

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**Михайловська Наталія Сергіївна**

УДК 616.127-005.8-06:

616.12-008.6]-07-085.355

**ДИНАМІКА ПОРУШЕНЬ СТРУКТУРИ ТА  
ФУНКЦІЇ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА  
ВЕЛИКОВОГНИЩЕВИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА  
ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ ЕНАЛАПРИЛОМ ТА  
СИМВАСТАТИНОМ**

14. 01. 11 - кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Запоріжжя - 2000

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті  
МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор  
**Сиволап Віктор Денисович,**  
Запорізький державний медичний  
університет, завідувач кафедри  
факультетської терапії.

**Офіційні опоненти:**

- доктор медичних наук, професор **Фуштей Іван Михайлович,**  
Запорізький державний інститут удосконалення лікарів, завідувач  
кафедри терапії-2;
- доктор медичних наук, професор, **Олексієнко Зоя Костянтинівна,**  
Дніпропетровська державна медична академія, професор кафедри  
госпітальної терапії-2.

**Провідна установа:**

Інституту кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска АМН України, м. Київ.

Захист відбудеться “ 12 ” квітня 2000 р. о 13 годині на  
засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 у  
Запорізькому державному медичному університеті (69035,  
м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького  
державного медичного університету (69035, м. Запоріжжя,  
пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий “ 10 ” березня 2000 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради  
доктор медичних наук, професор

Волошин М. А.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Ішемічна хвороба серця продовжує займати головне місце в структурі захворюваності і смертності населення та є однією з найбільш важливих проблем охорони здоров'я (Алексеенко З. К., 1997; Бобров В. А., 1998; Визир А. Д., Визир В. А., Березин А.Е., 1998; Мала Л.Т., 1998; Амосова Е.Н., 1999; Дзяк Г. В., Коваль Е. А., 1999). Більше 25% інфарктів міокарда в Україні виникає в осіб працездатного віку (Коваленко В.М., 1998).

Останні роки увагу клініцистів привертають механізми формування систолічної і діастолічної дисфункції міокарда та прогресування серцевої недостатності у хворих, що перенесли інфаркт міокарда (Следзевская И. К., Строганова Н. П., Ильяш М. Г., 1991; Амосова К. М. та співавт., 1998). Поява та прогресування серцевої недостатності при інфаркті міокарда звичайно пов'язується з його розміром (Gadsbool N. et al., 1990) і традиційно асоціюється із систолічною дисфункцією (Мясников Г. В., Сидорова Н. Н., Рудаков М. М., 1999). Проте майже у 40% хворих основним патофізіологічним механізмом серцевої недостатності є діастолічна дисфункція, що характеризується підвищенням тиску в лівому передсерді, легеневою венозною гіпертензією і застоєм в легенях (Сиволап В. Д., 1993; Фуштей И. М., Журавлев Н. В., 1996; Жарінов О. Й., 1997; Никитин Н. П., Аляви А. А., 1998; Gaasch W. H., 1994). Встановлено, що клінічному прояву серцевої недостатності передують зміни структури і геометрії камер серця, іменовані “ремоделюванням серця” (Фроля В. Г., 1997; Zardini P. et al., 1993; Cohn J. N., 1995).

До цього часу механізми розвитку діастолічної дисфункції, її взаємозв'язок з порушеннями систолічної функції лівого шлуночка у хворих на великовогнищевий інфаркт міокарда у гострому періоді захворювання висвітлені недостатньо. Мало досліджена взаємодія лівого та правого шлуночків у процесі раннього післяінфарктного ремоделювання серця.

Впровадження в клінічну практику інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (Лутай М.И. и соавт., 1998; Воронков Л. Г., Образцов Г. Г., 1999; Henein M. Y. et al., 1998) потребує розробки науково обгрунтованих критеріїв їх призначення хворим на Q-інфаркт міокарда в залежності від типу дисфункції міокарда.

Останніми роками продемонстрований позитивний ефект статинів (правастатину) при фракції викиду лівого шлуночка менш, ніж 40% (Sacks F. M. et al., 1996). Це змінює ставлення до гіполіпідемічної терапії статинами хворих із серцевою недостатністю.

Проте невивченими залишаються питання впливу статинів (симвастатину) на показники кардіогемодинаміки, ліпідного обміну та процеси перекисного окислення ліпідів у хворих на великовогнищевий інфаркт міокарда.

Великий інтерес становить проведення досліджень, спрямованих на вивчення ефективності різноманітних лікарських комплексів, що включають інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту,  $\beta$ -адреноблокатори, нітрати й інгібітори 3-гідроксі-3-метилглутарил коензим А-редуктази у хворих на Q-інфаркт міокарда з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка з метою підвищення ефективності лікування і поліпшення прогнозу.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри факультетської терапії Запорізького державного медичного університету “Вивчити у хворих на інфаркт міокарда взаємозв'язок між систолічною і діастолічною функцією серця, електричною активністю міокарда, деякими гуморальними системами крові і розробити раціональні схеми лікування” (номер державної реєстрації 0194 U 008427, шифр ІН. 14.01.11. 94).

**Мета і завдання дослідження.** Метою дослідження було визначення змін внутрішньосерцевої гемодинаміки, порушень систолічної і діастолічної функцій серця у хворих на великовогнищевий інфаркт міокарда та обґрунтування методичних підходів до застосування еналаприлу і симвастатину в ранньому післяінфарктному періоді.

