

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

АФАНАСЮК Оксана Іванівна

УДК: 616.12:616.839:616.12-008.46:616.132.2-008.64:616.379-008.64

**РОЛЬ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ І ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСУ У
РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА
ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ
ДІАБЕТОМ ІІ ТИПУ І МЕТОДИ УДОСКОНАЛЕНОГО ЛІКУВАННЯ**

14.01.11 – кардіологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Івано-Франківськ – 2006

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор

ДЕНИСЮК Віталій Іванович,

Вінницький національний медичний університет

ім. М.І. Пирогова МОЗ України,

завідувач кафедри госпітальної терапії №2

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **ШВЕД Микола Іванович,**
Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної імунології і алергології,

- доктор медичних наук, професор **КУРЯТА Олександр Вікторович,**
Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, завідувач кафедри госпітальної терапії №1 і профпатології

Провідна установа: Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеско АМН України, відділ серцевої недостатності

Захист дисертації відбудеться «22» березня 2006 року о 13:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 20.601.01 при Івано-Франківському державному медичному університеті (76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Івано-Франківського державного медичного університету за адресою: 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2

Автореферат розісланий «21» лютого 2006 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук

професор Дельцова О.І.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВСР – варіабельність серцевого ритму
ВТМ – відносна товщина міокарда
ДТМК – діастолічний трансмітральний кровотік
ЕКГ – електрокардіограма
ЕхоКГ - ехокардіографія
ІКСР(ІКСО) – індекс кінцевого систолічного розміру (об'єму)
ІКДР(ІКДО) – індекс кінцевого діастолічного розміру (об'єму)
ІММ – індекс маси міокарда
ІХС – ішемічна хвороба серця
КДТ – кінцевий діастолічний тиск
ЛШ – лівий шлуночок
МС – міокардіальний стрес
МШП – міжшлуночкова перетинка
ФВ – фракція викиду
ФК- функціональний клас
ХМ-ЕКГ- холтерівське моніторування електрокардіограми
ХСН – хронічна серцева недостатність
ЦД – цукровий діабет
ЧСС – частота серцевих скорочень

Підписано до друку 17.02.2006 р. Замовл. № 245.
Формат 60x90 1/16 Ум. друк. арк. 0,9 Друк офсетний.
Наклад 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Хронічна серцева недостатність (ХСН) – має неухильно прогресуючу тенденцію в Україні і є самою поширеною причиною смерті та інвалідизації хворих з серцево-судинними захворюваннями (Л.Т. Малая, 2001). Наявність цукрового діабету (ЦД) II типу є третьою причиною розвитку ХСН, переважаючи за значимістю гострий інфаркт міокарда, вади серця і дилатаційну кардіоміопатію (В.Ю. Мареев, 2003). Якщо патогенез ХСН при ІХС достатньо вивчений, то механізми виникнення ХСН при поєднанні ІХС з ЦД II типу залишаються мало відомими. Між тим, поєднання ІХС з ЦД значно ускладнює перебіг кожного захворювання, суттєво погіршує якість життя, підвищує ризик серцево-судинних ускладнень та загальну летальність (Е.Н. Амосова, 2001).

У розвитку ХСН у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД II типу основна роль належить важкому та дифузному атеросклеротичному враженню коронарних судин, що розвивається значно швидше, ніж у хворих без ЦД [А.С. Ефимов, 2000), розвитку ендотеліальної дисфункції коронарних судин (С.В. Краснокутский, 2004), порушенню ауторегуляторної відповідної реакції мікросудин при підвищених потребах міокарда, структурним змінам коронарних судин і діабетичній кардіоміопатії (А.С. Ефимов, 1989), вегетативній нейропатії, що сприяє зменшенню коронарного вазодилатуючого резерву (Е.Н. Амосова, 2001), а також специфічним метаболічним порушенням (В.Ю. Мареев, 2003). В основі вищевказаних механізмів у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД II типу лежить збільшення використання міокардом, в якості джерела енергії, вільних жирних кислот та кетонових тіл, а також зменшення окислення глюкози. Ці процеси сприяють перенавантаженню кардіоміоцитів іонами Ca^{2+} і, як наслідок, зниженню спроможності серцевого м'яза ефективно компенсувати порушення функцій, внаслідок чого розвивається дисфункція лівого шлуночка (ЛШ) (Б.Н. Маньковский, 1999).

Гіперінсулінемія викликає реплікацію ДНК, і тим самим, незворотно гіпертрофію ЛШ. Підвищений рівень колагену в міокарді, а також гіпертрофія ЛШ призводять до втрати еластичності і появи “жорсткості”, підвищення кінцевого діастолічного тиску (КДТ), що призводить до розвитку ХСН.

Механізми, які лежать в основі прогресування ХСН, по суті зводяться до двох феноменів, які позначаються збірними термінами “ремоделювання серця” і “нейрогуморальна активація” (Л.Г. Воронков, 2001). Процеси ремоделювання серця у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД II типу, ускладнених ХСН вивчені недостатньо. Тому дослідження цих процесів та нейрогуморальної активації дозволить зробити диференційований підхід до лікування ХСН.

Вищевикладене стало передумовою для проведення даного дослідження по вивченню факторів, які призводять до виникнення ХСН у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД II типу і пошуку методів їх корекції в лікуванні.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація входить до конкурсної держбюджетної теми кафедри госпітальної терапії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова за замовленням МОЗ України: “Структурно-функціональні, вегетативні та мембранні процеси при ішемічній хворобі серця, гіпертонічній хворобі, аритміях і інших захворюваннях серця і методи підвищення ефективності і безпеки фармакологічних коректорів” (номер державної реєстрації 0198U005613).

Мета дослідження - підвищення ефективності лікування серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом II типу з урахуванням особливостей ремоделювання серця, функціонального стану, порушень серцевого ритму та вегетативної регуляції серцевого ритму, шляхом удосконаленого лікування.

Завдання наукового дослідження:

1. Оцінити структурно-геометричні особливості і функціональний стан ЛШ за даними ехокардіографічного (ЕхоКГ) дослідження у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД II типу, ускладнених ХСН.

2. Вивчити характер структурно-геометричного ремоделювання ЛШ у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД II типу, ускладнених ХСН.

3. Вивчити характер та циркадність серцевого ритму та епізодів ішемії міокарда за даними холтерівського моніторингу електрокардіограми (ХМ-ЕКГ) у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД II типу, ускладнених ХСН.

4. Визначити характер вегетативної регуляції серцевого ритму у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД II типу, ускладнених ХСН.

5. Визначити вплив різних чинників, які сприяють виникненню ХСН у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД II типу.

6. Оцінити ефективність різних методів лікування: комбінації еналаприлу і небівололу; еналаприлу, небівололу і триметазидину; еналаприлу, небівололу і ловастатину на клінічний перебіг, внутрішньосерцеву гемодинаміку, діастолічну функцію, структурно-геометричне ремоделювання ЛШ, характер і структуру частоти серцевих скорочень (ЧСС), порушення ритму серця, ішемію міокарда, стан вегетативної регуляції серцевого ритму у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД II типу, ускладнених ХСН.

Об'єкт дослідження – 187 хворих на ІХС в поєднанні з ЦД II типу, ускладнених ХСН.

Предмет дослідження – клінічний стан пацієнтів на ІХС в поєднанні з ЦД II типу, ускладнених ХСН, структурно-геометричні показники, систолічна і

діастолічна функція міокарда, структурно-геометричне ремоделювання ЛШ, характер і структура ЧСС, порушень ритму та ішемії міокарда, стан вегетативної регуляції серцевого ритму та предиктори виникнення і розвитку ХСН, ефективність різних методів лікування ХСН.

