

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ И ТЕРАПИИ ПРИ
МИНИСТЕРСТВЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**На правах рукописи
УДК 61.616.12:616.12-008.4:616.127-005.8:615.71**

БАИТОВА Гульмира Мусаевна

**ПРОФИЛАКТИКА ЗАСТОЙНОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С
ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
ДЛИТЕЛЬНЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ КАПОТЕНА И КАРВЕДИЛОЛА**

14.00.06 – кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Бишкек – 2002

Работа выполнена в Национальном центре кардиологии и терапии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Балтабаев Ташболот Балтабаевич

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Бримкулов Нурлан Нургазиевич

доктор медицинских наук, профессор
Полимбетов Дулат Сейтжанович

Ведущая организация: **Казахский научно-исследовательский институт кардиологии, г.Алматы**

Защита состоится 1 марта 2002 г. в 12.00 на заседании диссертационного совета Д.14.01.167 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора (кандидата) наук при Национальном центре кардиологии и терапии МЗ КР (720040, г.Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Национального центра кардиологии и терапии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Автореферат разослан 28 января 2002 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник

Т.А. Романова

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- А – скорость позднего диастолического наполнения
ДР – диастолический резерв
ДФ – диастолическая функция
Е – максимальная скорость раннего диастолического наполнения
Е/А – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения к позднему
ЕА – период наполнения желудочков
ЕТ – время изгнания ЛЖ
ИАПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента
ИМ – инфаркт миокарда
КДО – конечно-диастолический объем
КДР – конечно-диастолический размер
КСО – конечно-систолический объем
КСР – конечно-систолический размер
ЛЖ – левый желудочек
ОДНТ – отрицательное давление на нижнюю часть тела
ОН – объемная нагрузка
ПЗРЛП – переднезадний размер левого предсердия
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САС – симпатико-адреналовая система
СВ – сердечный выброс
СД – систолическая дисфункция
СН – сердечная недостаточность
СФ – систолическая функция
ТМДП – трансмитральный доплеровский поток
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ФВ – фракция выброса
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭХОКГ – эхокардиография
% А – процент вклада предсердия в наполнение желудочка
А_i – интегральная скорость позднего диастолического наполнения
Е_i – интегральная скорость раннего диастолического наполнения
DT (deceleration time) – время замедления пика Е
IVRT – время изоволюмического расслабления ЛЖ
IVCT – время изоволюмического сокращения
MPI – систоло-диастолический доплеровский индекс
tE – продолжительность пика Е
tA – продолжительность пика А

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ: Острая и хроническая сердечная недостаточность (СН) осложняют инфаркт миокарда (ИМ) у 33-70% больных и являются причиной неблагоприятного исхода данного заболевания в 30-59% случаев (Балтабаев Т.Б., 1988; Pfeffer M.A., Braunwald E., 1990; Hall S.A. et al., 1991, Агеев Ф.Т., 2000), в связи с чем раннее выявление и профилактика СН имеет большое, практическое значение.

Известно, что нарушение систолической функции (СФ) сердца играет важную роль в патогенезе СН у больных ИМ, однако исследования последних лет показали, что снижению насосной функции миокарда предшествует диастолическая дисфункция (ДД) левого желудочка (ЛЖ) (Boso L. et al., 1998; Poulsen S.H. et al., 1999; Терещенко С.Н. и соавт., 2000). Диастолический резерв миокарда (способность миокарда увеличивать скорость релаксации при нагрузке) характеризует компенсаторные возможности сердца. В связи с этим, представляет большой интерес разработка адекватных методических подходов ранней диагностики диастолического резерва у больных ИМ еще до развития клинических признаков СН. Достаточно информативным и безопасным методом в этом плане является нагрузочный тест с использованием регулируемой объемной нагрузки (ОН) на сердце (Миррахимов М.М. и соавт., 1985).

Учитывая то, что у больных ИМ с наличием выраженных нарушений ДФ ЛЖ в первые сутки заболевания, в госпитальный период развивается СН в 71% случаев (Poulsen S.H. et al., 1999), необходимо как можно раньше начать медикаментозную коррекцию ДД. Современная модель патогенеза развития СН, равно тому, как и повышение активности нейрогормональной системы, имеющей место уже в первые минуты острого ИМ, оправдывают применение ингибиторов АПФ и бета-блокаторов – препаратов, уменьшающих нагрузку на миокард и устраняющих избыточную активацию нейрогормональной системы при СН (Сидоренко Б.А. и соавт., 1996; Kongstad-Rasmussen O. et al., 1998; Преображенский Д.В., 2000; Parker M. et al., 2001).

Результаты известных многоцентровых исследований (SAVE, Consensus I, SOLVD, GISSI-3, ISIS-4, AIRE) показали, что ИАПФ снижают уровень годичной летальности у больных КБС с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ ниже 40% на 33-49%. Что касается применения бета-блокаторов, в настоящее время не вызывает сомнений необходимость их активного использования в лечении больных, перенесших ИМ. В результате завершения Американской программы по исследованию бета-блокаторов (DSMB, ANZ, MOCNA) стало известно, что их прием снижает смертность среди пациентов с СН после 6,5 месяцев наблюдений на 65%. Одним из самых перспективных препаратов, применяемых в лечении СН, как показали исследования последних лет, является карведилол благодаря его способности блокировать как бета, так и альфа₁-рецепторы, а также прямому антиоксидантному и антипролиферативному действиям (Мареев В.Ю. и соавт., 1999; Parker M. et al., 2001).

Применение карведилола при ИМ – немногочисленно (Brunvand H. et al., 1996; Basu S. et al., 1996, 1997; Senior R. et al., 1999), и нет ни одного специально спланированного исследования по изучению влияния бета-блокаторов и ИАПФ на ДД ЛЖ у больных в острый период ИМ с умеренной систолической дисфункцией (СД) ЛЖ (ФВ ЛЖ выше 40%) с целью профилактики застойной СН.

Целью настоящего исследования явились изучение диастолического резерва левого желудочка в острую фазу инфаркта миокарда и разработка метода профилактики хронической сердечной недостаточности длительным (6 месяцев) применением капотена и карведилола у больных первым инфарктом миокарда с диастолической дисфункцией левого желудочка – при умеренном снижении насосной функции левого желудочка.

ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Изучить возможности объемной нагрузки в оценке диастолического резерва ЛЖ у больных ИМ без клинических признаков СН.
2. Изучить прогностическое значение типов диастолической дисфункции ЛЖ в развитии застойной СН у больных ИМ.
3. Исследовать характер влияния капотена на диастолическую и глобальную функции ЛЖ у больных ИМ без клинических СН с ФВ ЛЖ выше 40% в ранний госпитальный и постинфарктный периоды.
4. Изучить влияние сочетанного применения капотена и – карведилола на диастолическую и глобальную функции ЛЖ у данного контингента больных в ранний госпитальный и постинфарктный периоды.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

- Впервые разработана методика ранней оценки диастолического резерва ЛЖ у больных ИМ с созданием кратковременной объемной нагрузки на сердце воздействием ОДНТ.
- Больные ИМ, которые имеют сниженный диастолический резерв ЛЖ в остром периоде подвержены повышенному риску развития хронической СН в ближайший постинфарктный период.
- Сочетанное применение капотена и карведилола оказывает благоприятное влияние на диастолическую и глобальную функции ЛЖ у больных ИМ с ФВ ЛЖ более 40%, уменьшая риск развития хронической СН в ранний госпитальный и постинфарктный периоды.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ РАБОТЫ

- При оценке эхокардиографических параметров у больных ИМ в первые сутки заболевания целесообразно изучать состояние ДФ ЛЖ и определять диастолический резерв ЛЖ на 5 сутки, используя кратковременную ОН на сердце, что позволяет выявить лиц с высоким риском развития ХСН в постинфарктный период.

• Больным ИМ со сниженным диастолическим резервом ЛЖ, несмотря на сохранную СФ ЛЖ, необходимо сочетанное применение капотена и карведилола (учитывая дополнительные альфа-блокирующие, антипролиферативные и антиоксидантные свойства) с целью профилактики застойной СН.

ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ, ВЫНЕСЕННЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Характер и длительность изменений трансмитрального диастолического потока при применении объемной нагрузки па сердце у больных ИМ позволит оценить диастолический резерв ЛЖ.

2. Пациенты со сниженным диастолическим резервом ЛЖ имеют повышенный риск развития хронической СН; развитие «рестриктивного» типа диастолической дисфункции является предиктором развития хронической СН в ближайший постинфарктный период.

3. Сочетанный длительный (6 месяцев) прием капотена и карведилола улучшает диастолическую и глобальную функции ЛЖ, уменьшая развитие хронической СН у больных ИМ, у которых в остром периоде заболевания имели место диастолическая дисфункция ЛЖ и умеренное снижение сократительной функции ЛЖ.

ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ

Результаты работы внедрены в практику лечебной и научной деятельности отделения неотложной кардиологии НЦКТ при МЗ КР. Подготовлены научно-практические рекомендации для внедрения результатов исследования в учебный процесс старших курсов медицинской академии, клинических ординаторов и курсов повышения квалификации врачей.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ. Работа прошла межотделенческую апробацию НЦКТ (30.11.01 г.), основные положения диссертации доложены и обсуждены на I Международном Конгрессе тюркоязычных стран (Бишкек, 1998), II Конгрессе Ассоциации кардиологов СНГ (Бишкек, 1999), III съезде кардиологов Кыргызской Республики (Бишкек, 2001), III Конгрессе Ассоциации кардиологов СНГ (Алматы, 2001).

ПУБЛИКАЦИИ. По теме диссертации опубликовано 17 работ, в том числе 7 журнальных статей, 10 в виде тезисов докладов.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ. Диссертация изложена на 109 страницах машинописи. Состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы с изложением результатов исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы.

Работа иллюстрирована 17 таблицами, 15 рисунками, 3 схемами и 1 фотографией.

Библиография включает 172 источников литературы, в том числе 112 иностранных наименований.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 63 больных (мужчин) первым ИМ без клинических признаков СН с ФВ ЛЖ в пределах 40-55% с диастолической дисфункцией ЛЖ на 1 сутки заболевания. Диагноз устанавливался на основании клинико-функциональных критериев, рекомендованных ВОЗ.

Критериями включения в исследования явились: 1) первый передне-перегородочный ИМ, подтвержденный наличием типичного болевого синдрома более 20 мин, подъема сегмента ST с дальнейшим возвратом к изолинии и формированием патологического зубца Q в V1-4, характерной динамикой КФК; 2) возраст 40-65 лет; 3) мужской пол; 4) отсутствие клинических признаков СН в первые сутки ИМ; 5) наличие стабильной гемодинамики, исходной ФВ ЛЖ в пределах 40-55%, диастолической дисфункции (нарушения релаксации) ЛЖ; 6) согласие больного. Критерии исключения из исследования: признаки: 1) гипертрофии левых и правых отделов сердца; 2) острой аневризмы сердца; 3) сердечной недостаточности Killip \geq II.

Больные ИМ разделены на 3 группы: 1-я группа (n=20) получала терапию – антиагреганты, антикоагулянты, нитраты; 2-я группа (n=22) дополнительно к терапии 1 группы получала капотен (первая пробная доза 6,25 мг через 6 часов с момента поступления, затем 12,5 мг через 12 часов, с последующей суточной дозой 50 мг/с в течение 6 месяцев); 3-й группе (n=21) дополнительно к терапии 1 группы было назначено сочетание капотена (50 мг в сутки) и карведилола (начальная доза 3,25мг 2 раза в сутки с постепенным повышением каждые 3 дня по 6,25 мг до 25 мг в сутки), продолжительность терапии также составила 6 месяцев. Стандартные дозы препаратов не изменялись на протяжении всего 6-месячного периода наблюдения.

Сопоставимость групп по распространенности и глубине очага некроза ИМ определялась с помощью «Scoring System» (Wagner et al., 1982). По ЭКГ оценивались глубина и распространенность очага некроза ИМ с учетом локализации, продолжительности зубцов Q и R в определенных отведениях, с последующим вычислением отношений Q/R и R/S. По «Scoring System» у больных 1 группы зона некроза была равна $2,3 \pm 0,06$ баллов, во 2 и 3 группах, соответственно $2,4 \pm 0,03$ и $2,36 \pm 0,05$ балла ($p_{1-2,3гр.} > 0,05$). По возрасту, сопутствующим заболеваниям группы больных также не различались между собой. Для оценки острой СН пользовались классификацией недостаточности кровообращения при ИМ, предложенной Killip и Kimball (1968), для хронической СН применили общепризнанную классификацию по системе Нью-Йоркской Кардиологической Ассоциации.

По результатам теста с ОН на сердце каждая группа разделена на подгруппы (см. полученные результаты).