Для досягнення мети були поставлені такі завдання:

1. Вивчити характер порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки, систолічної і діастолічної функцій серця у хворих на великовогнищевий інфаркт міокарда у гострому періоді захворювання.
2. Дослідити взаємозв'язок між систолічною та діастолічною функціями лівого і правого шлуночків у хворих на великовогнищевий інфаркт міокарда.
3. Визначити діагностичні критерії дисфункції міокарда у хворих на інфаркт міокарда.
4. Вивчити особливості впливу еналаприлу на показники внутрішньосерцевої гемодинаміки, систолічної і діастолічної функцій серця у хворих на великовогнищевий інфаркт міокарда.
5. Вивчити особливості впливу симвастатину на показники внутрішньосерцевої гемодинаміки, систолічної і діастолічної функцій серця, ліпідний обмін, процеси перекисного окислення ліпідів у комплексному лікуванні хворих на великовогнищевий інфаркт міокарда.
6. Провести порівняльний аналіз ефективності впливу різноманітних лікарських комплексів із включенням еналаприлу і симвастатину на функціональний стан серця й обґрунтувати рекомендації щодо застосування їх у комплексному лікуванні хворих на інфаркт міокарда.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше вивчені особливості морфофункціонального стану лівого і правого шлуночків серця в гострому періоді великовогнищевого інфаркту міокарда.

Виявлено, що раннє включення еналаприлу в комплексну терапію хворих на інфаркт міокарда попереджує прогресування порушень структури і функції серця.

Показано позитивний вплив раннього призначення симвастатину на показники систолічної функції лівого шлуночка, ліпідний спектр крові та процеси перекисного окислення ліпідів у хворих на інфаркт міокарда.

Обґрунтовано, що поєднане застосування еналаприлу і симвастатину у ранньому післяінфарктному періоді є найбільш ефективним щодо клінічного перебігу захворювання, а також впливу на показники систолічної та діастолічної функцій серця.

**Практичне значення одержаних результатів.** Застосування комплексу параметрів доплер-ехокардіографічного дослідження серця дозволяє виявити й оцінити ступінь вираженості систолічної і діастолічної дисфункції міокарда шлуночків у хворих на інфаркт міокарда, що дає можливість призначити адекватну терапію та контролювати її ефективність.

Раннє застосування еналаприлу в середній добовій дозі 5 мг у хворих на великовогнищевий інфаркт міокарда позитивно впливає на клінічний перебіг захворювання, сприяє відновленню функціонального стану серця, попереджує процес патологічного ремоделювання лівого шлуночка.

Включення симвастатину в комплексну терапію хворих на великовогнищевий інфаркт міокарда супроводжується поліпшенням систолічної функції лівого шлуночка, зниженням рівня загального холестерину і підвищенням активності ферментної ланки антиоксидантної системи.

Критерії ранньої діагностики систолічної і діастолічної дисфункції у хворих на інфаркт міокарда впроваджені в практику роботи відділень кардіологічного профілю Запорізького обласного центру екстремальної медицини і швидкої допомоги, обласної клінічної лікарні м.Запоріжжя, Запорізького обласного кардіологічного диспансеру, 9-ї міської клінічної лікарні.

Отримані дані про особливості порушень систолічної і діастолічної функцій лівого і правого шлуночків серця у хворих, що перенесли інфаркт міокарда, впроваджені в навчальний процес і використовуються при читанні лекцій на кафедрі факультетської терапії і кафедрі госпітальної терапії № 2 Запорізького державного медичного університету, кафедрі терапії № 2 Запорізького державного інституту удосконалення лікарів.

**Особистий внесок здобувача.** Подані в роботі наукові матеріали і фактичні дані є самостійним внеском здобувача в розроблену тему. Автор дисертації самостійно провела патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури з даної проблеми, планування мети і завдань дослідження, особисто розробила програму і методику дослідження. Протягом 1997-1998 рр. провела обстеження і лікування хворих відповідно до виробленої програми. Автором самостійно проведені аналіз і статистична обробка первинного матеріалу, сформульовані основні положення, висновки і практичні рекомендації, написані й оформлені всі розділи дисертації.

**Апробація результатів дослідження.** Результати дослідження доповідалися й обговорювалися на I конгресі асоціації кардіологів країн СНД (Москва, 1997); XIX з'їзді терапевтів України (Київ, 1998); науково-практичній конференції “ Сучасні проблеми кардіології та ревматології” (Київ, 1998). Апробація дисертаційної роботи була проведена на спільному засіданні кафедри факультетської терапії Запорізького державного медичного університету і кафедри кардіології Запорізького державного інституту удосконалення лікарів (18 травня, 1999 р.).

**Публікації.** Матеріали дисертації висвітлені в 15 публікаціях, із них: 6 - у фахових наукових журналах і збірниках наукових статей, 6 - у збірниках наукових статей, 3 - в матеріалах конгресів, з'їздів і конференцій.

**Обсяг і структура дисертації.** Робота виконана на 189 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 19 таблицями, 14 малюнками, що займають 39 сторінок. Дисертація складається зі вступу, 5 розділів власних досліджень, обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (усього - 264 джерела, із них: 105 - вітчизняних, 159 - закордонних авторів).

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Клінічна характеристика обстежених хворих і методи дослідження.** Відповідно до завдань дослідження спостерігалось 105 хворих на Q-інфаркт міокарда у віці від 32 до 73 років (середній вік  $57.36 \pm 0.79$ ): 89 чоловіків, 16 жінок і 20 хворих на нестабільну стенокардію у віці від 47 до 70 років (середній вік  $58.85 \pm 1.67$ ): 14 чоловіків, 6 жінок. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, що за віком і статтю не відрізнялися від обстежених хворих.

За результатами обстеження 105 хворих Q-інфарктом міокарда за локалізацією осередку некрозу переважним був передній інфаркт міокарда - у 61 (58.1%) пацієнтів.

М'яка артеріальна гіпертензія (ВОЗ, 1993) до інфаркту міокарда спостерігалась у 52 (49,52%) хворих. Всі включені в обстеження пацієнти належали до 1-2 класу за Т.Killip і G.Kimball (1967).

Усім хворим Q-інфарктом міокарда, що надійшли до стаціонару, проводилася внутрішньовенна інфузія ізокету (20 мг в/в протягом 1-3 діб), а потім перорально кардикет (60-120 мг на добу), аспірин (325 мг на добу) і пропранолол (40-120 мг на добу). Після цього вони були розділені на п'ять груп, що порівнювалися за віком, статтю, локалізацією осередку некрозу.

