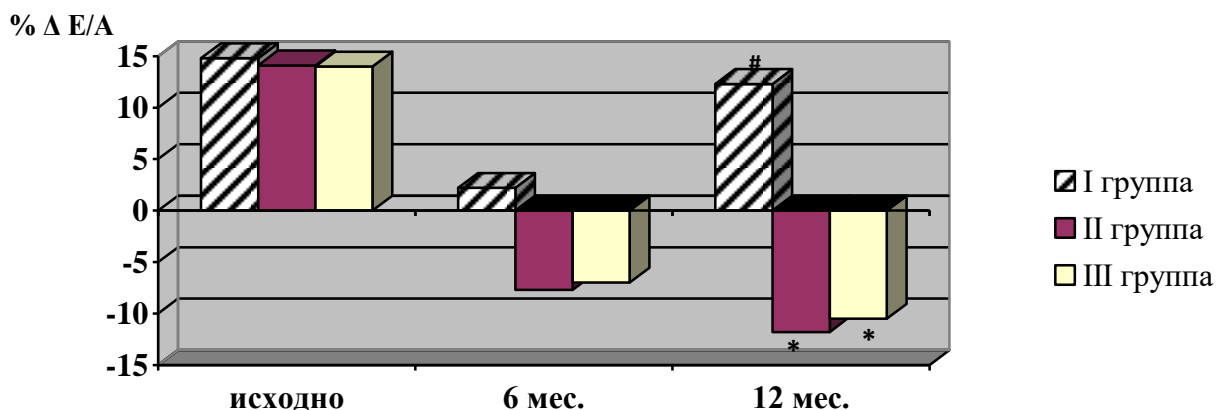


Рис. 4. Динамика E/A во время проведения ручной изометрической нагрузки в подгруппе с «псевдонормальным» типом ТМДП.

Примечание: * $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными, # $p < 0,05$ по сравнению со II и III группами.

Динамика качества жизни у больных с хронической диастолической сердечной недостаточностью под влиянием моно- и комбинированной терапии эналаприлом и лозартаном. При сравнительном анализе КЖ установлено, что лечение как моно-, так и комбинированной терапией эналаприлом и лозартаном через 12 мес. достоверно повышает суммарный показатель КЖ в исследуемых группах. При сравнительном анализе динамики субъективного ощущения пациентами тяжести их состояния на фоне проводимого лечения выявлены следующие данные: суммарный балл достоверно снизился во всех группах терапии – в группе приема эналаприла на 13,8% ($p < 0,01$), в группе приема лозартана на 25,7% ($p < 0,01$), в группе приема комбинированной терапии на 21,4% ($p < 0,01$).

Переносимость и безопасность моно- и комбинированной терапии эналаприлом и лозартаном. За период наблюдения у больных пожилого возраста с диастолической ХСН не отмечено отрицательных сдвигов со стороны красной крови, уровень эритроцитов, гемоглобина и гематокрита остался на уровне исходных значений. В группе, принимавшей эналаприл у 4 пациентов (11,4%) развился мучительный сухой кашель, у двух (5,7%) - артериальная гипотония, в группе приема лозартана у одного больного (2,6%) была зарегистрирована артериальная гипотония, в группе приема комбинированной терапии у одного больного (2,8%) наблюдался сухой кашель, у 4 (11,4%) - гиперкалиемия и у 6 (17,1%) – артериальная гипотония.

Анализ летальности и потребности в госпитализациях у больных с хронической диастолической сердечной недостаточностью. Летальных случаев как в группе моно-, так и в группе комбинированной терапии не отмечено. За период наблюдения в группах моно- и комбинированной терапии эналаприлом и лозартаном достоверно снизилась потребность в

госпитализациях, причем в группе, принимавшей лозартан, их число снизилось более чем в 2 раза (исходно $1,9 \pm 1,1$, через 12 мес. $0,8 \pm 0,6$, $p < 0,01$). К концу исследования общее количество повторных госпитализаций оказалось почти одинаковым в группе больных, принимавших эналаприл и комбинацию препаратов ($1,8 \pm 0,8$ и $1,4 \pm 0,7$ соответственно, $p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов коронарной болезнью сердца пожилого возраста с хронической диастолической сердечной недостаточностью преобладают женщины (79,6%), лица с артериальной гипертензией (87,0%), ожирением (58,4%), сахарным диабетом (19,4%).