Для оценки параметров нормальной ДФ и диастолического резерва ЛЖ была сформирована группа из здоровых добровольцев ($n=15$, ср.возраст – $49,7\pm 3,2$).

1. ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ. ЭКГ регистрировали в 12 стандартных отведениях на аппарате фирмы «FUKUDA» (Япония): 3 стандартных (I, II, III), 3 усиленных (aVR , aVL , aVF) и 6 грудных (VI-6) отведений.

2. ЭХОКАРДИОГРАФИЯ. Эхокардиографическое исследование проводилось по стандартной методике на аппаратах «SD-800» (фирмы «Philips», Голландия) и «Sequoia» фирмы «ACUSON» (США) на 1-е, 20-е сутки и через 6 месяцев. В каждой позиции осуществлялась регистрация 8-10 сердечных циклов, исследование записывалось на видеоманитофон «SVO-9500 MDP» фирмы Sony (Япония). Для идентификации фаз сердечного цикла производилась запись II стандартного отведения ЭКГ.

Определяли и рассчитывали следующие показатели СФ ЛЖ: конечно-диастолический размер ЛЖ – КДР ЛЖ, см; конечно-систолический размер ЛЖ – КСР ЛЖ, см; конечно-диастолический объем ЛЖ – КДО ЛЖ, мл; конечно-систолический объем ЛЖ – КСО ЛЖ, мл; фракция выброса ЛЖ – ФВ ЛЖ, % (по формуле Simpson).

3. ДОППЛЕРЭХОКАРДИОГРАФИИ. Исследование ДФ ЛЖ проводилось по стандартной методике в дуплекс-режиме (сочетание двумерной и доплерэхокардиографии). Для получения спектра трансмитрального потока контрольный объем импульсно-волнового доплеровского режима устанавливался в приносящем тракте ЛЖ между кончиками митральных створок (Шиллер Н., Осипов М.А., 1993). Вычисления проводились минимум по 4-5 комплексам, по результатам которых определялись их средние значения, исследование записывалось на видеоманитофон «SVO-9500 MDP» фирмы Sony (Япония).

Для оценки ДФ ЛЖ определяли и рассчитывали следующие показатели трансмитрального доплеровского потока: максимальная скорость раннего диастолического наполнения – E , см/с; максимальная скорость позднего диастолического наполнения – A , см/с; их отношение, диастолический коэффициент – E/A ; интегралы скоростей – A_i , E_i – площади под кривыми раннего и позднего диастолического наполнения рассчитывали по формуле: $E_i = E \times tE/2$; $A_i = A \times tA/2$; процент вклада предсердий в наполнения желудочков – $\%A$, вычисляли по формуле: $\%A = A_i / (E_i + A_i) \times 100\%$; период наполнения желудочков – EA , мс; время замедления пика E – DT (deceleration time), мс; фаза изоволюмического расслабления – $IVRT$, мс. Глобальную функцию ЛЖ (систо-диастолический доплеровский индекс) ЛЖ рассчитывали по формуле (Lax J.A. et al., 2000) – $MPI = IVCT + IVRT / ET$, где $IVCT$ – время изоволюмического сокращения, $IVRT$ – время изоволюмического расслабления, ET – время изгнания ЛЖ.

4. Нагрузочный тест с кратковременной объемной нагрузкой на сердце

Для оценки диастолического резерва ЛЖ всем больным на 5 сутки ИМ проводилась проба с ОДНТ, разработанная в НИЦКТ (Миррахимов М.М. и соавт., 1985). Исходно, на высоте ОН и на 5 мин восстановительного периода регистрировались выше указанные параметры ТМДП.

Статистический анализ проводился с помощью электронных таблиц Excel 5.0. Применяли стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних величин, стандартных ошибок средней. Достоверность различий определяли с помощью критерия Стьюдента.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1.0. Систолическая, диастолическая и глобальная функции ЛЖ у здоровых и больных ИМ в покое

Результаты ЭХОКГ, проведенные нами в первые сутки ИМ, показали следующее: для больных передне-перегородочным ИМ без клинических признаков СН с ФВ в пределах 40-55% по сравнению с группой здоровых характерно достоверное увеличение КДО ЛЖ ($p_{к-1,2,3}<0,001$) и КСО ЛЖ ($p_{к-1,2,3}<0,001$) (табл. 1), при этом различий между размерами левого предсердия не наблюдалось.

Таблица 1

Показатели систолической и диастолической функции ЛЖ у здоровых и больных ИМ ($M \pm m$)

Показатели	Группы				Достоверность
	Здоровые (n=15)	1 гр. (n=20)	2 гр. (n=22)	3 гр. (n=21)	
КДО ЛЖ, мл	114,3±8,7	162,8±5,9*	167,1±6,1*	168,7±2,8*	* $p_{к-1,2,3}<0,001$
КСО ЛЖ, мл	48,2±4,9	89,7±6,23	91,61 ±5,3*	89±2,09*	* $p_{к-1,2,3}<0,001$
ФВ ЛЖ, %	58,2±1,7	44,7±4,07*	43,5±3,12*	43,7±1,54*	* $p_{к-1,2,3}<0,001$
ПЗР ЛП, см	3,2±0,09	3,6±0,12	3,4±0,09	3,31±0,06	нд
Е ЛЖ, см/с	72,5±2,9	41,1±2,58*	38,5±4,07*	38,4±1,9*	* $p_{к-1,2,3}<0,001$
А ЛЖ, см/с	52,5±3,1	60,8±2,4**	55,8±2,6**	60,0±3,1**	* $p_{к-1,2,3}<0,05$
Е/А ЛЖ, ед	1,38±0,04	0,66±0,04*	0,69±0,02*	0,64±0,02*	* $p_{к-1,2,3}<0,001$
% АЛЖ, %	26,6±1,71	39,7±2,9*	38,5±3,7*	36,4±2,3*	* $p_{к-1,2,3}<0,001$
IVRT, мс	84,8±4,6	114,8±5,0*	111,5±4,8*	109,0±3,9*	* $p_{к-1,2,3}<0,05$
VT ЛЖ, мс	172±3,5	211,5±4,8	207±6,9	216±5,2**	* $p_{к-3}<0,05$

Как и следовало ожидать, результаты доплер-ЭХОКГ показали, что в первые сутки у больных ИМ с исходной ФВ ЛЖ выше 40% наблюдалось нарушение релаксации ЛЖ (табл. 1). Так, наблюдалось достоверное снижение пика Е ЛЖ, увеличение пика А ЛЖ, и как следствие этого, снижение их

отношения Е/А ЛЖ у больных во всех группах по сравнению со здоровыми ($p_{к-1,2,3}<0,001$). Необходимо отметить, что во всех группах больных по сравнению с группой здоровых увеличен %А ($p_{к-1,2,3}<0,05$).