Перша група - 25 пацієнтів, що одержували традиційну терапію нітратами,  $\beta$ -адреноблокаторами й аспірином.

В другій групі було 26 хворих, що на фоні традиційної терапії нітратами,  $\beta$ -адреноблокаторами й аспірином, одержували препарат еналаприла малеат (ренітек) фірми Мерк Шарп і Доум (MSD), США, в середній добовій дозі 5 мг.

Третя група складалася з 15 хворих, що одержували нітрати, аспірин і еналаприла малеат (ренітек).

Четверту групу склали 22 хворих з гіперхолестеринемією (рівень холестерину в сироватці крові вище, ніж 6.2 ммоль/л), яким призначався гіполіпідемічний препарат симвастатин (зокор) фірми MSD у дозі 10 мг одноразово ввечері на фоні базисної терапії нітратами,  $\beta$ -адреноблокаторами, аспірином.

П'ята група включала 17 пацієнтів, які на фоні базисної терапії одержували еналаприла малеат (ренітек) і симвастатин (зокор).

Обстеження хворих проводилося в перші три доби від початку захворювання та після проведеного лікування. Всім хворим проводили загальноклінічне дослідження, хворим першої та четвертої груп досліджувалася ліпідограма. Визначали загальний холестерин,  $\beta$ -ліпопротеїди,  $\alpha$ -холестерин у сироватці крові й індекс атерогенності.

Активність процесів перекисного окислення ліпідів у хворих першої та четвертої груп оцінювалася за вмістом у плазмі крові і мембранах еритроцитів первинних і вторинних продуктів пероксидації ліпідів - дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду. Стан антиоксидантних механізмів вивчали за рівнем вітаміну С, активністю каталази, пероксидази і вмістом білка церулоплазміну.

Ехокардіографічне дослідження проводилося всім пацієнтам у динаміці спостереження на ехокардіографі "Sonos-100" фірми "Hewlett-Packard" (США) з визначенням параметрів систолічної і діастолічної функцій серця за загальноприйнятою методикою (H.Feigenbaum, 1994). Для оцінки



кардіогемодинаміки за методикою Н. М. Мухарлямова і Ю. М. Беленкова (1987) вивчали такі показники: кінцево-діастолічний і кінцево-систолічний індекси лівого шлуночка (КДІ, КСІ,  $\text{мл/м}^2$ ); ударний індекс (УІ,  $\text{мл/м}^2$ ); серцевий індекс (СІ,  $\text{л/хв/м}^2$ ); фракцію викиду (ФВ, %); швидкість циркулярного скорочення волокон міокарда ( $V_{cf}$ ,  $\text{с}^{-1}$ ); відсоток скорочення міжшлуночкової перегородки (%); відсоток скорочення задньої стінки лівого шлуночка (%); індекс маси міокарда ( $\text{г/м}^2$ ); розміри лівого передсердя в систолу та діастолу (см); фракцію випорожнення лівого передсердя (%); передсердно-шлуночкове співвідношення (%); розмір правого шлуночка (см); індекс внутрішньоміокардіального напруження (мм рт. ст.). Кінцево-систолічний тиск лівого шлуночка (мм рт. ст.) визначався за методикою М. В. Костильова (1993); кінцево-діастолічну податливість лівого шлуночка або жорсткість камери лівого шлуночка (%) за Є.І. Чазовим (1992); кінцево-систолічний індекс скоротливості міокарда (мм рт. ст./мл) за формулою К. Sagava (1981); тиск наповнення лівого шлуночка (мм рт. ст.) за формулою Б. В. Гордієнка та співавт. (1987).

Трансаортальний і транспульмональний кровотоки вивчали за допомогою імпульсної доплер-ехокардіографії за методикою Н. Шіллера і М. О. Осипова (1993). Визначали: швидкість ( $V_{\text{сист.}}$ ,  $\text{см/с}$ ) та інтеграл швидкості систолічного кровотоку ( $I_{\text{сист.}}$ ,  $\text{см}^2$ ), час прискорення (с), час уповільнення (с), час вигнання (с), а також середній тиск у легеневій артерії (мм рт. ст.) за формулою К. Kwan-Leung і співавт. (1987).

Діастолічну функцію лівого шлуночка вивчали при аналізі показників трансмітрального кровотоку за стандартною методикою (Корытников К. И., 1993; Шиллер Н., Осипов М. А., 1993; Hattle L. K., Angelsen B., 1985). Визначали: максимальну швидкість кровотоку в період раннього ( $V_e$ ,  $\text{см/с}$ ) та пізнього ( $V_a$ ,  $\text{см/с}$ ) наповнення лівого шлуночка, їх співвідношення ( $V_e/V_a$ ), інтеграл швидкості кровотоку в період раннього ( $I_e$ ,  $\text{м}^2$ ) та пізнього ( $I_a$ ,  $\text{м}^2$ ) наповнення лівого шлуночка, їх співвідношення ( $I_e/I_a$ ), внесок періоду раннього наповнення в загальне діастолічне наповнення лівого шлуночка ( $I_e/(I_e+I_a)$ ), внесок періоду систоли лівого передсердя в загальне діастолічне наповнення лівого шлуночка ( $I_a/(I_e+I_a)$ ), передсердно-шлуночковий градієнт тиску періоду раннього та пізнього наповнення лівого шлуночка (мм рт. ст.), тривалість періоду раннього та пізнього наповнення (с), їх співвідношення, час прискорення та час уповільнення кровотоку в період раннього наповнення (с), час ізвольомічного розслаблення (IVRT, с), час досягнення максимальної швидкості кровотоку в період раннього наповнення (с), час наповнення (с), тривалість діастолі (с), кінцево-діастолічний тиск лівого шлуночка (КДТ, мм рт. ст.) за формулою Т. V. Stork і співавт. (1989).

Діастолічну функцію правого шлуночка оцінювали при аналізі аналогічних показників транстрикуспідального кровотоку за методикою Н. Шіллера і М. О. Осипова (1993).