2. При «гипертрофическом» типе диастолической дисфункции левого желудочка прием как эналаприла и лозартана, так и их комбинация в течение 12 мес., сопровождался улучшением функционального статуса сердечной недостаточности, качества жизни, повышением толерантности к физическим нагрузкам, а также положительной динамикой со стороны показателей трансмитрального диастолического потока. При «псевдонормальном» типе дисфункции прием эналаприла не улучшает диастолический резерв левого желудочка, тогда как прием лозартана приводит к смещению исходно псевдонормального типа в сторону «гипертрофического» типа диастолической дисфункции левого желудочка.

3. Прием комбинированной терапии эналаприла и лозартана у больных коронарной болезнью сердца пожилого возраста с хронической диастолической сердечной недостаточностью сопровождался достоверным увеличением числа побочных эффектов, приводящих к отмене препарата.

4. Проба с дозированной ручной изометрической нагрузкой позволяет оценить диастолический резерв левого желудочка и эффективность проводимой терапии у пожилых больных с хронической диастолической сердечной недостаточностью.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для индивидуализированного подбора терапии ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или антагонистов рецепторов ангиотензина II необходимо определить тип диастолической дисфункции левого желудочка. При «гипертрофическом» типе диастолической дисфункции левого желудочка показано применение как эналаприла, так и лозартана, при «псевдонормальном» типе диастолической дисфункции необходимо отдать предпочтение лозартану.

2. Нецелесообразно назначение комбинированной терапии эналаприлом и лозартаном больным КБС пожилого возраста с диастолической ХСН в связи с увеличением числа побочных эффектов.

3. Проба с дозированной ручной изометрической нагрузкой позволяет оценить диастолический резерв левого желудочка и эффективность проводимой терапии у больных хронической диастолической сердечной недостаточностью.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Хроническая сердечная недостаточность среди госпитализированных пациентов / [А. А. Окунова, Т. М. Мураталиев, В. К. Звенцова, Ю. Н. Неклюдова]. - Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2007. - № 7 (2). - С. 138-141.

2. Окунова А. А. Диастолическая сердечная недостаточность у пожилых. Часть I. / А. А. Окунова, Т. М. Мураталиев, Д. А. Усупбаева // Центрально-Азиатский медицинский журнал. – 2007. - № 13 (2-3). - С. 249-253.

3. Окунова А. А. Диастолическая сердечная недостаточность у пожилых. Часть II. / А. А. Окунова, Т. М. Мураталиев, Д. А. Усупбаева // Центрально-Азиатский медицинский журнал. – 2007. - № 13 (4-5). - С. 390-395.

4. Окунова А. А. Эффективность терапии эналаприлом и лозартаном у больных пожилого возраста с диастолической сердечной недостаточностью / А. А. Окунова, Т. М. Мураталиев // Центрально-Азиатский медицинский журнал. – 2007. - № 13 (6). - С.430-435.

5. Окунова А. А. Влияние эналаприла, лозартана и их комбинации на клинические и гемодинамические параметры у пожилых больных с диастолической сердечной недостаточностью / А. А. Окунова // Наука и новые технологии. - 2007. - № 3-4. - С. 250-252.

6. Окунова А. А. Влияние эналаприла и лозартана на качество жизни и функциональный статус пожилых больных диастолической сердечной недостаточностью / А.А. Окунова // Здоровоохранение Кыргызстана. – 2010.- № 4. – С. 31-33.

7. Окунова А. А. Эффективность различных вариантов медикаментозной терапии у больных пожилого возраста с диастолической сердечной недостаточностью / А.А. Окунова // Терапевтический вестник. Алматы, 2009. - № 3 (23). - С. 367-370.