При анализе интервальных показателей ДФ ЛЖ мы выявили, что во всех группах больных ИМ достоверно удлинен IVRT ($p_{к-1,2,3}<0,001$), у больных 3-й группы достоверно удлинен DT ЛЖ ($p_{к-3}<0,05$), но и в двух других группах больных имеется тенденция к удлинению последнего (табл. 1).

ДФ ЛЖ у больных ИМ следует изучать во взаимосвязи с СФ ЛЖ, так как при острой ишемии нарушение расслабления сопровождается снижением сократимости ЛЖ, поэтому мы анализировали систоло-диастолический доплеровский индекс (MPI) ЛЖ. Как видно из таблицы 2, данный индекс у больных ИМ достоверно увеличен во всех группах ИМ по сравнению со здоровыми ($p_{к-1,2,3}<0,001$).

Таблица 2

Глобальная функция ЛЖ у здоровых и больных ИМ (M±m)

Показатели	Группы				Достоверность
	здоровые	1-я	2-я	3-я	
IVRT, ms	84,8±4,6	109,2±2,9*	111,5±4,8*	109±3,9**	* $p_{к-1,2,3}<0,001$
IVCT, ms	31,2±4,2	39,2±5,1**	42,5±6,2**	41,3±3,7**	* $p_{к-1,2,3}<0,001$
ET, ms	296,5±12,9	316,4±7,6	321,3±6,9*	319,5±8,9	* $p_{к-2}<0,001$
MPI	0,39±0,02	0,49±0,05*	0,48±0,06*	0,47±0,05*	* $p_{к-1,2,3}<0,001$

При ИМ вследствие обширных зон ишемии миокарда нарушение наполнения ЛЖ идет за счет замедления процессов расслабления в сочетании со снижением растяжимости мышечных волокон, что приводит к более крутому наклону кривой «давление-объем» диастолического заполнения ЛЖ. Это означает, что для адекватного наполнения ЛЖ в диастолу потребуется большее давление заполнения (Кириченко А.А., 1998). При этом изменение градиента давления между предсердием и желудочком приводит к снижению кровенаполнения в раннюю фазу диастолы и компенсаторному увеличению систолы предсердий.

Таким образом, для больных первым передне-перегородочным ИМ с ФВ ЛЖ выше 40% на 1 сутки заболевания характерно умеренное нарушение ДФ ЛЖ, т.е. нарушение релаксации ЛЖ и увеличение систоло-диастолического доплеровского индекса.

2.0. Диастолический резерв и глобальная функция левого желудочка по результатам объемной нагрузки на сердце у здоровых и больных ИМ

При создании ОН на сердце у здоровых лиц отмечалось увеличение пика Е ЛЖ на 15,4% ($p<0,001$), пика А ЛЖ на 14,8% ($p<0,05$), Е/А ЛЖ и %А ЛЖ не

изменились. Укорачивались продолжительность IVRT ЛЖ на 23,9% ($p<0,001$) и DT ЛЖ на 9,6% ($p<0,05$). Все изменения возвращались к исходным значениям к 5 минуте восстановительного периода (рис. 1).

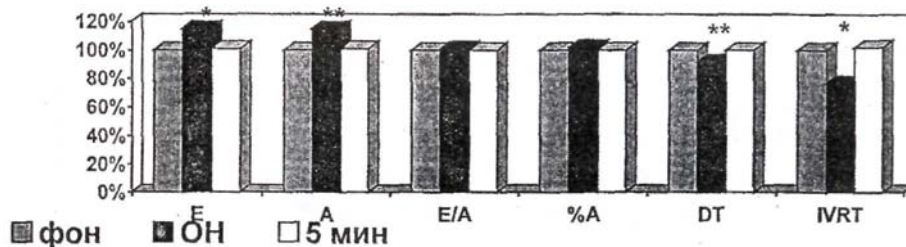


Рис. 1. Изменения трансмитрального доплеровского потока на объемную нагрузку у здоровых (дано в процентах)

ФОН – исходные данные, ОН – на высоте объемной нагрузки, 5-мин – 5 минута восстановительного периода. Достоверность: * $p<0,001$, ** $p<0,05$

У больных ИМ на ОН отмечалось 2 типа изменений ТМДП, в результате чего группы больных разделены на подгруппы.

Подгруппа А (рис. 2) – больные, у которых на ОН изменения ТМДП были однонаправлены с данными у здоровых лиц: увеличились E ЛЖ на 24,6% ($p<0,05$) и A ЛЖ на 17,2% ($p<0,05$), E/A ЛЖ и %A ЛЖ не изменились, укоротились IVRT ЛЖ на 15,5% ($p<0,05$) и DT ЛЖ на 5%. Показатели возвратились к 5 мин покоя.

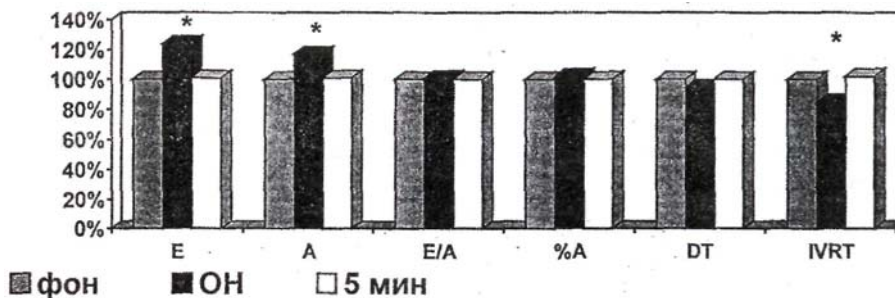


Рис. 2. Изменения трансмитрального доплеровского потока на объемную нагрузку у больных ИМ – подгруппы А (дано в процентах)

Достоверность: * $p<0,05$

Подгруппа Б (рис. 3) – больные, у которых на ОН пик E ЛЖ не изменился ($p>0,05$), A ЛЖ увеличился на 10,7% ($p<0,05$), E/A ЛЖ уменьшился на 16,5%

($p < 0,05$), %A ЛЖ вырос на 27,8% ($p < 0,05$). Удлинились IVRT ЛЖ на 11,6% ($p < 0,05$) и DT ЛЖ на 7,1% ($p < 0,05$). Выше указанные изменения не возвратились к исходным данным к 5 мин восстановительного периода.