Методи дослідження. Клінічне обстеження хворих; проведення тесту з шестихвилинною ходьбою, визначення цукру в крові та сечі, ліпідів, ЕКГ – дослідження, ХМ-ЕКГ, визначення ВСР, ЕхоКГ дослідження в М- та В-режимах з імпульсною міокардіальною доплерографією.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД II типу, ускладнених ХСН, проведена комплексна оцінка клінічного стану, рівня глюкози в крові і сечі, ліпідного спектру, структурно-функціональних показників, діастолічної функції, процесів ремоделювання ЛШ, характеру і структури ЧСС, порушень ритму серця, ішемії міокарда і ВСР. Встановлено особливості ремоделювання ЛШ у цих хворих в залежності від тривалості ІХС, ЦД II типу, ХСН і перенесеного інфаркту міокарда в анамнезі.

Уперше вивчено особливості діастолічної функції з гіпертрофічним типом діастолічного трансмітрального кровотоку (ДТМК) в залежності від стадії ХСН, тривалості ЦД II типу.

Досліджено частоту і структуру ЧСС, порушень ритму серця, ішемії в залежності від стадії ХСН, перенесеного інфаркту міокарда в анамнезі і типу ремоделювання ЛШ. Доведено, що найбільша кількість порушень ритму серця зустрічається при ексцентричній гіпертрофії ЛШ.

Уперше вивчено особливості ВСР у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД II типу, ускладнених ХСН в залежності від стадії ХСН, перенесеного інфаркту міокарда в анамнезі і типу ремоделювання ЛШ. Доведено, що у цих хворих характерне значне зниження ВСР, підвищення активності як симпатичної, так і парасимпатичної нервової системи, значне напруження регуляторних систем, зниження барорефлекторної регуляції.

За допомогою інформаційно-математичного аналізу виявлені чинники, які сприяють виникненню та прогресуванню ХСН у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД II типу: збільшення індексу кінцевого діастолічного розміру (іКДР), відсотку вкладу лівого передсердя у наповнення ЛШ, КДТ, тривалості ЦД і зменшення фракції викиду (ФВ) та швидкості раннього діастолічного наповнення.

Уперше вивчено вплив довготривалого (протягом 12 місяців) комплексного лікування еналаприлом, небівололом і ловастатином на структурно-геометричні показники і функціональний стан міокарда ЛШ, діастолічну функцію, частоту і структуру ЧСС, порушень ритму серця, ішемію та ВСР. Виявлено високу антиангінальну і антиаритмічну ефективність такої комбінації та поліпшення діастолічної функції ЛШ і ВСР.

Практичне значення отриманих результатів. Визначено ЕхоКГ-предиктори розвитку ХСН у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД II типу: а) ранні: значна гіпертрофія ЛШ, дилатація лівого передсердя, порушення ДТМК (порушення активної релаксації, збільшення жорсткості міокарда); б) пізні: дилатація порожнини ЛШ, лівого передсердя, зниження ФВ. До предикторів виникнення ХСН відносяться також: зниження загальної ВСР, вегетативна нейропатія серця, наявність дезадаптивних типів ремоделювання ЛШ.

Доведена ефективність та безпечність довготривалого застосування небівололу у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД II типу, ускладнених ХСН в комбінації з еналаприлом, оскільки така комбінація мала виражену антиангінальну, антиаритмічну ефективність, не порушувала вуглеводний обмін, зменшувала ознаки діабетичної дисліпідемії, покращувала внутрішньосерцеву гемодинаміку, діастолічну функцію, ВСР і сприяла сповільненню дезадаптивного ремоделювання серця.

Обґрунтований довготривалий прийом еналаприлу, небівололу і триметазидину у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД II типу, ускладнених ХСН, у зв'язку з високою антиангінальною, антиаритмічною ефективністю, зменшенням дезадаптивного ремоделювання серця, покращенням діастолічної функції і ВСР.

Виявлено позитивний вплив на клінічну ефективність, ліпідний спектр, діастолічну функцію, антиаритмічний, антиангінальний ефекти, ВСР, обґрунтовано довготривале використання комплексного лікування еналаприлом, небівололом і ловастатинном.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджені в лікувальний процес міських клінічних лікарень №1 і №3, обласної і центральної районної лікарень м. Вінниці і клінічного санаторію «Хмільник» м. Хмільника Вінницької області. Матеріали дослідження впровадженні в педагогічний процес кафедри госпітальної терапії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно проведено: патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури з обраної теми, визначення завдання, підбір та клінічне обстеження хворих із використанням загальноклінічних і інструментальних методик, здійснена статистична обробка та аналіз отриманих даних, оформлена дисертаційна робота, сформульовані висновки і практичні рекомендації.

Апробація результатів роботи. Матеріали дисертації були представлені і обговорені на міжнародній науковій конференції студентів і молодих вчених “Актуальні проблеми клінічної і теоретичної медицини” (м. Дніпропетровськ, 2001), VI науково-практичній конференції “Актуальні питання внутрішніх хвороб” (м. Вінниця, 2003), VII науково-практичній конференції “Актуальні

питання терапії та санаторно-курортного лікування” (м. Хмільник, 2004), VII національному конгресі кардіологів України (м. Дніпропетровськ, 2004), VIII міжобласній науково-практичній конференції “Актуальні проблеми внутрішніх хвороб” (м. Вінниця, 2005), VIII Пленумі правління Асоціації кардіологів України “Порушення ритму серця: сучасні підходи до лікування” (м. Київ, 2005), IV національному конгресі геронтологів і геріатрів України (м. Київ, 2005) та на науково-практичних конференціях молодих вчених у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця, 2002, 2003, 2004, 2005).

Дисертаційна робота апробована на спільному засіданні кафедр терапевтичного профілю, ендокринології і курсу клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, лікарів кардіологічних відділень міської клінічної лікарні №1 м. Вінниці і клінічного санаторію “Хмільник” м. Хмільника 14 жовтня 2005 року.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових робіт, з яких 3 статті в наукових фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 1 розділ у монографії, 15 публікацій у збірниках наукових конгресів, пленумів, конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 147 сторінках основного комп’ютерного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, трьох розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 64 таблицями і 14 рисунками. Список літератури містить 319 джерел, з них 134 - кирилицею та 185 - латиною.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 303 особи, із них хворих на ІХС в поєднанні з ЦД II типу, ускладнених ХСН – 187 (основна група, жінок – 37, чоловіків – 150), віком від 45 до 74 років, середній вік яких склав $55,28 \pm 0,86$ років. У контрольну групу увійшли 88 пацієнтів на ІХС, ускладнену ХСН без ЦД, (середній вік $56,66 \pm 0,51$ років, жінок – 30, чоловіків – 58). Обстежено 28 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю до досліджуваних груп.

ХСН I стадії визначалась у 120 (64,17%) пацієнтів, II-A стадії – у 67 (35,83%), II функціональний клас (ФК) - у 120 (64,17%), III ФК - у 67 (35,83%). Для оцінки ФК ХСН хворим проводили тест з 6-хвилинною ходьбою. В основній і контрольній групах переважали особи зі стабільною стенокардією напруги II і III ФК (32,62% і 53,48% відповідно). Серед обстежених основної групи легкий перебіг ЦД визначався у 39 (20,86%) пацієнтів, середній – у 148

(79,14%). Артеріальна гіпертензія з однаковою частотою спостерігалась у осіб обох груп, а перенесений ІМ достовірно частіше зустрічався у пацієнтів основної групи ($p < 0,01$).