8. Окунова А. А. Клинико-функциональная характеристика диастолической сердечной недостаточности у больных пожилого возраста / А.А. Окунова // Известия Вузов. – 2011. - № 2. – С. 95-99.

РЕЗЮМЕ

Диссертации Окуновой Асель Асамбаевны на тему: «Клинико-функциональная характеристика хронической диастолической сердечной недостаточности и эффективность моно- и комбинированной терапии эналаприлом и лозартаном у больных пожилого возраста с коронарной болезнью сердца» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Ключевые слова: хроническая диастолическая сердечная недостаточность, пожилые, эналаприл, лозартан.

Цель исследования: оценить клинико-функциональные особенности хронической диастолической сердечной недостаточности и эффективность моно- и комбинированной терапии эналаприлом и лозартаном у больных коронарной болезнью сердца пожилого возраста.

Материал и методы исследования: в исследование включены 137 пациентов пожилого возраста с систолической и 108 пожилых больных с диастолической ХСН. Пожилые больные с диастолической ХСН разделены на 3 группы: I гр. (35 чел.) принимали эналаприл, II гр. (38 чел.) - лозартан, III группа (35 чел.) - комбинированную терапию. Проводилось: общеклиническое обследование, регистрация ЭКГ, ЭхоКГ в покое и проведением дозированной ручной изометрической нагрузки, ТШХ, оценка КЖ.

Результаты исследования показали, что среди пациентов пожилого возраста с диастолической ХСН преобладают женщины (79,6%), лица с артериальной гипертензией (87,0%), ожирением (58,4%), сахарным диабетом (19,4%). При «гипертрофическом» типе диастолической дисфункции как прием эналаприла и лозартана, так и их комбинация в течение 12 месяцев, сопровождался улучшением функционального статуса, повышением толерантности к физическим нагрузкам, улучшением КЖ, а так же улучшением показателей ТМДП. При «псевдонормальном» типе прием эналаприла, в отличие от лозартана, не улучшает диастолический резерв ЛЖ. Прием комбинированной терапии сопровождался увеличением числа побочных эффектов. Проба с изометрической нагрузкой позволяет оценить диастолический резерв ЛЖ и эффективность проводимой терапии у пожилых больных с диастолической ХСН.

Научная новизна: Установлено, что диастолическая ХСН у пожилых больных по сравнению с систолической сердечной недостаточностью чаще встречается у женщин, лиц с ожирением, артериальной гипертензией, сахарным диабетом. При «гипертрофическом» типе дисфункции применение как эналаприла, так и лозартана приводит к улучшению показателей трансмитрального диастолического потока. При «псевдонормальном» типе дисфункции прием эналаприла не улучшает диастолический резерв левого желудочка. Сочетание эналаприла с лозартаном приводит к увеличению числа побочных эффектов, требующих отмены препарата.

Рекомендации по использованию: результаты работы рекомендуется внедрить в практику лечебно-профилактических учреждений, а также в программу обучения клинических ординаторов и циклы постдипломной подготовки врачей.

Область применения: кардиология.

Окунова Асель Асамбаевнанын «Диастоликалык жүрөк өнөкөт жетишсиздигинин клиникалык-функционалдык мүнөздөмөсү жана коронардык жүрөк оорусу бар улгайган оорулууларды дарылоодо эналаприл жана лозартан колдонулган моно- жана айкалыштырылган терапиясынын эффективдүүлүгү» темасындагы 14.01.05 – кардиология адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты илимий даражасын алуу үчүн жазган диссертациясынын КОРУТУНДУСУ

Ачкыч сөздөр: диастоликалык жүрөк өнөкөт жетишсиздиги, улгайгандар, эналаприл, лозартан.

Изилдөөнүн максаты: диастоликалык жүрөк өнөкөт жетишсиздиги клиникалык-функционалдык өзгөчөлүктөрүн жана коронардык жүрөк оорусу бар улгайган оорулууларды дарылоодо эналаприл жана лозартан колдонулган моно- жана айкалыштырылган терапиясынын эффективдүүлүгүн баалоо.