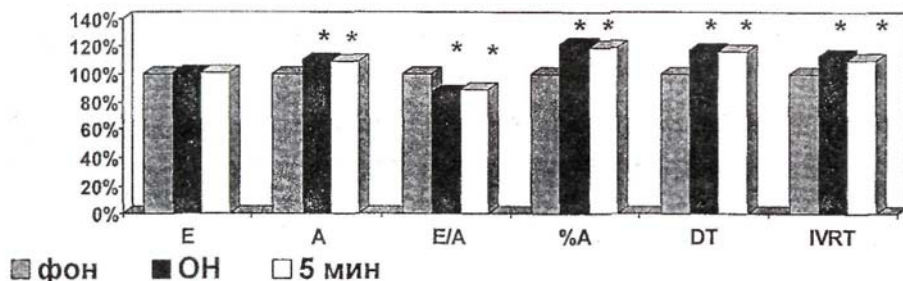


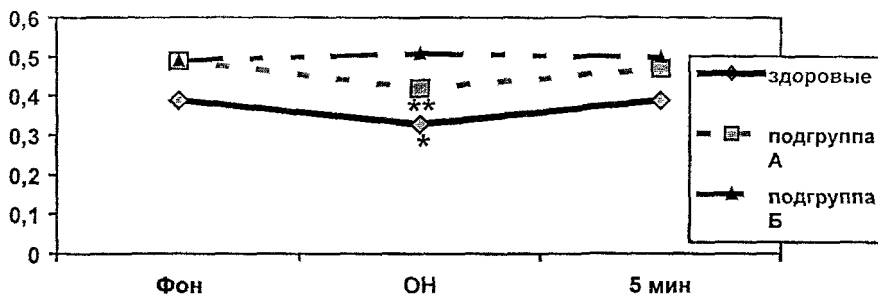
Рис. 3. Изменения трансмитрального доплеровского потока на объемную нагрузку у больных ИМ – подгруппы Б (дано в процентах)
*Достоверность: * $p < 0,05$*

Особенностью реакции системы кровообращения на ОДНТ, исследованная нами на 5 сутки ИМ, заключается в выраженном и практически изолированном увеличении преднагрузки. Уникальной особенностью ОН является то, что компенсация возросшей преднагрузки и поддержание адекватного сердечного выброса в этих условиях осуществляется в основном увеличением скорости расслабления, а не ростом ЧСС, что делает ОН «идеальным тестом» для исследования диастолического резерва ЛЖ.

Итак, по изменению ТМДП на ОН больные ИМ разделены на подгруппу А, с реакцией ТМДП на ОН подобным реакции здоровых добровольцев на ОН (с сохраненным диастолическим резервом ЛЖ), у части больных (подгруппа Б) не наблюдалось увеличения скорости релаксации на ОН, что проявлялось отсутствием прироста E в ответ на ОН, увеличением пика A и %A, уменьшением E/A и удлинением IVRT и DT ЛЖ (сниженный диастолический резерв ЛЖ).

Мы рассчитали систоло-диастолический индекс (MPI) в ответ на ОН в данных подгруппах обследованных (рис. 4).

У здоровых лиц индекс достоверно уменьшался на 15,4% ($p_{\text{он-ф}} < 0,001$) и восстанавливался на 5 мин восстановительного периода. У больных ИМ в подгруппе А изменение индекса на ОН не отличалось от данных у здоровых лиц: наблюдалось снижение на 14,3% ($p_{\text{он-ф}} < 0,05$), у больных же в подгруппе Б – уменьшения индекса на ОН не наблюдалось ($p_{\text{он-ф}} > 0,05$).



МРІ

Рис. 4. Изменение систоло-диастолического индекса (МРІ) ЛЖ на ОН у здоровых и больных ИМ

Достоверность: * $p < 0,001$; ** $p < 0,05$

Таким образом, проба с ОДНТ является «идеальным тестом» для исследования диастолического резерва ЛЖ, кроме того, мы выявили, что МРІ у здоровых и у больных с сохраненным диастолическим резервом ЛЖ на ОН уменьшается, в отличие от больных со сниженным диастолическим резервом ЛЖ.

3.0. Состояние диастолической функции ЛЖ в зависимости от особенностей лечения

На 20 сутки заболевания тяжелые («псевдонормальный» и «рестриктивный») типы ДД ЛЖ развились только в подгруппах больных со сниженным диастолическим резервом ЛЖ, причем в 1Б подгруппе у 38,9% больных, во 2Б подгруппе у 15,8%, тогда как в группе принимавших сочетание капотена и карведилола (3Б подгруппе) всего у 5,9% ($p_{3б-1б, 2б} < 0,001$) (рис. 5).

Особенностью дезадаптивного ремоделирования ЛЖ у больных, перенесших острый ИМ, является тенденция к развитию «рестриктивного» типа диастолического наполнения ЛЖ, этот тип еще и важнейший предиктор сердечно-сосудистой смертности (Poulsen S.H. et al., 1999).

Следует отметить, что у больных 1Б подгруппы нормализации ДФ ЛЖ на 20 сутки не наблюдалось, тогда как во 2Б подгруппе отмечено у 10,5% больных, а у больных получающих сочетание капотена и карведилола ДФ ЛЖ нормализовалась у 29,4% больных (рис. 5).

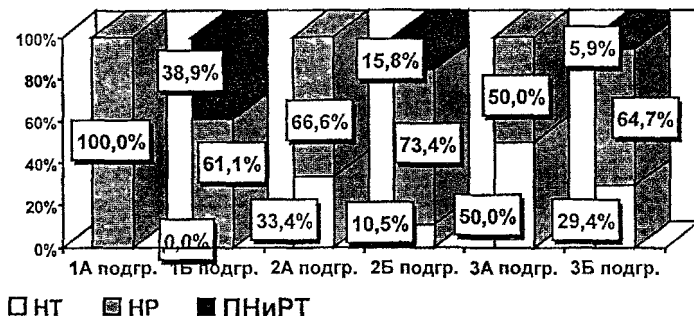


Рис. 5. Диастолическая функция левого желудочка у больных ИМ на 20 суток

Примечание: NT – нормальный тип ТМДП; NP – нарушения релаксации ЛЖ; PNiT и PT – «псевдонормальный» и «рестриктивный» типы ТМДП.