Обстеження включало: 1) загально-клінічні методи; 2) визначення цукру в крові натще глюкозооксидазним методом на глюкометрі “EKSAN-G”; 3) визначення ліпідів ферментативним методом на біоаналізаторі “Bio Systems BTS-330”; 4) ЕКГ – дослідження в 12 загальноприйнятих відведеннях; 5) ХМ-ЕКГ за допомогою програмно-апаратного комплексу “Холтерівські системи моніторингу ЕКС “DiaCard”, розроблений АТЗТ “Сольвейг”; 6) визначення ВСР за допомогою програми “КардіоБіоритм” АОЗТ “Сольвейг”; 7) ЕхоКГ в М- та В-режимах з імпульсною міокардіальною доплерографією на апараті “SIM-5000 plus”. Для визначення характеру структурно-геометричного ремоделювання ЛШ у обстежених хворих застосовували розподіл за А. Ganau (1992). Діагностику діастолічної дисфункції ЛШ здійснювали на основі аналізу порушень ДТМК.

Пацієнти основної групи були розподілені на три підгрупи, у залежності від проведених терапевтичних заходів. Хворим II-а підгрупи (20 пацієнтів) призначалась базисна терапія: еналаприла малеат (ренітек, фірми “Merck Sharpan and Dohme”, США) у дозі 20 мг/доб і небіволол (небілет, фірми “Berlin-Chemie (Menarini Group)”, Італія-Німеччина) у дозі 5 мг/доб. Обстеженим II-б підгрупи (22 пацієнти) було запропоновано лікування базисною терапією в поєднанні з триметазидином (предуктал, фірми “Servier”, Франція) у дозі 60 мг/доб. У наступній II-в підгрупі (21 пацієнт) лікування здійснювали базисною терапією і ловастатином (ловастатин-КМП, фірми “Київмедпрепарат”, Україна) у дозі 20 мг/доб. Усім пацієнтам призначались кишковорозчинні форми ацетилсаліцилової кислоти (асацил-А) у дозі 325 мг/доб, а також цукрознижуюча і симптоматична терапія.

Оцінка ефективності призначеного лікування проводилась за клінічними даними через 1 місяць від початку лікування. Терапія вважалась ефективною, якщо зникали або зменшувались симптоми ХСН, частота нападів стенокардії, потреба в сублінгвальному прийомі нітрогліцерину, підвищувалась толерантність до фізичного навантаження. При наявності клінічного ефекту та згоди хворого терапія призначалась упродовж 12 місяців.

Результати дослідження опрацьовували методами варіаційного статистичного аналізу з визначенням t – критерію Ст’юдента. Кореляційні співвідношення оцінювали методом лінійної кореляції для параметричних даних і методом рангової кореляції Спірмена для непараметричних даних. Парні групові порівняння проводились непараметричним методом Манн-Уїтні. При аналізі залежних вибірок застосовувався критерій Вілкоксона.

Результати дослідження та їх обговорення. Порівняльний аналіз показників внутрішньосерцевої гемодинаміки виявив, що у пацієнтів на ІХС в поєднанні з ЦД II типу, ускладнених ХСН в порівнянні з пацієнтами без ЦД визначався більший ступінь дилатації шлуночків і лівого передсердя ($p < 0,05$). Аналізуючи товщину стінок ЛШ, виявили достовірне потовщення задньої стінки і міжшлуночкової перетинки (МШП), зменшення відсотку їх укорочення, збільшення iMM і ВТМ ($p < 0,05$), що свідчить про достовірно більший ступінь гіпертрофії міокарда ЛШ і погіршення піддатливості стінок ЛШ у хворих з ЦД II типу. До особливостей функціональних показників внутрішньосерцевої гемодинаміки слід віднести збільшення ФВ, індексу ударного об'єму ($p < 0,05$), що вказує на достовірно кращий стан систолічної функції ЛШ у хворих основної групи, що обумовлено наявністю більш вираженої гіпертрофії міокарда ЛШ. Для хворих з ЦД характерне зростання міокардіального стресу (МС) на 27,82% ($p < 0,001$), за рахунок дилатації порожнин, гіпертрофії міокарда і погіршення піддатливості стінок. У хворих основної групи ХСН I стадії розвивалась на ґрунті наступних змін: нормальних величин лінійних і об'ємних показників і значної гіпертрофії ЛШ на відміну від пацієнтів контрольної групи, де розвиток ХСН I стадії відбувався на тлі збільшених як об'ємних, так і лінійних показників та достовірно меншого ступеня гіпертрофії стінок ЛШ. У пацієнтів основної групи з ХСН II-A стадії відмічалась більш виражена дилатація шлуночків (збільшення індексу кінцевого систолічного об'єму (iКСО) на 8,45%, індексу кінцевого діастолічного об'єму (iКДО) – на 9,89%, індексу правого шлуночка – на 10,83%) і значна гіпертрофія міокарда (збільшення товщини задньої стінки на 6,67%, iMM ЛШ – на 5,22%) в порівнянні з пацієнтами без ЦД.

У пацієнтів контрольної групи нормальний тип ДТМК визначався у 46 (85,19%) хворих, гіпертрофічний – у 8 (14,81%). В основній групі спостерігалось збільшення кількості пацієнтів із діастолічною дисфункцією, що обумовлено вираженою гіпертрофією ЛШ, ішемічними та фіброзними змінами в міокарді. Нормальний тип ДТМК визначався у 16 (34,78%) пацієнтів, гіпертрофічний – у 30 (65,22%). Аналіз діастолічної функції виявив, що у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД II типу з нормальним типом ДТМК, на відміну від пацієнтів без ЦД спостерігались початкові прояви порушення релаксації ЛШ, збільшення жорсткості міокарда та вкладу лівого передсердя в наповнення ЛШ ($p < 0,05$). У хворих основної групи з гіпертрофічним типом ДТМК виявлено достовірне збільшення вкладу пізнього передсердного наповнення ЛШ, жорсткості міокарда ($p < 0,05$), що призводить до більш вираженого інтерстиціального ремоделювання серця. Аналіз діастолічної функції у хворих з ЦД II типу в залежності від її стадії виявив значне порушення релаксації міокарда у пацієнтів з ХСН I та II-A стадій. Спостерігалось достовірне

зменшення швидкості раннього діастолічного наповнення, суттєве збільшення відсотку вкладу лівого передсердя в наповнення ЛШ та жорсткості міокарда ($p < 0,05$). Виявлена кореляційна залежність між рівнем глюкози і КДТ ($r = 0,63$; $p < 0,005$), між індексом жорсткості міокарда і тривалістю ЦД ($r = 0,58$; $p < 0,01$), ІХС ($r = 0,49$; $p < 0,05$) та ВТМ ($r = 0,49$; $p < 0,05$).

Аналіз показників діастолічної функції у хворих основної групи з ХСН II-A стадії виявив достовірне збільшення жорсткісних характеристик міокарда ЛШ: індексу жорсткості на 30,00% ($p < 0,001$) і КДТ – на 27,95% в порівнянні з хворими з ХСН I стадії. Аналіз діастолічної функції у цих хворих в залежності від тривалості ЦД виявив, що при перебігу ЦД від 3 до 6 років і більше визначались порушення структури раннього діастолічного наповнення ЛШ: зменшення пікової швидкості та збільшення часу, збільшення відсотку вкладу лівого передсердя в наповнення ЛШ, КДТ, індексу жорсткості міокарда ($p < 0,05$). Отже, із збільшенням тривалості ЦД зростає жорсткість міокарда, що призводить до розвитку інтерстиціального ремоделювання серця.

В основній групі відсоток хворих із нормальною геометрією серця зменшився на 6,39%, з ексцентричною гіпертрофією зріс на 1,90%, з концентричним ремоделюванням – на 4,73%, тобто збільшилась кількість хворих із дезадаптивними типами ремоделювання серця в порівнянні з контрольною групою.