Изилдөө материалы жана ыкмалары: изилдөөгө улгайган жаштагы 137 систоликалык жүрөк өнөкөт жетишсиздигинин (ЖӨЖ) менен оорулуу пациент жана 108 улгайган ишемикалык генездин диастоликалык ЖӨЖ менен оорулуу пациент катышкан. Улгайган диастоликалык ЖӨЖ бар пациенттер 3 топко бөлүнгөн. I-топ (35 оорулуу) эналаприл ичишкен, II-топ (38 киши) – лозартан ичишкен, III-топ (35 киши) – эналаприл менен лозартан айкалышкан терапиясында болгон. Алар төмөнкү изилдөөлөрдөн өтүшкөн: жалпы клиникалык текшерүү, колдо дозаланган изометрикалык машыктыруу менен ЭхоКГ каттоо, ЭКГ, алты мүнөт басуу сынагы, жана жашоо сапатын баалоо.

Изилдөөнүн жыйынтыктары: диастоликалык ЖӨЖ бар улгайган пациенттердин арасында аялдар (79,6%), артериалдык гипертензия менен (87,0%), семиздик (58,4%), кант диабети (19,4%). Диастоликалык дисфункциянын «гипертрофикалык» түрү учурунда 12 ай бою эналаприлдин өзүн, лозартандын өзүн, жана алардын айкалышын ичүү да бирдей эле функционалдык статустун жакшыртуусуна, физикалык машыгууларга толеранттуулуктун өсүшүнө, жашоо сапатынын жогорулашына алып келди, жана трансмитралдык диастоликалык агымдын көрсөткүчтөрүнүн жакшыртуусуна алып келет. Дисфункциянын «псевдонормалдуу» түрү учурунда эналаприлди ичүү сол карынчанын диастоликалык резервин жакшыртпайт, ал эми лозартанды ичүү баштапкы псевдонормалдуу түрдүн бузулган релаксация спектрин карай жылышына алып келет. Эналаприл

жана лозартандын айкалышкан терапиясын алган диастоликалык ЖӨЖ жана коронардык жүрөк оорусу бар улгайган пациенттердин арасында терс кошумча эффектердин орчундуу саны байкалып, ал дарыны ичүүнү токтотууга алып келди. Изометрикалык машыгуу менен сыноо сол карынчанын диастоликалык резервин жана диастоликалык ЖӨЖ бар улгайган оорууларга өткөрүлгөн терапиянын эффективдүүлүгүн баалоого мүмкүнчүлүк берет.

Алынган натыйжалардын илимий жаңылыктары. Улгайган орулуулардын ичинен өнөкөт диастоликалык жүрөк алсыздыгы систоликалык жүрөк алсыздыгына караганда бир кыйла көбүрөөк аялдарда, толук адамдарда, артериалдык гипертензия кант диабетти менен ооругандарда кездешет. ИАПФ же АРАны белгилөө тууралуу маселени чечүү үчүн, сол карынчанын диастоликалык дисфункциясынын түрүн аныктоо зарыл. Дисфункциянын “гипертрофикалык” түрүндө эналаприл сыяктуу эле лозартанды колдонуу трансмитралдык диастоликалык агымынын жакшыртылган көрсөткүчтөрүнө алып келет. Дисфункциянын “псевдонормалдуу” түрүндө эналаприл колдонуу сол карынчанын диастоликалык резервин жакшыртпайт. Трансмитралдык диастоликалык агымга көрсөткүчү бар препараттарынын бири монотерапия алдында айкалыштырылган терапиянын өзгөчөлүгү аныкталган эмес. Андан тышкары, жүрөктүн коронардык оорусун өнөкөт диастоликалык жүрөк алсыздыгы бар улгайгандарды дарылоодо эналаприл лозартан менен айкалыштырганда, препаратты алмаштырууга талап кылынып, жагымсыз майнаптардын санынын көбөйүшүнө алып келет. Бул байкоо дозаланган изометриялык жүктөөнү кол менен жүргүзүү диастоликалык резервди жана өнөкөт жүрөк алсыздыгы бар улгайган бейтаптардын жүргүзүлгөн терапиянын натыйжалуулугун баалоого мүмкүндүк берет.