Результаты исследования на 6 месяц (рис. 7) показали еще большую разницу между группами: тяжелые типы ДД («псевдонормальный» и «рестриктивный») развились в подгруппе 1Б у 55,6% больных, во 2Б подгруппе у 36,8% и всего 11,8% у больных 3Б подгруппы ($p_{3-1,2} < 0,001$). Нормализация ДФ ЛЖ отмечалась достоверно больше в группе сочетанного применения капотена и карведилола (3Б подгруппа) – 64,7%, 31,6% – во 2Б подгруппе и 16,7% – в 1Б подгруппе ($p_{3-1,2} < 0,05$). Необходимо отметить, что ДФ ЛЖ нормализовалась у всех больных с сохраненным диастолическим резервом (подгрупп А).

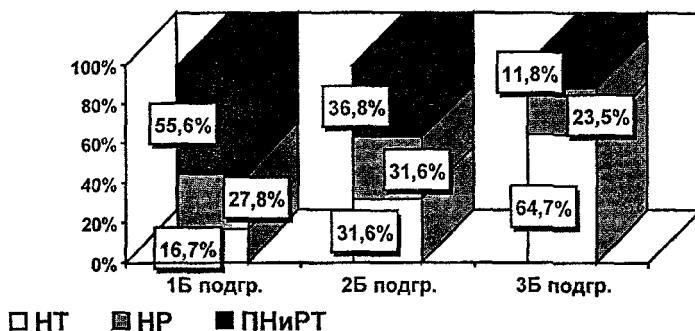


Рис. 7. Диастолическая функция левого желудочка у больных ИМ подгрупп Б на 6 месяц

Примечание: NT – нормальный тип ТМДП; NP – нарушения релаксации ЛЖ; PNiT и PT – «псевдонормальный» и «рестриктивный» типы ТМДП.

Диастолическим эффектам бета-блокаторов посвящены единичные работы, где показаны способность бета-блокаторов улучшать структуру наполнения ЛЖ у больных с умеренной и выраженной хронической СН за счет увеличения диастолического резерва (Беленков Ю.Н. и соавт., 1996; Paulsen S.H. et al., 1999). Фармакологическая блокада бета-адренорецепторов сопровождается улучшением метаболизма сердца, снижением потребности в кислороде, уменьшением перегрузки Ca^{+2} , что наряду с устранением токсического действия избытка эндогенных катехоламинов создает предпосылки для улучшения процессов активного расслабления сердечной мышцы (Агеев Ф.Т., 1999). Соппротивление альфа рецепторов может ослабить пред- и постнагрузку путем стимулирования системной вазодилатации и улучшить кровоснабжение миокарда за счет коронарной вазодилатации. Поэтому с позиции последних исследований, одним из перспективных препаратов рассматривается неселективный бета-блокатор карведилол, оказывающий свои эффекты благодаря блокирования как бета, так и альфа-1 рецепторов, уменьшению концентрации норадреналина в сердце, а также прямому антиоксидантному и антипролиферативному действию (Brunvald H. et al., 1996; Ma X.L. et al., 1996; Feuerstein G.Z. et al., 1995).

Таким образом, тяжелые типы ДД ЛЖ развились только у больных ИМ со сниженным диастолическим резервом ЛЖ. При этом достоверно больше «рестриктивный» тип ДД ЛЖ развился у больных не получающих дополнительно ИАПФ и бетаблокаторы, тогда как нормализация ДФ ЛЖ, наоборот наблюдалось значительно больше в группе сочетанного применения капотена и карведилола. Что касается подгрупп А (с сохраненным диастолическим резервом ЛЖ), то у всех больных к 6 месяцу ДФ ЛЖ нормализовалась.

4.0. Ближайший и отдаленный прогноз у больных инфарктом миокарда с диастолической дисфункцией ЛЖ в зависимости от особенностей лечения

Как отмечалось выше, в исследование включались пациенты острым ИМ с диастолической дисфункцией ЛЖ с ФВ ЛЖ выше 40% и без клинических признаков СН. Результаты клинического исследования показали, что СН развилась только у больных со сниженным диастолическим резервом ЛЖ, т.е. в подгруппах Б.

Так на 20 сутки заболевания острая СН, оцененная по классификации Killip, развилась в 1Б подгруппе у 2 пациентов (11%), во 2Б подгруппе у 1 больного (5,3%), в группе же сочетанного применения карведилола и капотена случаев возникновения СН не наблюдалась.

На рис. 6 представлена частота развития острой СН у больных ИМ на 20 сутки заболевания.

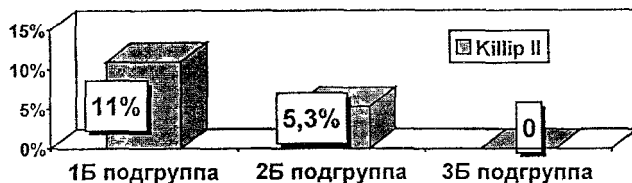


Рис. 6. Частота развития сердечной недостаточности у больных ИМ на 20 сутки

На 6 месяц хроническая СН (по NYHA) развилась также только в подгруппах со сниженным диастолическим резервом ЛЖ: у 9 (50%) пациентов 1Б подгруппы (у 4 – ФК II, у 4 – ФК III и 1 – ФК IV), у 6 (31,6%) больных 2Б подгруппы (у 5 – ФК II, у 1 – ФК III) и у 2 (11,8%) больных 3Б подгруппы (у 1 – ФК II, у 1 – ФК III) (рис. 8).

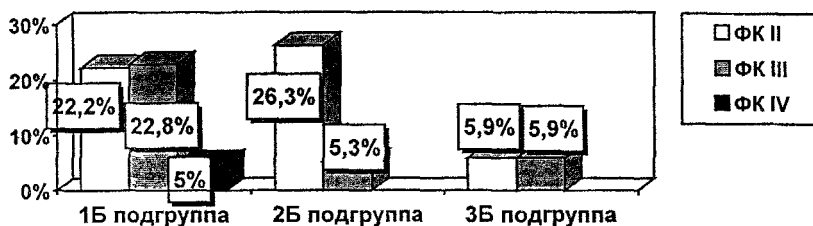


Рис. 8. Частота развития и степень тяжести сердечной недостаточности на 6 месяц у больных ИМ

Обобщая полученные результаты, следует отметить, что применение ОН на сердце в ранней фазе ИМ, позволяет выявить пациентов с высоким риском развития застойной СН и сочетанное, длительное применение капотена и карведилола, благодаря их блокированию нейро-гормональной активации и гемодинамическим эффектам,; улучшает диастолическое наполнение ЛЖ и предупреждает возникновение и развитие хронической СН у большинства больных.