Особливостями внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих основної групи з нормальною геометрією серця в порівнянні з такими пацієнтами контрольної групи визначалось достовірне збільшення індексу діаметра аорти на 7,34% ($p < 0,05$), що свідчить про більш виражений атеросклеротичний процес в аорті. При ексцентричній гіпертрофії ЛШ було виявлено більш виражену гіпертрофію ЛШ (збільшення iMM ЛШ на 4,18%, товщини МШПд – на 8,93%, $p < 0,05$), тенденцію до збільшення порожнини ЛШ (збільшення $iKDO$ на 7,35%, $iKCO$ – на 7,36%). Аналіз концентричної гіпертрофії ЛШ виявив достовірне зменшення порожнини і розмірів ЛШ, зменшення порожнини лівого передсердя і значну гіпертрофію міокарда ($p < 0,05$).

Аналіз ЕКГ змін виявив, що у пацієнтів на ІХС в поєднанні з ЦД II типу, ускладнених ХСН, зустрічались частіше надшлуночкові і шлуночкові екстрасистоли, пароксизми фібриляції передсердь ($p < 0,001$), різні види блокад ($p < 0,05$), патологічні зміни зубця Т, рубцеві зміни, елевація чи депресія сегмента ST більше, ніж на 1 мВ, гіпертрофія міокарда ($p < 0,001$), в порівнянні з хворими без ЦД.

Оцінюючи характеристику і структуру показників ХМ-ЕКГ за ЧСС у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД II типу, ускладнених ХСН виявлено достовірне збільшення середньої ЧСС, ЧСС в активний період ($p < 0,05$), що вказує на переважання впливу симпатичної нервової системи на синусовий вузол та є

ознакою тотальної вегетативної блокади серця в порівнянні з контрольною групою. Циркадний індекс знизився на 2,63% ($p < 0,05$), що свідчить про ригідність ритму серця та порушення вегетативної регуляції синусового вузла за рахунок зменшення кількості та чутливості рецепторів у зв'язку з метаболічними і дегенеративними змінами. Виявлена кореляційна залежність між величиною циркадного індексу та відсотком укорочення МШП ($r = 0,49$; $p < 0,05$).

Аналіз частоти і структури порушень серцевого ритму виявив у хворих основної групи достовірне збільшення кількості надшлуночкових, парних та групових шлуночкових екстрасистол протягом доби ($p < 0,05$), що вказує на більш виражену електричну негомогенність міокарда передсердь і шлуночків. За результатами ХМ-ЕКГ у цих хворих достовірно збільшилась загальна кількість епізодів ішемії міокарда за добу в порівнянні з контрольною групою, загальна тривалість епізодів ішемії, епізодів больової ішемії міокарда – в 5,65 рази і безбольової – в 26,16 рази ($p < 0,001$). Це свідчить за більш виражені ішемічні зміни, гіпертрофію ЛШ, діастолічну дисфункцію, атеросклероз коронарних судин та мікро- і макроангіопатії у хворих з ЦД II типу.

У пацієнтів основної групи з ексцентричною гіпертрофією ЛШ у порівнянні з нормальною геометрією серця, збільшились загальна кількість епізодів синусової брадикардії на 28,90%, тахікардії – на 41,18%, загальна кількість парних і групових шлуночкових екстрасистол – у 31,81 рази ($p < 0,05$), що свідчить за більш значні порушення вегетативної регуляції синусового вузла та виражену електричну нестабільність міокарда ЛШ. У хворих з концентричною гіпертрофією ЛШ - відмічалось зменшення загальної кількості періодів синусової брадикардії на 37,34%, вдень – на 44,68%, уночі – на 31,73%, збільшення загальної кількості періодів синусової тахікардії в 2,21 рази, в денний час – в 2,09, у нічний – у 3,88 рази, що вказує на переважання впливу симпатичної нервової системи на ритм серця. Отже, найбільш виражені зміни характеру і структури ЧСС та порушень ритму серця визначались при ексцентричній гіпертрофії ЛШ.

Вивчаючи ВСР у хворих основної групи в порівнянні з контрольною, виявлені наступні особливості: зменшення загальної ВСР ($p < 0,05$), що підвищує ризик розвитку раптової смерті і сприяє прогресуванню ХСН; значне збільшення активності симпатичної нервової системи і напруження регуляторних систем ($p < 0,05$); розвиток вегетативної нейропатії серця (зниження спектральних показників, $p < 0,05$). У хворих з ХСН II-A стадії з ЦД II типу, в порівнянні з пацієнтами без ЦД, визначалось збільшення напруження регуляторних систем (вдень на 17,03%, уночі – на 54,09%), переважала абсолютна потужність високочастотних коливань ВСР. Це свідчить про активацію парасимпатичної нервової системи на тлі виснаження її симпатичної ланки на відміну від хворих

контрольної групи, де при ХСН II-A стадії переважала активність симпатичної нервової системи.

Інформаційно-математична оцінка отриманих даних виявила, що у пацієнтів на ІХС в поєднанні з ЦД II типу клінічна маніфестація ХСН зростала по мірі збільшення іКДР, сповільнення релаксації, збільшення перерозподілу трансмітрального кровотоку в бік систоли лівого передсердя, підвищення КДТ, збільшення тривалості ЦД. Вираженість ХСН була тим більшою, чим менші ФВ і максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення. В основі механізму розвитку ХСН лежить діастолічна дисфункція ЛШ (порушення релаксації і збільшення жорсткості міокарда). По мірі зменшення механізмів компенсації систолічної функції ЛШ спостерігається прогресування клінічних проявів ХСН.

Результати спостереження виявили суттєву антиангінальну дію комбінації еналаприлу і небівололу через 1 та 12 місяців лікування, що підтверджувалося клінічними та даними ХМ-ЕКГ (зменшилась тривалість больової і безбольової ішемії, загальна тривалість епізодів ішемії міокарда, $p < 0,05$). Спостерігалось зниження артеріального тиску, зменшення ознак ХСН. Кількість хворих з ХСН ФК III зменшилась на 70,00% через 1 місяць лікування і на 84,21% через 12 місяців, їх толерантність до фізичного навантаження збільшилась. Річний термін прийому небівололу призводив до зниження рівня тригліцеридів ($p < 0,05$), сприяв зменшенню проявів діабетичної дисліпідемії. Визначалось достовірне зменшення ЧСС через 1 і 12 місяців протягом доби ($p < 0,01$), загальної кількості надшлуночкових, шлуночкових і парних та групових шлуночкових екстрасистол ($p < 0,05$). Місячний прийом еналаприлу і небівололу призводив до зменшення МС на 27,28% ($p < 0,001$), а дванадцятимісячний - до суттєвого покращення параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки за рахунок зменшення іКДР, іКДО та іКСО ($p < 0,01$), МС – на 39,49% ($p < 0,001$). ФВ мала лише тенденцію до збільшення, а іММ ЛШ – до зменшення. Тим самим були сповільнені процеси дезадаптивного ремоделювання серця і попереджено прогресування ХСН.

Проведене лікування через 1 і 12 місяців значно зменшувало діастолічну дисфункцію ЛШ, внаслідок покращення активної релаксації ЛШ ($p < 0,01$), зменшення фракції пізнього передсердного наповнення ($p < 0,05$).

Лікування еналаприлом у поєднанні з небівололом призводило до достовірного збільшення загальної ВСР через 1 місяць лікування в нічний час, зменшення напруги регуляторних систем ($p < 0,05$) та збільшення потужності спектральних показників, що вказує на зменшення вегетативної нейропатії серця. Такі ж зміни, але більш виражені, визначались через 12 місяців терапії.