З метою виключення впливу на величини часових параметрів частоти серцевих скорочень проводили їх корекцію співвідношенням до кореня квадратного з інтервалу RR електрокардіограми.

Цифровий матеріал підданий варіаційній статистичній обробці з визначенням двохвибіркового (для порівняння параметрів у різних клінічних групах) і парного (для аналізу динаміки одержаних параметрів під впливом лікування) критерія t Ст'юдента, з використанням кореляційного аналізу з обчисленням парного коефіцієнту кореляції, а також однофакторного дисперсійного аналізу на персональному комп'ютері IBM PC за програмами STATGRAPHICS (Version 2.3. Statistical Graphic Corp.) і EXCEL 5.0. (Microsoft, USA).

## **РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ, ЇХ АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ**

Результати дослідження функціонального стану міокарда і внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на Q-інфаркт міокарда у порівнянні з показниками в групі здорових осіб свідчать, що у гострому періоді захворювання змінюються структурні та кардіогемодинамічні показники: відбувається збільшення КДІ (на 17.9%,  $p < 0.05$ ), КСІ (на 83.8%,  $p < 0.001$ ) лівого шлуночка і зниження УІ на (13.2%,  $p < 0.01$ ), СІ (на 16.2%,  $p < 0.001$ ) на фоні підвищення індексу внутрішньоміокардіального напруження (на 44.7%,  $p < 0.001$ ). Одночасно зменшується ФВ (на 24.1%,  $p < 0.001$ ) і знижується швидкість Vcf (на 28.4%,  $p < 0.001$ ), кінцево-сistolічний індекс скоротливості міокарда (на 42.3%,  $p < 0.001$ ), відсоток скорочення міжшлуночкової перегородки (на 34.2%,  $p < 0.001$ ) і задньої стінки лівого шлуночка (на 39.2%,  $p < 0.01$ ), що вказує на порушення насосної та скорочувальної функцій і обумовлює формування систолічної дисфункції лівого шлуночка. Порушення систолічної функції лівого шлуночка супроводжується збільшенням розмірів лівого передсердя в систолу та діастолу (на 14.6% і 22.2% відповідно).

Аналіз даних ехокардіографії свідчить, що у хворих на інфаркт міокарда і нестабільну стенокардію морфофункціональні й об'ємні показники змінюються порівняно з групою здорових осіб однонаправлено, але ступінь вираженості цих змін не однаковий. У хворих на нестабільну стенокардію індекс внутрішньоміокардіального напруження не змінюється, отже зберігається стан компенсації, тоді як у хворих на інфаркт міокарда спостерігається його істотне збільшення, що вказує на патологічний характер морфофункціональних змін. Це підтверджується зворотньою кореляційною залежністю між індексом внутрішньоміокардіального напруження і кінцево-сistolічним індексом скоротливості міокарда ( $r = -0.48$ ,  $p < 0.001$ ), індексом внутрішньоміокардіального напруження і фракцією викиду ( $r = -0.55$ ,  $p < 0.001$ ).

Аналіз середніх показників доплер-ехокардіографії трансмітрального кровотоку вказує на

формування в гострому періоді інфаркту міокарда діастолічної дисфункції лівого шлуночка I типу (Appleton C. P., Hatle L. K., Popp R. L., 1988). Такий тип діастолічної дисфункції при індивідуальному аналізі виявлений у 78 (74.3%) хворих. Це підтверджується достовірним зниженням максимальної швидкості кровотоку (на 17.8 %,  $p < 0.01$ ) і передсердно-шлуночкового градієнта тиску періоду раннього наповнення лівого шлуночка (на 34.8%,  $p < 0.001$ ), зниженням показників співвідношення  $V_e/V_a$  (на 23.8%,  $p < 0.05$ ) і  $I_e/I_a$  (на 23.9%,  $p < 0.02$ ), зменшенням внеску періоду раннього наповнення лівого шлуночка (на 16.7%,  $p < 0.01$ ) при одночасному збільшенні внеску систоли лівого передсердя в наповнення лівого шлуночка (на 26.5%,  $p < 0.01$ ), а також подовженням тимчасових діастолічних інтервалів: часу уповільнення кровотоку в період раннього наповнення (14.9%,  $p < 0.05$ ), періоду пізнього наповнення (на 14.4%,  $p < 0.05$ ), IVRT (на 25.7%,  $p < 0.001$ ) на фоні підвищення КДД лівого шлуночка (на 43.9%,  $p < 0.001$ ).

Вивчення транспульмонального кровотоку виявило порушення систолічної функції правого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда на початку гострого періоду: зниження інтеграла швидкості (на 12.8%,  $p < 0.05$ ), укорочення часу прискорення (на 15.9%,  $p < 0.01$ ) при збільшенні середнього тиску у легеневій артерії (на 67.7%,  $p < 0.001$ ). Мала місце дилатація порожнини правого шлуночка, що може розглядатися як компенсаторна реакція, спрямована на відновлення порушень його структури та функції.

Виявлено істотні порушення діастолічної функції правого шлуночка: зниження максимальної швидкості кровотоку (на 23.5%,  $p < 0.001$ ) і інтеграла швидкості кровотоку (на 24.3%,  $p < 0.001$ ) в період раннього наповнення, зниження показників співвідношення  $V_e/V_a$  (на 28.5%,  $p < 0.01$ ) і  $I_e/I_a$  (на 37.0%,  $p < 0.001$ ), зменшення внеску періоду раннього діастолічного наповнення (на 14.5%,  $p < 0.001$ ) при одночасному збільшенні інтеграла швидкості наповнення в передсердну систолу (на 26.1%,  $p < 0.05$ ), внеску систоли правого передсердя в наповнення правого шлуночка (на 32.3%,  $p < 0.01$ ) і збільшення періоду передсердного наповнення (на 33.3%,  $p < 0.01$ ).