ВЫВОДЫ

1. У больных ИМ со сниженным диастолическим резервом ЛЖ, в отличие от здоровых и больных с сохранным диастолическим резервом, на объемную нагрузку отсутствует увеличение скорости раннего диастолического наполнения (Е) ЛЖ, достоверно возрастает скорость позднего наполнения (А) ЛЖ и процент вклада левого предсердия в наполнении ЛЖ (%А),

уменьшается Е/А ЛЖ, и удлиняются фаза изоволюмического расслабления (IVRT) и время замедления Е (TD). Выше указанные сдвиги не возвращаются к исходным к 5 минуте восстановительного периода.

2. Больные ИМ со сниженным диастолическим резервом ЛЖ имеют повышенный риск развития хронической СН и развитие «рестриктивного» типа диастолической дисфункции является предиктором развития хронической СН в ближайший постинфарктный период.

3. Длительный (6 месяцев) прием капотена у больных ИМ улучшает диастолическую и глобальную функции ЛЖ и уменьшает риск развития хронической СН, хотя в подгруппе со сниженным диастолическим резервом подобное осложнение формируется достаточно часто (у 31,6% больных).

4. Длительное (6 месяцев), сочетанное применение капотена и карведилола улучшает диастолическую и глобальную функции ЛЖ и достоверно снижает развитие хронической СН у больных ИМ с диастолической дисфункцией ЛЖ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем больным ИМ на 1 сутки, помимо определения сократительной функции сердца необходимо определение диастолической и глобальной функций ЛЖ.

2. Для выявления лиц с высоким риском развития СН необходимо проведение объемной нагрузки на сердце на 5 сутки ИМ, с целью определения диастолического резерва и оценки глобальной функции ЛЖ.

3. Больным ИМ с диастолической дисфункцией ЛЖ, независимо от состояния сократительной функции, необходимо назначение ингибиторов АПФ на длительный срок (не менее 6 месяцев).

4. Больным ИМ со сниженным диастолическим резервом ЛЖ необходимо длительное назначение сочетания ингибиторов АПФ с карведилолом.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИСЕРТАЦИИ

Статьи:

1. Влияние капотена на отдаленные исходы скрытой сердечной недостаточности и физическую работоспособность у больных острым инфарктом миокарда // ЦАМЖ. – 1997. – №4. Т. III. – С. 334-337 (Соавт.: Балтабаев Т.Е., Бейшенкулов М.Т., Савченко Ж.В.).

2. Диастолическая дисфункция левого желудочка сердца у больных первичным инфарктом миокарда и профилактика капотеном застойной сердечной недостаточности // Состояние и перспективы развития современной медицины в новом тысячелетии: Сборник статей молодых ученых. – Бишкек, 2001. – С. 209-213 (Соавт.: Савченко Ж.В., Бейшенкулов М.Т.)

3. Диастолическая дисфункция правого желудочка сердца у больных первичным Q-волновым инфарктом миокарда // Состояние и перспективы развития современной медицины в новом тысячелетии: Сборник статей

молодых ученых. – Бишкек, 2001. – С. 218-222 (Соавт.: Савченко Ж.В., Бейшенкулов М.Т.).

4. Роль объемной нагрузки в оценке диастолического резерва левого желудочка и в прогнозировании развития сердечной недостаточности у больных инфарктом миокарда // ЦАМЖ. – 2001. – №2-3. Т. VII – С. 112-116 (Соавт.: Балтабаев Т.Б., Бейшенкулов М.Т., Савченко Ж.В.).

5. Роль диастолического резерва левого желудочка в прогнозировании развития сердечной недостаточности у больных инфарктом миокарда // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2001. – №4. Т. I. (Соавт.: Бейшенкулов М.Т., Савченко Ж.В., Балтабаев Т.Б.).

6. Капотен и карведилол в профилактике застойной сердечной недостаточности у больных инфарктом миокарда с диастолической дисфункцией левого желудочка // ЦАМЖ. – 2001. – №6. Т. VII. (Савченко Ж.В., Бейшенкулов М.Т., Балтабаев Т.Б.).

7. Влияние карведилола на диастолическую функцию левого желудочка у больных инфарктом миокарда // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2002. – №1. Т. II. (Соавт.: Савченко Ж.В., Бейшенкулов М.Т., Балтабаев Т.Б.).

8. Профилактика застойной сердечной недостаточности сочетанным применением капотена и карведилола у больных инфарктом миокарда // Сердце и сосуды. – Алматы, 2002. – №1 (принято в печать).

Тезисы:

1. Effect of Capoten on diastolic and systolic function on left and right ventricle in patients with myocardial infarction and latent heart failure. Baltabaev T.B., Savchenko J.V., Beishenkulov M.T., Baitova G.M. //1st international congress on coronary artery disease. 21-24.09.1997. Prague.

2. Влияние капотена на исходы острой скрытой сердечной недостаточности у больных Q волновым инфарктом миокарда. Байтова Г.М. // Тезисы докл. III-го Конгресса Ассоциации кардиологов стран Центральной Азии. – Ташкент, 1997 – С. 23.

3. Применение капотена при латентной сердечной недостаточности у больных инфарктом миокарда. Балтабаев Т.Б., Бейшенкулов М.Т., Савченко Ж.В., Байтова Г.М. // Тезисы докл. I-го съезда кардиологов СНГ. – Москва, 1997 – С. 8.

4. The latent heart failure in patients with myocardial infarction and effect of Capoten. Baltabaev T.B., Savchenko J.V., Beishenkulov M.T., Baitova G.M. Mist International Congress on Coronary artery disease. 18-21.10.1998. Florence, Italy.

5. Диагностика и лечение скрытой сердечной недостаточности у больных острым инфарктом миокарда. Балтабаев Т.Б., Бейшенкулов М.Т., Савченко Ж.В., Байтова Г.М. // Тезисы докл. I-го Конгресса кардиологов тюркоязычных стран. – Бишкек, 1998. – С. 88.

6. Влияние капотена на диастолическую и систолическую функции левого и правого желудочков у больных инфарктом миокарда со скрытой левожелудочковой сердечной недостаточностью. Балтабаев Т.Б., Бейшенкулов

М.Т., Савченко Ж.В., Байтова Г.М. // Тезисы II-го Конгресса Ассоциации кардиологов СНГ. – Бишкек, 1999. – С. 91.