Додаткове призначення триметазидину у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД II типу, ускладнених ХСН до терапії еналаприлом і небівололом значно покращувало клінічний стан, якість життя, що виражалось у зменшенні

кількості нападів стенокардії через 1 і 12 місяців лікування, потреби в сублінгвальному прийомі нітроглицерину і ознак ХСН та підвищенні толерантності до фізичного навантаження ($p < 0,001$). Через 1 місяць лікування кількість пацієнтів з III ФК ХСН зменшилась на 86,36% ($p < 0,001$), II ФК ХСН визначався у 63,64% пацієнтів, I ФК – у 22,73% хворих. Через 12 місяців – III ФК ХСН визначався у 4,55%, II ФК – у 68,18%, I ФК – у 27,27% пацієнтів. Частота нападів стенокардії зменшилась на 12,02%, толерантність до фізичного навантаження підвищилась на 39,38% ($p < 0,05$), систолічний артеріальний тиск знизився на 20,48%, діастолічний – на 9,32%, і досягли рівня, який рекомендується дотримувати хворим з ЦД II типу, в порівнянні з терапією лише еналаприлом і небівололом. Достовірно вища антиангінальна ефективність, що підтверджується зменшенням загальної кількості епізодів ішемії на 54,84%, тривалості больової ішемії міокарда – на 74,12%, безбольової ішемії – на 75,15% ($p < 0,001$) за даними ХМ-ЕКГ.

Лінійні та об'ємні структурно-функціональні показники внутрішньосерцевої гемодинаміки мали тенденцію до зменшення через 1 місяць терапії, що призвело до достовірного зменшення іКДО та МС ($p < 0,05$) зі зниженням навантаження на одиницю поперечного перетину стінки ЛШ. Через 12 місяців терапія призвела до суттєвого зменшення іКДР, індексу кінцевого систолічного розміру (іКСР), іКДО, іКСО ($p < 0,001$) і покращення функціональних показників (збільшення ФВ, $p < 0,01$). Блокування процесів дезадаптивного ремоделювання ЛШ відбувалося за рахунок зменшення перенавантаження серця як об'ємом і тиском, так і шляхом міокардіального розвантаження (зменшення МС, $p < 0,001$). При порівнянні результатів комплексного лікування з триметазидином з терапією лише базисними препаратами у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД II типу, ускладнених ХСН, виявилось зменшення іКДР, іКСР, МС ($p < 0,01$), збільшення індексу ударного об'єму на 4,52%, ФВ – на 4,33%. Тобто терапія з триметазидином у більшій мірі сповільнює процеси структурно-геометричної перебудови міокарда і покращує функціональні показники. Кількість хворих з дезадаптивними типами ремоделювання серця через 12 місяців лікування зменшилась (з ексцентричною гіпертрофією - на 4,54%, з концентричною – на 9,09%).

Комбінована терапія з триметазидином сприяла поліпшенню глобальної діастолічної функції: через 1 і 12 місяців лікування, покращилась активна релаксація ЛШ, зменшились жорсткість міокарда і КДТ ($p < 0,05$). Лікування призвело до перерозподілу ДТМК у бік зменшення фракції пізнього діастолічного наповнення ЛШ, що вказує на сповільнення інтерстиціального ремоделювання серця. Позитивні зміни діастолічної функції через 12 місяців лікування було більш вираженим у пацієнтів, які отримували базисну терапію в поєднанні з триметазидином, ніж у хворих, які лікувались лише базисними

препаратами. При цьому швидкість раннього діастолічного наповнення збільшилась на 10,94%, а пізнього – зменшилась на 10,34% ($p < 0,05$).

Комбінована терапія еналаприлом, небівололом і триметазидином призводила до збільшення загальної ВСР ($p < 0,01$), підвищення впливу парасимпатичної нервової системи на ритм серця, достовірного зменшення напруги регуляторних систем через 1 і 12 місяців. Потужність спектральних показників достовірно збільшилась, що вказує на зменшення вегетативної нейропатії серця. Барорефлекторна регуляція суттєво покращилась ($p < 0,05$).

Лікування еналаприлом і небівололом у комбінації з ловастатином через 1 і 12 місяців мало виражену антиангінальну дію: зменшення як больової, так і безбольової ішемії міокарда ($p < 0,05$), збільшення переносимості фізичного навантаження ($p < 0,05$). Кількість пацієнтів з ХСН III ФК через 1 місяць лікування зменшилась на 66,67% і через 12 місяців – на 85,71% ($p < 0,001$), ФК II визначався у 52,38% і 57,14% пацієнтів відповідно. Через 1 місяць лікування зменшилися ознаки діабетичної дисліпідемії за рахунок зниження загального холестерину і ліпопротеїдів низької щільності, підвищення рівня ліпопротеїдів високої щільності ($p < 0,01$). Через 12 місяців гіполіпідемічна терапія була більш ефективною і призвела до зниження тригліцеридів.

Через 1 місяць лікування показники внутрішньосерцевої гемодинаміки достовірно не змінювались, окрім МС, який зменшився на 20,75% ($p < 0,05$). Через 12 місяців ця терапія призводила до покращення показників внутрішньосерцевої гемодинаміки (зменшилися іКДР, іКДО, іКСО, МС на 35,87%, $p < 0,001$), що сприяло регресу дезадаптивного ремоделювання серця. Кількість хворих з ексцентричною і концентричною гіпертрофіями ЛШ зменшилась на 4,76% і 9,53% відповідно, в порівнянні з місячним терміном лікування. Комбінація із ловастатином значно поліпшувала ДТМК (покращення активної релаксації ЛШ та зменшення вкладу пізнього діастолічного наповнення, жорсткості міокарда, $p < 0,05$). Це сприяло блокуванню інтерстиціального ремоделювання ЛШ.

Отже, найкращу антиангінальну дію мали комбінації еналаприлу, небівололу в поєднанні з триметазидином чи ловастатином. Найбільш ефективною у зменшенні атерогенної дисліпідемії була схема з ловастатином. Додаткове призначення триметазидину до базисного лікування мало виражений антиаритмічний ефект. Усі комбінації препаратів поліпшували внутрішньосерцеву гемодинаміку і ДТМК. Найефективнішою комбінацією, яка призводила до підвищення загальної ВСР і зменшення вегетативної нейропатії серця, була – з триметазидином.

На підставі аналізу отриманих даних нами удосконалені принципи лікування ХСН зі збереженою систолічною функцією ЛШ і гіпертрофічним типом ДТМК у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД II типу: зменшення ЧСС, що

призводить до покращення діастолічного наповнення ЛШ; антиангінальна терапія, яка призводить до зменшення ішемії та проявів діастолічної дисфункції (покращення активної релаксації та зменшення вкладу лівого передсердя в наповнення ЛШ); корекція АТ; антиаритмічна терапія (зменшення кількості екстрасистол та утримання синусового ритму), оскільки при гіпертрофічному типі ДТМК важливу роль у наповненні ЛШ відіграє систола передсердь.

Також нами проведено обґрунтування диференційного медикаментозного лікування ХСН зі збереженою систолічною функцією ЛШ (ФВ>45%) і гіпертрофічним типом ДТМК у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД II типу. Призначення триметазидину в обстежених хворих є доцільним з метою посилення антиангінальної та кардіопротекторної дії антиангінальних засобів; покращення структурно-функціональних параметрів серця (зменшення КСО, КДО, МС та збільшення ФВ); сповільнення дезадаптивного ремоделювання ЛШ; посилення антиаритмічного ефекту антиаритмічних препаратів. Призначення ловастатину в обстежених хворих є доцільним при недостатньому контролі рівня глюкози в крові; у хворих на ІХС з периферичним атеросклерозом; для посилення антиангінального ефекту; при будь-якому варіанті дисліпідемії, яка не корегується дієтою і нормоглікемією.