Виявлене порушення діастолічної функції правого шлуночка зумовлено діастолічною взаємодією шлуночків. Відсутність належної релаксації лівого шлуночка під час діастоли сприяє підвищенню кінцево-діастолічного тиску лівого шлуночка, що призводить до зміщення в бік правого шлуночка більш податливої (не ураженої) міжшлуночкової перегородки і порушення його розслаблення (Чжао Шуфан и соавт., 1994; Atherton S.S. et al., 1997; Lens T. S., 1990). Це підтверджується наявністю оберненого кореляційного зв'язку КДД лівого шлуночка і  $V_e$  правого шлуночка ( $r = - 0.25$ ,  $p < 0.01$ ), КДД лівого шлуночка і  $I_e/I_a$  правого шлуночка ( $r = - 0.29$ ,  $p < 0.01$ ), індексом маси міокарда лівого шлуночка і  $V_e$  правого шлуночка ( $r = - 0.23$ ,  $p < 0.05$ ).

Застосування традиційної терапії інфаркта міокарда нітратами,  $\beta$ -адреноблокаторами й аспірином не попереджує ремоделювання та прогресування систолічної дисфункції лівого

шлуночка, що підтверджується тенденцією до збільшення КДІ, КСІ і зменшення ФВ. При цьому показники діастолічної функції під впливом лікування традиційними методами істотних змін не зазнавали.

Під впливом комплексної терапії з включенням еналаприлу (друга група) спостерігалось поліпшення систолічної функції лівого шлуночка, зумовлене зниженням переднавантаження (середнього тиску у легеневій артерії на 30.5%, КДІ на 17.4%, розміру правого шлуночка на 9.3%) і післянавантаження (середнього артеріального тиску на 9.3%), підвищенням насосної функції (УІ на 17.7%, СІ на 20.8%, ФВ на 43.1%). Відзначалося підвищення скоротливості міокарда, про що свідчило вірогідне збільшення швидкості аортального систолічного кровотоку на 14.3%.

Виявлено поліпшення діастолічної функції лівого шлуночка: підвищення  $V_e$  на 33.2% ( $p < 0.001$ ),  $I_e$  на 40.5% ( $p < 0.001$ ),  $V_e/V_a$  на 54.5% ( $p < 0.001$ ),  $I_e/I_a$  на 61.8% ( $p < 0.001$ ), внеску періоду раннього наповнення в загальне діастолічне наповнення лівого шлуночка на 27.3% ( $p < 0.001$ ), зменшення  $V_a$  на 15.0% ( $p < 0.05$ ),  $I_a$  на 17.5% ( $p < 0.05$ ), внеску періоду пізнього наповнення в загальне діастолічне наповнення лівого шлуночка на 30.2% ( $p < 0.001$ ), а також укорочення часу уповільнення кровотоку в період раннього наповнення на 18.5% ( $p < 0.01$ ), IVRT на 18.6% ( $p < 0.001$ ).

Вірогідне збільшення швидкості систолічного пульмонального кровотоку (на 8.3%,  $p < 0.001$ ) свідчило про позитивний вплив еналаприлу на гемодинаміку правого шлуночка. При цьому відбуваються зміни і діастолічного кровотоку через трикуспідальний клапан, в результаті яких збільшується роль ранньої діастолі в наповненні правого шлуночка.

У хворих третьої групи, які отримували комплексну терапію з включенням еналаприлу без  $\beta$ -адреноблокаторів, поряд зі змінами показників кардіогемодинаміки, які спостерігались у хворих другої групи, відбувалось вірогідне зростання кінцево-систолічного індексу скоротливості міокарда на 20.7% ( $p < 0.05$ ), зменшення індексу внутрішньоміокардіального напруження на 12.3% ( $p < 0.05$ ), індексу маси міокарда на 24.6% ( $p < 0.01$ ).

Позитивна динаміка показників систолічної та діастолічної функцій серця під впливом лікування у хворих другої та третьої групи вказує на попереджуючу дію еналаприлу на процеси ремоделювання.

Оцінюючи показники кардіогемодинаміки у хворих четвертої групи, можна відзначити, що включення в комплексну терапію хворих на Q-інфаркт міокарда симвастатину супроводжується поліпшенням скоротливості міокарда (за динамікою кінцево-систолічного індексу скоротливості міокарда) і підвищенням насосної функції серця (збільшення УІ на 21.3%, СІ на 21.6%, ФВ на 33.2%) на фоні істотного зменшення КСІ (на 27.9%). При цьому вплив даної терапії на діастолічну функцію серцевого м'яза незначний.

Традиційна терапія з включенням симвастатину мала виражений гіполіпідемічний ефект, сприяла зниженню концентрації продуктів перекисного окислення ліпідів і підвищенню активності ферментної ланки антиоксидантної системи у хворих на інфаркт міокарда з гіперхолестеринемією. Про це свідчило зменшення рівня загального холестерину (на 15.1%,  $p < 0.001$ ), індексу атерогенності (на 25.6%,  $p < 0.05$ ), виражене зниження накопичення в мембранах еритроцитів дієнових кон'югатів (на 23.8%,  $p < 0.05$ ) і малонового діальдегіду (на 26.5%,  $p < 0.001$ ), а також статистично вірогідний приріст каталази (на 71.4%,  $p < 0.05$ ).

Можливими механізмами щодо поліпшення показників ліпідного спектру, процесів перекисного окислення ліпідів, кардіогемодинаміки під впливом комплексного лікування із застосуванням симвастатину можна вважати: “стабілізацію” атеросклеротичної бляшки (Falk E., Shah P. K., Fuster V., 1995); поліпшення функціонального стану ендотелію, що сприяє розширенню коронарних артерій у зв'язку зі збільшенням продукування ендотелієм вазодилатуючих речовин (Treasure C. B., Klein J. L., Weintraub W. S., 1995); зменшення в'язкості крові; нормалізацію функції тромбоцитів - зменшення їх “тромбогенного” потенціалу (Henry S. F. et al., 1993); підвищення рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності і зниження рівня цитотоксичних агентів, зокрема ліпопротеїдів низької щільності (Ahnadi C. E., Berthezene F., Ponsis G., 1993); зниження активності макрофагів і уповільнення утворення пінистих клітин (Hodenberger E., Pestel E., Yauman M., 1992).