7. Prediction on the development of latent heart failure and frequently of its transition to chronic. Baltabaev T.B., Savchenko J.V., Beishenkulov M.T., Baitova G.M. // XXIIInd Congress of the European Society of Cardiology. 26-30.08.2000.

8. Профилактическое применение капотена при диастолической дисфункции сердца у больных инфарктом миокарда. Балтабаев Т.Б., Савченко Ж.В., Бейшенкулов М.Т., Байтова Г.М. // Тезисы докл. III-го съезда кардиологов Кыргызской Республики и Международный симпозиум по горной медицине. – Бишкек, 2001. – С. 7.

9. Роль объемной нагрузки в оценке диастолического резерва левого желудочка и в прогнозировании развития застойной сердечной недостаточности у больных инфарктом миокарда. Байтова Г.М., Балтабаев Т.Б., Бейшенкулов М.Т., Савченко Ж.В. // Тезисы докл. III-го съезда кардиологов Кыргызской Республики и Международный симпозиум по горной медицине. – Бишкек, 2001. – С. 76.

10. Влияние капотена на диастолическую функцию левого и правого желудочка у больных инфарктом миокарда. Савченко Ж.В., Балтабаев Т.Б., Бейшенкулов М.Т., Байтова Г.М. // Тезисы докл. III-го Конгресса Ассоциации кардиологов СНГ. – Алматы, 2001. – С. 44.

АННОТАЦИЯ

диссертации Байтовой Г.М. на тему «Профилактика застойной сердечной недостаточности у больных инфарктом миокарда с диастолической дисфункцией левого желудочка длительным применением капотена и карведилола» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.06 – кардиология

Целью настоящей работы явилось изучение диастолического резерва ЛЖ и профилактика хронической СН длительным применением капотена и карведилола у больных ИМ без клинических признаков СН с диастолической дисфункцией ЛЖ с фракцией выброса ЛЖ выше 40%.

Больные ИМ разделены на 3 группы: 1-я группа (n=20) – получала терапию – аспирин, гепарин и нитраты; 2-я группа (n=22) дополнительно получала капотен (50 мг/с) в течение 6 месяцев; 3-я группа (n=21) дополнительно получала сочетание карведилола (25 мг/с) и капотена (50 мг/с), продолжительность терапии также составила 6 месяцев.

У больных ИМ на кратковременную объемную нагрузку (ОН) отмечалось 2 типа изменений трансмитрального доплеровского потока (ТМДП) по результатам которой группы разделены на подгруппы: А – с изменениями ТМДП на ОН подобно данным у здоровых лиц (с сохраненным диастолическим резервом ЛЖ), Б – скорость релаксации на ОН не увеличивалась (со сниженным диастолическим резервом ЛЖ).

Результаты исследования показали, что тяжелые типы диастолической дисфункции и застойная СН развилась только в подгруппах со сниженным

диастолическим резервом ЛЯС и длительное (6 месяцев), сочетанное применение капотена и карведилола, улучшая диастолическую и глобальную функции ЛЖ, достоверно снижает развитие хронической СН у больных ИМ с диастолической дисфункцией ЛЖ.

SUMMARY

of the thesis of Baitova G.M. on the theme: «The prevention of the congestive heart failure in patients with myocardial infarction with diastolic dysfunction of the left ventricle by long-term administration of Capoten and carvedilol» for receive the degree of candidate of medical science 14.00.06 – cardiology.

The purpose of the present work was study of the diastolic reserve of the left ventricle (LV) and the prevention of the congestive heart failure (HF) by long administration of Capoten and carvedilol in patients with myocardial infarction (MI) without clinical evidence of HF with diastolic dysfunction of LV and with initial of LV ejection fraction more 40%.

The patients were divided into 3 groups: 1-st group (n=20) – received therapy – aspirin, heparin and nitrates; 2-nd group (n=22) in addition received Capoten (50 mg/d) within 6 months; 3-rd group (n=21) in addition received Capoten (50 mg/d) and carvedilol (25 mg/d) within 6 months.

2 types of changes of the transmitral flow are marked during the test with short-term volume load (VL) on the heart in patients with MI. Groups are divided into subgroups: A – with changes of the transmitral flow on VL are similar to healthy (with saved diastolic reserve of LV), B – with reduced diastolic reserve of LV.

Results of research have shown, that the congestive HF was developed only in subgroups with reduced diastolic reserve of LV and long-term (6 months) administration of Capoten with carvedilol improves diastolic and global functions of the LV and reduces development of congestive HF in patients with MI with diastolic dysfunction of LV.

**Г.М.Байтованын «Инфаркт миокарда менен ооруган оорулардын жүрөктүн сол карынчасынын жазылуу (диастоликалык) дисфункциясы менен узакка чейин капотен жана карведилол менен өнөкөт жүрөктүн кубатсыздыгын алдын алуу» деген темадагы, 14.00.06 – кардиология адистиги боюнча жактала турган диссертациясынын
КОРУТУНДУСУ**

Жүрөктүн сол карынчасынын (СК) канды чыгаруу фракциясы 40%тен жогору болгон, жазылуу (диастоликалык) дисфункциясы менен жана жүрөктүн кубатсыздыгынын (ЖК) клиникалык белгиси жок инфаркт миокарда (ИМ) менен ооруган оорулардын диастоликалык резервинин изилдөө жана узакка чейин капотен жана карведилол менен өнөкөт ЖК алдын алуу бул иштин максаты болуп саналды. ИМ менен ооругац оорулар 3 топко бөлүндү: 1-и топ (n=20) – аспирин, гепарин жана нитраты деген даарыларды алган; 2-и топ (n=22) 6 айдын ичинде

кошумча капотен (50 мг/с) деген даарыны алды; 3-ү топ (n=21) ошондой эле 6 айдын ичинде кошумча карведилол (25 мг/с) жана капотн (50 мг/с) деген даарыларын бирге үзгүлтүксүз алган.

Көлөмдү кыска убакытта артуу тестинде транзитралдык доплердик агымынын өзгөрүшүнө карата ар бир топ 2 топчого бөлүндү: А – жүрөктүн СК диастоликалык резерви сакталган; Б – жүрөктүн СК диастоликалык резерви төмөндөгөн.

Жазылуу дисфункциясынын оор типтери жана өнөкөт ЖК жүрөктүн СК диастоликалык резерви төмөндөгөн топчолорунда гана пайда болгон жана узакка чейин (6 ай) капотен менен карведилолду бирге колдонуу жүрөктүн СК жазылуу жана глобалдык функцияларыны жакшыртып, өнөкөт ЖК пайда болуусун төмөндөткөн.