ВИСНОВКИ

У дисертації проведено узагальнення клініко-інструментального предикторів розвитку ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з цукровим діабетом II типу, виявлені особливості ремоделювання, порушень ритму серця, ішемії міокарда та стану вегетативної регуляції серцевого ритму, обґрунтування методів комплексного лікування.

1. У хворих на ІХС в поєднанні з цукровим діабетом II типу, ускладнених ХСН, визначались більш виражена гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, значне порушення піддатливості стінок, збільшення міокардіального стресу ($p<0,05$) у порівнянні з пацієнтами без цукрового діабету. Порушення діастолічної функції визначалось у 4,4 рази частіше, ніж у хворих без цукрового діабету. При гіпертрофічному типі діастолічного трансмітрального кровотоку визначалось достовірне зменшення активної релаксації та збільшення вкладу пізнього передсердного наповнення лівого шлуночка і підвищення жорсткісних характеристик міокарда ($p<0,05$), в порівнянні з хворими контрольної групи.

2. У хворих на ІХС в поєднанні з цукровим діабетом II типу, ускладнених ХСН, переважали дезадаптивні типи ремоделювання серця (ексцентрична і концентрична гіпертрофії лівого шлуночка), відсоток яких збільшувався по мірі прогресування ХСН, при тривалості цукрового діабету 5 років і більше та у хворих з постінфарктним кардіосклерозом.

3. У хворих на ІХС в поєднанні з цукровим діабетом II типу, ускладнених ХСН в порівнянні з пацієнтами без цукрового діабету спостерігались достовірно частіше ригідність серцевого ритму та вегетативна нейропатія серця, збільшення кількості порушень серцевого ритму у вигляді надшлуночкових та парних і групових шлуночкових екстрасистол, пароксизмів фібриляції передсердь.

4. У хворих на ІХС в поєднанні з цукровим діабетом II типу, ускладнених ХСН, відмічалось зниження загальної варіабельності серцевого ритму, підвищення тону як симпатичної, так і парасимпатичної нервової системи, зниження барорефлекторної регуляції та підвищення напруження регуляторних систем ($p < 0,05$). Для хворих на цукровий діабет з постінфарктним кардіосклерозом характерні зниження загальної варіабельності серцевого ритму, значне напруження регуляторних систем, зниження парасимпатичної та значне підвищення симпатичної активності.

5. Встановлено, що чинниками, які сприяли виникненню ХСН у групі хворих на ІХС в поєднанні з цукровим діабетом II типу, є: збільшення індексу кінцевого діастолічного розміру, відсотку вкладу лівого передсердя у наповнення лівого шлуночка, кінцевого діастолічного тиску, тривалості цукрового діабету і зменшення фракції викиду та швидкості раннього діастолічного наповнення.

6. Доведено, що терапія еналаприлом і небівололом призвела до вираженого антиангінального, антиаритмічного ефектів, зменшення діабетичної дисліпідемії за рахунок зниження рівня тригліцеридів, частоти серцевих скорочень і ригідності серцевого ритму, покращення внутрішньосерцевої геодинаміки і діастолічної функції, сповільнення процесів ремоделювання лівого шлуночка, підвищення загальної варіабельності серцевого ритму та зменшення проявів вегетативної нейропатії серця ($p < 0,05$).

7. Комбінована терапія еналаприлом, небівололом і триметазидином у порівнянні з лікуванням лише еналаприлом і небівололом сприяла достовірно кращому антиангінальному ефекту, покращенню структурно-геометричних параметрів серця, діастолічної функції, антиаритмічного ефекту та підвищенню загальної варіабельності серцевого ритму ($p < 0,05$).

8. Лікування еналаприлом, небівололом і ловастатином у порівнянні з терапією лише еналаприлом і небівололом мало найкращий гіполіпідемічний ефект, значну антиангінальну і антиаритмічну дію, покращувало діастолічну функцію і загальну варіабельність серцевого ритму ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Предикторами розвитку ХСН у хворих на ІХС в поєднанні з цукровим діабетом II типу є: збільшення індексу кінцевого діастолічного

розміру, сповільнення релаксації, збільшення перерозподілу трансмітрального кровотоку у бік систоли лівого передсердя, підвищення кінцевого діастолічного тиску, збільшення тривалості цукрового діабету та зменшення фракції викиду і швидкості раннього діастолічного наповнення, які необхідно визначати при комплексному обстеженні хворих.

2. Для оптимізації лікування, обмеження і реверсії патологічного ремоделювання серця, покращення вегетативного стану необхідно застосовувати у хворих на ІХС в поєднанні з цукровим діабетом II типу, ускладнених ХСН, довготривалу терапію бета-адреноблокатором небівололом у дозі 5-10 мг/доб у поєднанні з еналаприлом у дозі 10-20 мг/доб.

3. Хворим на ІХС в поєднанні з цукровим діабетом II типу, ускладнених ХСН, з порушенням внутрішньосерцевої гемодинаміки і діастолічної функції та для посилення антиангінальної, кардіопротекторної та антиаритмічної дії показано призначення триметазидину в дозі 60 мг/доб до терапії еналаприлом і небівололом.

4. З метою зменшення ознак діабетичної дис- і гіперліпідемії, діастолічної дисфункції, посилення антиангінального ефекту, а також при недостатньому контролі рівня глюкози крові і у хворих з периферичним атеросклерозом доцільно використовувати поєднання еналаприлу, небіволулу і ловастатину в дозі 20 мг/доб у хворих на ІХС в поєднанні з цукровим діабетом II типу, ускладнених ХСН.

5. Для припинення процесів ремоделювання серця і сповільнення прогресування ХСН у хворих на ІХС в поєднанні з цукровим діабетом II типу необхідно досягти стійкої нормоглікемії.

СПИСОК НАУКОВИХ РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Афанасюк О.І. Особливості ремоделювання лівого шлуночка у хворих на ІХС в поєднанні з артеріальною гіпертензією та інсуліннезалежним цукровим діабетом // Галицький лікарський вісник. – 2003. – Т. 10, №1. – С. 19-20

2. Осядла Е.С., Афанасюк О.І., Коцута Г.І. Особливості холтеровського моніторингу ЕКГ у хворих на ІХС в поєднанні з інсуліннезалежним цукровим діабетом // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2003. – Т. 7, №1/2. – С. 315-317. *Здобувачу належить ідея статті, проведений підбір і обстеження хворих, статистична обробка отриманих даних. Співавтор доц. Е.С. Осядла відредагувала висновки. Співавтор доц. Г.І. Коцута допомагала в підборі хворих.*

3. Денисюк В.І., Афанасюк О.І. Особливості лікування хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС у поєднанні з цукровим діабетом II типу //

Запорожский медицинский журнал. – 2003. – Т1, №6. – С. 26-27. *Здобувачу належить ідея статті, проведений підбір, обстеження і лікування хворих, статистична обробка і науковий аналіз даних. Співавтор проф. В.І. Денисюк відредагував висновки.*

4. Денисюк В.И., Осядлая Э.С., Думин П.В., Денисюк Е.В., Афанасюк О.И. Ишемическая болезнь сердца в сочетании с сахарным диабетом. В кн.: В.И. Денисюка. Болезни сердца и сосудов в сочетании с патологией других органов и систем. – Винница: ДП “Державна картографічна фабрика”, 2002. – С. 206-235. *Здобувач підбирав літературу, писав розділ у монографії. Співавтор проф. В.І. Денисюк відредагував висновки. Співавтори доц. Е.С. Осядла і доц. П.В. Думін надавали консультативну допомогу при написанні розділу монографії. Співавтор лікар Е.В. Денесюк підготувала матеріали до друку.*

5. Афанасюк О.И. Особенности структурного ремоделирования сердца у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2002. - №1 (22). – С. 5.