При аналізі динаміки показників ехокардіографії в п'ятій групі встановлено, що під впливом комплексної терапії хворих Q-інфарктом міокарда з включенням еналаприлу і симвастатину відбувається вірогідне поліпшення показників внутрішньосерцевої гемодинаміки: збільшення насосної функції (УІ на 23.9%, СІ на 26.2%, ФВ на 42.6%), підвищення скоротливості (збільшення кінцево-систоличного індексу скоротливості міокарда на 42.5%, відсотка скорочення міжшлуночкової перегородки на 45.6%), зменшення переднавантаження (середнього тиску у легеневій артерії на 18.6%, індексу внутрішньоміокардіального напруження на 14.9%, розміру правого шлуночка на 16.4%, КДІ на 19.2%) і післянавантаження (середнього артеріального тиску на 11.3%). Одночасно спостерігається істотне поліпшення діастолічної функції лівого та правого шлуночка, що підтверджується динамікою швидкісних і часових параметрів трансмітрального, транстрикуспідального кровотоків.

Дисперсійний аналіз показників доплер-ехокардіографії виявив більш істотний вплив традиційної терапії з включенням еналаприлу і симвастатину на показники кардіогемодинаміки (розміри лівого передсердя в систолу та діастолу), трансаортального ( $V_{\text{сист.}}$ ), трансмітрального (IVRT), транстрикуспідального ( $I_e$ ) кровотоків, що вказує на переваги даного лікарського комплексу серед розглянутих.

Включення до комплексного лікування хворих на Q-інфаркт міокарда еналаприлу та симвастатину не викликало побічних реакцій, які потребують відміни препаратів, сприяло зменшенню частоти рецидивуючого та затяжного перебігу захворювання, частоти виникнення ранньої післяінфарктної стенокардії та аритмічних ускладнень, внаслідок чого скоротилися терміни стаціонарного лікування і прискорився початок реабілітаційних заходів.

## ВИСНОВКИ

1. У хворих на Q-інфаркт міокарда в гострому періоді захворювання розвиваються порушення систолічної функції лівого шлуночка, обумовлені збільшенням кінцево-сistolічного та кінцево-діастолічного індексів, зниженням насосної функції і скоротливості міокарда, які поєднуються з діастолічною дисфункцією I типу, що проявляється уповільненням релаксації, збільшенням жорсткості міокарда та зниженням швидкості трансмітрального кровотоку в період раннього наповнення.

2. У хворих на Q-інфаркт міокарда в гострому періоді виявлено порушення діастолічної функції правого шлуночка, що характеризуються зниженням максимальної швидкості та інтеграла швидкості кровотоку в фазу ранньої діастолі. Вірогідний зворотній кореляційний зв'язок, виявлений між кінцево-діастолічним індексом лівого шлуночка і максимальною швидкістю кровотоку в період раннього наповнення правого шлуночка, кінцево-діастолічним індексом лівого шлуночка та співвідношенням інтегральних швидкостей періоду раннього і пізнього наповнення правого шлуночка, індексом маси міокарда лівого шлуночка і максимальною швидкістю кровотоку в період раннього наповнення правого шлуночка, дозволяє вважати, що порушення діастолічної функції правого шлуночка зумовлено діастолічною взаємодією лівого та правого шлуночків.

3. Комплексна терапія хворих на Q-інфаркт міокарда нітратами,  $\beta$ -адреноблокаторами й аспірином не впливає на нормалізацію показників систолічної і діастолічної функції лівого шлуночка в ранньому післяінфарктному періоді.

4. Включення еналаприлу в комплексне лікування хворих на Q-інфаркт міокарда сприяє поліпшенню систолічної функції лівого шлуночка: зменшенню кінцево-діастолічного (на 15.5%), кінцево-сistolічного індексу (на 23.1%) лівого шлуночка, збільшенню фракції викиду (на 30.5%), кінцево-сistolічного індексу скоротливості міокарда (на 20.7%).

5. Під впливом еналаприлу у хворих на Q-інфаркт міокарда відбуваються зміни діастолічної функції лівого шлуночка: підвищення максимальної швидкості кровотоку (на 15.8%) та її

інтеграла (на 20.4%) в період раннього наповнення, співвідношення швидкостей (на 31.7%) та інтегралів (на 51.7%) періоду раннього та пізнього наповнення, зменшення максимальної швидкості кровотоку (на 15.1%) та її інтеграла (на 20.4%) в період пізнього наповнення, укорочення часу уповільнення кровотоку в період раннього наповнення (на 27.1%), часу ізоволюмічного розслаблення (на 23.7%), що свідчить про коригуючий вплив еналаприлу на процеси післяінфарктного ремоделювання лівого шлуночка.

6. Застосування в комплексному лікуванні хворих на Q-інфаркт міокарда симвастатину в добовій дозі 10 мг зменшує рівень загального холестерину в крові (на 15.3%), індекс атерогенності (на 25.6%), знижує концентрацію продуктів перекисного окислення ліпідів і активізує ферментну ланку антиоксидантної системи, а також сприяє поліпшенню систолічної функції лівого шлуночка: збільшенню фракції викиду (на 33.2%), кінцево-сistolічного індексу скоротливості міокарда (на 46.9%).

7. Еналаприл і симвастатин при спільному застосуванні в комплексній терапії хворих на Q-інфаркт міокарда посилюють коригуючий вплив її на показники систолічної і діастолічної функцій серця, позитивно впливають на клінічний перебіг захворювання: зменшують частоту виникнення ранньої післяінфарктної стенокардії, рецидивів інфаркту, аритмічних ускладнень.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. З метою поліпшення діагностики та лікування хворих на Q-інфаркт міокарда доцільно ширше використовувати комплексний підхід, що включає доплер-ехокардіографічне дослідження черезклапанних кровотоків серця і дозволяє оцінити стан кардіогемодинаміки, систолічної і діастолічної функцій серця та здійснювати контроль за ефективністю лікування.