Колдону боюнча сунуштар: Иштин жыйынтыктары дарылоо мекемелердин практикасына, ошондой эле клиникалык ординаторлору окутууда жана циклеринде колдонуу үчүн сунуш кылынат.

Колдонулучу чөйрө: кардиология.

SUMMARY

of the thesis of Okunova Asel titled: “Clinico-functional characteristic of a diastolic chronic heart failure and effectiveness of mono- and combined therapy using enalapril and losartan on patients with coronary heart disease at elderly age” for the degree of candidate of medical science, speciality 14.01.05 – cardiology.

Keywords: diastolic chronic heart failure, elderly, enalapril, losartan.

Research objective: to evaluate clinico-functional specifics of diastolic chronic heart failure and effectiveness of using mono- and combined therapy using enalapril and losartan on patients with coronary heart disease at elderly age.

Research material and research methods: research covered 137 patients at elderly age with systolic chronic heart failure (CHF) and 108 elderly patients with diastolic CHF of ischemic genesis. Elderly patients with diastolic CHF are divided into 3 groups. I gr. (35 patients) took enalapril, II gr. (38 people) – losartan, III gr. (35 people) were on combined therapy with enalapril and losartan. The following was undertaken: general clinical checkup, registration of echocardiography with predosed manual isometric exercise, ECG, 6 minute walk test, QOL evaluation.

Research results demonstrated that women (79,6%), persons with arterial hypertension (87,0%), obesity (58,4%), diabetes (19,4%) prevail among patient at elderly age with diastolic CCI. In case of “hypertrophic” type of diastolic dysfunction, intake of both enalapril and losartan, as well as its combination during 12 months was accompanied by improvement of functional status, increased tolerance to physical exercises, improved quality of life and leads to improved indicators of transmitral diastolic flow. In case of “pseudonormal” type of dysfunction intake of enalapril does not improve diastolic reserve of the left ventricle, whereas intake of losartan leads to a shift of initial pseudonormal type toward the impaired relaxation range. Intake of a combined therapy of enalapril and losartan by patients with coronary heart disease at elderly age with diastolic CHF was accompanied by significant number of side effects leading to withdrawal of the medicine. Test with isometric exercise allows evaluation of diastolic reserve of the left ventricle and effectiveness of the therapy applied on elderly patients with diastolic CHF.

Scientific novelty of the results. Found that chronic diastolic CHF in elderly patients compared with systolic CHF is more common in women, persons with overweight, hypertension, diabetes mellitus. To address the question of the appointment of an ACE inhibitor or ARB, you must identify the type of diastolic left ventricular dysfunction. At the "hypertrophic" type of dysfunction, the use of both enalapril and losartan leads to an improvement in diastolic transmitral flow. At the "pseudonormal" type of dysfunction taking enalapril did not improve diastolic reserve of the left ventricle. There was no benefit of combination therapy to monotherapy with one of the drugs on the parameters of transmitral diastolic flow. Moreover, the combination of enalapril with losartan in patients with coronary heart disease in elderly diastolic CHF leads to an increase in side effects requiring discontinuation of the drug. Conduct tests with manual dosage isometric load to evaluate diastolic reserve and efficiency of therapy in elderly patients with diastolic CHF.

Recommendations for application: it is recommended to introduce results of work to the practice of the medical and prophylactic institutions as well as to the educational program for all family doctors and residents.

Field of application: cardiology.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
АРА	- антагонисты рецепторов к ангиотензину II
ИАПФ	- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИМТ	- индекс массы тела
КБС	- коронарная болезнь сердца
КЖ	- качество жизни
ЛЖ	- левый желудочек
РААС	- ренин-ангиотензин-альдостероновая система
ТМДП	- трансмитральный диастолический поток
ТШХ	- тест с шестиминутной ходьбой
ФК	- функциональный класс
ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ЭКГ	- электрокардиограмма
ЭхоКГ	- эхокардиография
DT	- время замедления кровотока раннего диастолического наполнения
Е/А	- соотношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения желудочков
IVRT	- время изоволюмического расслабления