6. Денисюк В.І., Афанасюк О.І. Залежність змін ЕКГ від типів ремоделювання лівого шлуночка у хворих на ІХС у поєднанні з цукровим діабетом II типу // Атеросклероз і ішемічна хвороба серця: сучасний стан проблеми. Артеріальна гіпертензія як фактор ризику ІХС; профілактика ускладнень: Матер. Пленуму правління Українського наукового товариства кардіологів / Ред. Рада: В.М. Коваленко та ін. – К.: Четверта хвиля, 2003. – С. 60. *Здобувачем самостійно проведено підбір і обстеження хворих, статистична обробка отриманих даних, підготовка до друку, формування висновків. Співавтор проф. В.І. Денисюк відредагував висновки.*

7. Афанасюк О.І. Особливості добового моніторингу ЕКГ при різних типах ремоделювання лівого шлуночка у хворих на ІХС, ускладнену ХСН в поєднанні з інсуліннезалежним цукровим діабетом // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2003. – Т. 7, №1/1. – С. 129.

8. Денисюк В.І., Афанасюк О.І., Нюшко О.В., Іванов В.П. Клінічна ефективність небілета та ренітека при гіпертонічній хворобі у поєднанні з ІХС та цукровим діабетом II типу // Артеріальна гіпертензія: виявлення, поширеність, диспансеризація, профілактика та лікування: Матер. регіональної наук.-практ. конференції (5 лютого 2004 р.).- Івано-Франківськ, 2004. – С. 35-36. *Здобувачем самостійно проведений підбір, обстеження і лікування хворих, статистична обробка і науковий аналіз результатів. Співавтор проф. В.І. Денисюк відредагував висновки. Співавтор лікар О.В. Нюшко допомагав підбирати хворих. Співавтор асистент В.П. Іванов відредагував текст.*

9. Афанасюк О.І. Особливості виникнення шлуночкових порушень ритму серця у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом II

типу // Матер. до наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю.- Вінниця: Нова Книга, 2004. – С. 147-148.

10. Денисюк В.І., Афанасюк О.І. Клінічна ефективність комбінованого лікування при гіпертонічній хворобі у поєднанні з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом II типу // Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії в Україні: Матер. української науково-практичної конференції (12-14 травня 2004 р.).- Київ.- 2004. – С. 170-171. *Здобувачем проведений підбір, обстеження і лікування хворих, статистична обробка і науковий аналіз результатів дослідження. Співавтор проф. В.І. Денисюк відредагував висновки.*

11. Денисюк В.І., Осядла Е.С., Афанасюк О.І. Особливості клінічного перебігу ішемічної хвороби серця у хворих інсуліннезалежним цукровим діабетом // Матер. VII національного конгресу кардіологів України / За ред. В.М. Коваленка, Г.В. Дзяка, М.І. Лутая, Г.С. Воронкова та ін. – К.: СПД Коляда О.П.: Тези наукових доповідей (21-24 вересня 2004 р.).- Дніпропетровськ, 2004. – С. 160. *Здобувачем проведений підбір і обстеження хворих, статистична обробка отриманих даних, підготовка до друку. Співавтор проф. В.І. Денисюк відредагував висновки. Співавтор доц. Е.С. Осядла надавала консультативну допомогу при інтерпретації результатів.*

12. Афанасюк О.І. Особливості ЕКГ та холтерівського моніторингу ЕКГ у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом II типу // Метаболічний синдром – вектор сумісних зусиль у профілактиці та лікуванні серцево-судинних захворювань: Науково-практична конференція (1 грудня 2004 р.). – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, вид-во КП ОМД, 2004. – С. 9-10.

13. Осядла Е.С., Афанасюк О.І. Клінічний перебіг ішемічної хвороби серця, ускладненої серцевою недостатністю у хворих з інсуліннезалежним цукровим діабетом // Метаболічний синдром – вектор сумісних зусиль у профілактиці та лікуванні серцево-судинних захворювань: Науково-практична конференція (1 грудня 2004 р.). – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, вид-во КП ОМД, 2004. – С. 58-59. *Здобувачем проведений підбір і обстеження хворих, статистична обробка і науковий аналіз результатів дослідження. Співавтор доц. Е.С. Осядла відредагувала висновки.*

14. Афанасюк О.І. Варіабельність серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом II типу, ускладнених хронічною серцевою недостатністю Варіабельність серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом II типу, ускладнених хронічною серцевою недостатністю // Матер. до II міжвузівської наукової конференції студентів та молодих вчених. – Вінниця, 2005. – С. 59-60.

15. Афанасюк О.І. Особливості порушень ритму серця у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом II типу, ускладнених

хронічною серцевою недостатністю в залежності від типів ремоделювання лівого шлуночка // *Порушення ритму серця: сучасні підходи до лікування: Матер. пленуму правління асоціації кардіологів України / За ред. В.М. Коваленка, Г.В. Дзяка, М.І. Лутая та ін. – К.: ТОВ “Європа прінт”, 2005. – С. 72.*

16. Афанасюк О.І. Характеристика і структура показників порушень ритму серця за даними холтерівського моніторингу ЕКГ у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом II типу, ускладнених хронічною серцевою недостатністю // *Порушення ритму серця: сучасні підходи до лікування: Матер. пленуму правління асоціації кардіологів України / За ред. В.М. Коваленка, Г.В. Дзяка, М.І. Лутая та ін. – К.: ТОВ “Європа прінт”, 2005. – С. 73.*

17. Осядла Е.С., Афанасюк О.І. Особливості діастолічної функції міокарда лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця, що ускладнена хронічною серцевою недостатністю, в поєднанні з цукровим діабетом II типу в залежності від тривалості цукрового діабету та ступеня ожиріння // *Проблеми старения и долголетия: Тези IV національного конгресу геронтологів і геріатрів України. – 2005. – Т. 14, приложение. – С. 179-180. Здобувачем проведений підбір і обстеження хворих, статистична обробка отриманих даних, науковий аналіз результатів дослідження. Співавтор доц. Е.С. Осядла відредагувала висновки.*

18. Осядла Е.С., Афанасюк О.І., Березіна В.С. Діастолічна функція лівого шлуночка серця у хворих на ішемічну хворобу серця, що ускладнена хронічною серцевою недостатністю, в поєднанні з цукровим діабетом II типу // *Проблеми старения и долголетия: Тези IV національного конгресу геронтологів і геріатрів України. – 2005. – Т. 14, приложение. – С. 180. Здобувачем проведений підбір і обстеження хворих, статистична обробка отриманих даних, науковий аналіз результатів, формулювання висновків. Співавтор доц. Е.С. Осядла відредагувала висновки. Співавтор магістрант В.С. Березіна підготувала матеріали до друку.*

19. Афанасюк О.І. Варіабельність серцевого ритму у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом II типу, ускладнених хронічною серцевою недостатністю з різними типами ремоделювання лівого шлуночка // *Артеріальна гіпертензія: виявлення, поширеність, диспансеризація, профілактика та лікування: Матер. регіональної наук.-практ. конференції.- Івано-Франківськ. 24 березня 2005. – С. 19.*

АНОТАЦІЯ

Афанасюк О.І. Роль ремоделювання серця і вегетативного статусу у розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу

серця в поєднанні з цукровим діабетом II типу і методи удосконаленого лікування. – Рукопис.