2. У комплексне лікування хворих на Q-інфаркт міокарда з систолічною та діастолічною дисфункцією серця в ранньому післяінфарктному періоді необхідно включати еналаприл у середній добовій дозі 5 мг.

3. Включення симвастатину в комплексне лікування хворих на Q-інфаркт міокарда з гіперхолестеринемією в ранньому післяінфарктному періоді сприяє поліпшенню систолічної функції лівого шлуночка, має гіполіпідемічну дію й активізує ферментну ланку антиоксидантної системи. Препарат доцільно призначати в добовій дозі 10 мг на ніч.

4. Найбільш ефективним лікарським комплексом у хворих на Q-інфаркт міокарда є поєднане застосування в ранньому післяінфарктному періоді еналаприлу і симвастатину. Під їх впливом спостерігається поліпшення клінічного перебігу захворювання і стабілізація кардіогемодинаміки.

5. Лікування хворих на Q-інфаркт міокарда еналаприлом, симвастатином і їх комбінацією необхідно починати з другої-третьої доби від початку захворювання з урахуванням особливостей порушень кардіогемодинаміки і ліпідного спектру крові.

## **СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Сыволап В. Д., Михайловская Н. С., Сыволап В. В. Изучение гиполипидемической эффективности симвастатина у больных инфарктом миокарда с гиперхолестеринемией // Вісн. наук. досліджень. - 1997. - № 1. - С. 45.

2. Сыволап В. Д., Михайловская Н. С., Сыволап В. В. Эффективность применения препарата ренитека (эналаприла малеата) у больных Q-инфарктом миокарда с левожелудочковой недостаточностью // Вісн. наук. досліджень. - 1997. - № 6 - 7. - С. 22 - 24.

3. Сыволап В.Д., Михайловская Н.С., Сыволап В.В., Полевая И.В. Влияние ренитека на диастолическую функцию левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда // Актуал. питання фармац. та мед. науки та практики: Зб. наук. ст. - Запоріжжя, 1997. - Вип. 1.-С. 288- 292.

4. Сыволап В. Д., Михайловская Н. С., Сыволап В. В., Пивовар С.Н., Еремеев В. Г., Бондаренко А. П. Диагностика и медикаментозная коррекция раннего постинфарктного ремоделирования левого желудочка // Актуал. питання фармац. та мед. науки і практики: Зб. наук. ст. - Запоріжжя, 1998. - Вип. 2, Т. II. - С. 218 - 223.

5. Сыволап В. Д., Михайловская Н. С., Сыволап В. В., Лашкул З. В. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на показатели внутрисердечной гемодинамики и функциональное состояние левого желудочка у больных с инфарктом миокарда // Укр. кардіол. журн. - 1998. - № 4. - С. 10 - 12.

6. Сыволап В. Д., Пивовар С. Н., Лашкул З. В., Михайловская Н.С. Разрыв сердца в остром периоде инфаркта миокарда: диагностическая и прогностическая значимость комплекса клинично-инструментальных и лабораторных исследований // Укр. кардіол. журн.-1998.-№ 10.- С.19-21.

7. Михайловская Н. С. Изменение аминотрансферазной активности у больных инфарктом миокарда под влиянием симвастатина // Сб. науч. тр. молодых ученых и специалистов-медиков Запорожского гос. ин-та усовершенствования врачей и Запорожского гос. мед. ун-та. - Запорожье, 1996. - С. 48.

8. Михайловская Н. С., Сыволап В. В. Гиполипидемическая эффективность зокора у больных инфарктом миокарда и гиперхолестеринемией// Сб. науч. тр. молодых ученых и



специалистов-медиков Запорожского гос. ин-та усовершенствования врачей и Запорожского гос. мед. ун-та. - Запорожье, 1996. - С. 48 - 49.

9. Михайловская Н. С., Сыволап В. В. Изменение активности оксидантной и антиоксидантной системы у больных инфарктом миокарда под влиянием зокора // Сб. науч. тр. молодых ученых и специалистов-медиков Запорожского гос. ин-та усовершенствования врачей и Запорожского гос. мед. ун-та. - Запорожье, 1996. - С. 49.

10. Сыволап В. Д., Малиновский Я. В., Михайловская Н. С., Савицкая Е. А. Характеристика внутрисердечных потоков у здоровых лиц молодого возраста в зависимости от пола // Актуал. вопр. медицины и биологии: Сб. ст.-Днепропетровск, 1996.-Вып. 7, Ч. II.-С. 39.

11. Сыволап В. Д., Михайловская Н. С., Полевая И. В. Влияние возраста на диастолическую функцию левого желудочка у больных Q-инфарктом миокарда // Актуал. вопр. медицины и биологии: Сб. ст. - Днепропетровск, 1997. - Вып. 9. - С. 212.

12. Сыволап В. Д., Михайловская Н. С., Сыволап В. В. Применение ренитека в комплексной терапии острого инфаркта миокарда // Актуал. вопр. медицины и биологии: Сб. ст. - Днепропетровск, 1997. - Вып. 9. - С. 215.

13. Сыволап В. Д., Михайловская Н. С., Сыволап В. В. Изменение активности оксидантной и антиоксидантной системы у больных инфарктом миокарда под влиянием зокора // I конгресс ассоциации кардиологов стран СНГ 20-23 мая 1997г. г. Москва: Тезисы.-М.,1997. - С. 79.

14. Сыволап В. Д., Пивовар С. М., Михайловська Н. С. Зміни показників імунної системи у хворих на Q-інфаркт міокарда під впливом аспірину // Сучасні проблеми кардіології та ревматології: Матеріали наук.-практ. конф. - К., 1998. - С. 97.

15. Сыволап В. Д., Пивовар С. М., Лашкул З. В., Михайловська Н.С., Звеницький І. Л. Клінічна ефективність та вплив кабікінази на функціональний стан лівого шлуночка у хворих на інфаркт міокарда // Матеріали XIV з'їзду терапевтів України. - К., 1998. - С. 244 - 245.