Дисертація на здобуття вченого ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. Івано-Франківський державний медичний університет МОЗ України. – Івано-Франківськ, 2006.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності лікування ХСН у хворих на ІХС в поєднанні з цукровим діабетом II типу, шляхом диференційованого використання комплексної терапії з триметазидином і ловастатином з урахуванням особливостей ремоделювання, функціонального стану та вегетативної регуляції серця.

У хворих на ІХС в поєднанні з цукровим діабетом II типу ХСН I та II-A стадії II-III ФК формується за умов збереженої систолічної функції із значною гіпертрофією лівого шлуночка, збільшення міокардіального стресу із порушенням діастолічної функції, переважно за гіпертрофічним типом, значного зниження загальної варіабельності серцевого ритму, підвищення тону симпатичної та парасимпатичної нервової системи, напруги регуляторних систем і зниження спектральних показників. Терапія еналаприлом і небівололом призводила до зменшення ФК ХСН, проявів діастолічної дисфункції, значного антиангінального, антиаритмічного ефектів, покращення структурно-функціональних показників і тим самим зменшувала дезадаптивне та інтерстиціальне ремоделювання лівого шлуночка. Терапія еналаприлом, небівололом і триметазидином мала достовірно кращий антиангінальний, антиаритмічний ефекти, покращувала внутрішньосерцеву гемодинаміку і діастолічну функцію. Терапія еналаприлом, небівололом і ловастатином мала достовірно кращий антиангінальний, гіполіпідемічний ефекти і зменшувала прояви діастолічної дисфункції.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет II типу, ремоделювання серця, варіабельність ритму серця, триметазидин, ловастатин.

АННОТАЦІЯ

Афанасюк О.И. Роль ремоделирования сердца и вегетативного статуса в развитии хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом II типа и методы усовершенствованного лечения. – Рукопись.

Диссертация на получение ученой степени кандидата медицинских наук за специальностью 14.01.11 – кардиология. Ивано-Франковский государственный медицинский университет МЗ Украины. – Ивано-Франковск, 2006.

Диссертация посвящена изучению повышения эффективности лечения ХСН у больных на ишемическую болезнь сердца в сочетании с сахарным диабетом II типа, путем дифференцированного использования комплексной терапии с триметазидином и ловастатином с учетом особенностей ремоделирования, функционального состояния, нарушений сердечного ритма и вегетативной регуляции сердца.

Обследовано 303 пациента, из них больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом II типа, осложненных ХСН – 187 (основная группа, возраст от 45 до 74 лет, в среднем - $55,28 \pm 0,86$ лет, женщин – 37, мужчин – 150). Контрольную группу составили 88 пациентов ишемической болезнью сердца, осложненной ХСН без сахарного диабета, а также обследованы 28 практически здоровых лиц, репрезентативных за возрастом и полом к исследуемым группам.

Пациенты основной группы были распределены на три подгруппы, в зависимости от проведенных терапевтических мероприятий. Больным II-а подгруппы (20 чел.) назначалась следующая базисная терапия: эналаприла малеат в дозе 20 мг/сут и небиволол в дозе 5 мг/сут. Обследованным II-б подгруппы (22 чел.) было предложено лечение базисной терапией в сочетании с триметазидином в дозе 60 мг/сут. В следующей II-в подгруппе (21 чел.) лечение осуществляли базисной терапией и ловастатином в дозе 20 мг/сут.

Всем пациентам назначались кишечнорастворимые формы ацетилсалициловой кислоты в дозе 325 мг/сут, а также сахароснижающая и симптоматическая терапия.

Оценка эффективности лечения проводилась через 1 месяц с момента назначения препаратов. Терапия считалась эффективной, если исчезали или уменьшались симптомы ХСН, частота приступов стенокардии, потребность в сублингвальной приеме нитроглицерина, повышалась толерантность к физической нагрузке (тест с шестиминутной ходьбой). При наличии клинического эффекта и согласия больного терапия проводилась на протяжении 12 месяцев.

Обнаружено, что у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом II типа ХСН I и II-А стадии II-III ФК формируется при условиях сохраненной систолической функции со значительной гипертрофией левого желудочка, увеличением миокардиального стресса и с нарушением диастолической функции, преимущественно по гипертрофическому типу. Анализ типов ремоделирования левого желудочка в основной и контрольной группах выявил, что в основной группе увеличилось количество больных с дезадаптивными типами ремоделирования сердца на 6,63%. У пациентов ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом II типа, осложненных ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка

обнаружено значительное снижение общей вариабельности сердечного ритма, значительное повышение тонуса симпатической и парасимпатической нервной системы, напряжение регуляторных систем и снижение спектральных показателей. Терапия эналаприлом и небивололом приводила к улучшению клинического состояния больных, снижению артериального давления, уменьшению ФК ХСН, проявлений диастолической дисфункции, выраженному антиангинальному и антиаритмическому эффектам, улучшению структурно-функциональных показателей и тем самым уменьшению дезадаптивного и интерстициального ремоделирования сердца.

Комбинированная терапия эналаприлом, небивололом и триметазидином по сравнению с терапией эналаприлом и небивололом имела достоверно лучший антиангинальный, антиаритмический эффекты и существенно улучшала внутрисердечную гемодинамику и диастолическую функцию. Терапия эналаприлом, небивололом и ловастатином по сравнению с терапией только эналаприлом и небивололом имела достоверно лучшие антиангинальный, гиполипидемический эффекты и уменьшала проявления диастолической дисфункции. Уточнены принципы лечения ХСН с сохраненной фракцией выброса $>45\%$ у больных с гипертрофическим типом диастолического трансмитрального кровотока. Разработаны показания для назначения триметазида и ловастатина у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом II типа, осложненных ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет II типа, ремоделирование сердца, вариабельность ритма сердца, триметазидин, ловастатин.

SUMMARY

Afanasyuk O.I. The role of remodeling of the heart and vegetative status in the development of chronic heart failure in patients with ischemic heart diseases in combination with type 2 diabetes and the methods of the improved treatment. - The Manuscript.

The dissertation is submitted for an M.D. degree in speciality 14.01.11 – Cardiology. Ivano-Frankivsk's State Medical University, Ministry of Public Health of Ukraine. – Ivano-Frankivsk, 2006.

The dissertation is designed to increase the efficiency of the treatment of chronic heart failure in patients with ischemic heart diseases in combination with type 2 diabetes, by the differentiated use of complex therapy with trimetazidine and lovastatin taking into account the features of remodeling, functional state dysfunction of heart rhythm and vegetative regulation of the heart.

Chronic heart failure of the first and second-A stages is formed on the condition of stored systolic function with a considerable left ventricular hypertrophy;

of the increase of myocardial stress with diastolic dysfunction, mainly after a hypertrophy type; of a considerable decline of general heart rate variability and spectral indexes; of the increase of the tonus of sympathetic and parasympathic nervous system; of the tension of the regulators systems in patients with ischemic heart diseases in combination with type 2 diabetes. The therapy with enalapril and nebivolol is resulted in the decrease of functional types of heart failure and diastolic dysfunction, the increase of antianginal, antiarrhythmic effects, the improvement of structurally-functional indexes and thereby diminished disadaptation and interstitial remodeling of left ventricular. The therapy with enalapril, nebivolol and trimetazidine as compared to the therapy with enalapril and nebivolol had more authentically positive antianginal, antiarrhythmic effects and substantially improved intracardiac hemodynamics and diastolic function. The therapy with enalapril, nebivolol and lovastatin had for certain more positive antianginal and hypolipidemic effects than therapy only with enalapril and nebivolol and decreased the manifestation of diastolic dysfunction.

Key words: chronic heart failure, ischemic heart diseases, type 2 diabetes, heart remodeling, heart rate variability, trimetazidine, lovastatin.