## АНОТАЦІЯ

Михайловська Н. С. Динаміка порушень структури та функції серця у хворих на великовогнищевий інфаркт міокарда під впливом лікування еналаприлом та симвастатином. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14. 01. 11 - кардіологія. - Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2000 р.

У хворих на Q-інфаркт міокарда методом доплер-ехокардіографії встановлено, що в гострому періоді виникають порушення систолічної функції лівого шлуночка та формується діастолічна дисфункція лівого та правого шлуночків серця. Раннє включення еналаприлу до комплексного лікування хворих на Q-інфаркт міокарда попереджує процес патологічного ремоделювання серця. При застосуванні симвастатину в комплексній терапії хворих на Q-інфаркт міокарда спостерігається гіполіпідемічний та антиоксидантний ефект, а також відзначається сприятлива дія на показники систолічної функції лівого шлуночка.

Ключові слова: Q-інфаркт міокарда, гемодинаміка, систолічна, діастолічна дисфункція, ремоделювання, доплер-ехокардіографія, лікування, еналаприл, симвастатин.

## АННОТАЦІЯ

Михайловская Н. С. Динамика нарушений структуры и функции сердца у больных крупноочаговым инфарктом миокарда под влиянием терапии эналаприлом и симвастатином. - Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14. 01. 11 - кардиология. - Запорожский государственный медицинский университет МОЗ Украины, Запорожье, 2000г.

Диссертация посвящена изучению изменений кардиогемодинамики, систолической и диастолической функций сердца у больных крупноочаговым инфарктом миокарда и обоснованию методических подходов к применению эналаприла и симвастатина в раннем постинфарктном периоде. Проведен анализ клинических, инструментальных (доплер-эхокардиография) и лабораторных (липидный спектр крови, активность процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы) исследований 125 больных ишемической болезнью сердца: 105 больных Q-инфарктом миокарда и 20 больных нестабильной стенокардией.

Установлено, что у больных Q-инфарктом миокарда в остром периоде заболевания развиваются нарушения систолической функции левого желудочка, обусловленные увеличением конечно-систолического и конечно-диастолического индексов, снижением насосной функции и сократимости миокарда, которые сочетаются с диастолической дисфункцией I типа, проявляющейся замедлением релаксации, увеличением жесткости миокарда и снижением скорости трансмитрального кровотока в период раннего наполнения.

У больных Q-инфарктом миокарда в остром периоде выявлены нарушения диастолической функции правого желудочка, характеризующиеся снижением максимальной скорости и интеграла скорости кровотока и ее интеграла в фазу ранней диастолы. Достоверная обратная корреляционная

связь, выявленная между конечно-диастолическим индексом левого желудочка и максимальной скоростью кровотока в период раннего наполнения правого желудочка, конечно-диастолическим индексом левого желудочка и соотношением интегральных скоростей периода раннего и позднего наполнения правого желудочка, индексом массы миокарда левого желудочка и максимальной скоростью кровотока в период раннего наполнения правого желудочка, позволяет считать, что нарушение диастолической функции правого желудочка обусловлено диастолическим взаимодействием левого и правого желудочков.

Установлено, что комплексная терапия больных Q-инфарктом миокарда нитратами,  $\beta$ -адреноблокаторами и аспирином не влияет на нормализацию показателей систолической и диастолической функций левого желудочка в раннем постинфарктном периоде.

Ранее включение эналаприла в средней суточной дозе 5 мг в комплексное лечение больных Q-инфарктом миокарда оказывает положительное влияние на систолическую и диастолическую функции сердца, предупреждает процесс патологического ремоделирования левого желудочка.

Показано, что применение в комплексной терапии больных Q-инфарктом миокарда симвастатина в суточной дозе 10 мг уменьшает уровень общего холестерина в крови, индекс атерогенности, снижает концентрацию продуктов перекисного окисления липидов и активирует ферментное звено антиоксидантной системы, а также способствует улучшению систолической функции левого желудочка.

Эналаприл и симвастатин при совместном применении в комплексной терапии больных Q-инфарктом миокарда усиливают ее корригирующее влияние на показатели систолической и диастолической функций сердца, улучшают клиническое течение заболевания: уменьшают частоту возникновения ранней постинфарктной стенокардии, рецидивов инфаркта, аритмических осложнений. Сочетанное применение эналаприла и симвастатина в комплексном лечении больных Q-инфарктом миокарда в раннем постинфарктном периоде является наиболее эффективным.

Ключевые слова: Q-инфаркт миокарда, гемодинамика, систолическая дисфункция, диастолическая дисфункция, ремоделирование, доплер-эхокардиография, лечение, эналаприл, симвастатин.

## SUMMARY

Mikhailovskaya N. S. The dynamics of structural and functional heart disorders in patients with large focal myocardial infarction under influence of enalapril and symvastatin therapy. - Manuscript.

The thesis for the scientific degree of candidate of medicine sciences in speciality 14.01.11 - cardiology. - Zaporozhye State Medical University of the Ministry of Health of the Ukraine, Zaporozhye, 2000.

It has been established that the patients with Q-myocardial infarction in an acute stage of their disease developed the disorders of the systolic function of the left ventricle and diastolic dysfunction of the left and right ventricles. The including of enalapril in the complex treatment of patients with Q-myocardial infarction promotes the improvement of the systolic and diastolic functions of the heart. The using of symvastatin promotes the hypolipidemic and antioxydant action and favourably effects the systolic function of the left ventricle.

Key words: Q-myocardial infarction, hemodinamics, systolic dysfunction, diastolic dysfunction, doppler-echocardiography, treatment, enalapril, simvastatin.

---

Підписано до друку 02.03.2000 р. Формат 60\*90 / 16.

Папір офсетний. Різографія. Умов. друк арк. 1.

Тираж 100 прим. Зам. № 865.

Фірма "Х-принт"

69063, м. Запоріжжя, пр. Леніна, 145