


МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

НАГОРНА ВАЛЕНТИНА ГЕННАДІЇВНА

УДК: 616.12-005.4-008.46-036.12+616.379-008.64-005-036-07-08



КЛІНІКО-ГЕМОДИНАМІЧНІ ТА НЕЙРОГУМОРАЛЬНІ АСПЕКТИ  
ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ  
НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА  
ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

14.01.02 – внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Харків – 2012

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Харківському національному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор  
**Кучеренко Олег Данилович**, Харківський національний медичний університет МОЗ України, професор кафедри внутрішніх та професійних хвороб.

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор  
**Опарін Анатолій Георгійович**, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології.

доктор медичних наук, професор  
**Рудик Юрій Степанович**, ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої» НАМН України, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії.

Захист відбудеться « 26 » жовтня 2012 року о 10.00 на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.01 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України за адресою 61022, м. Харків, проспект Леніна, 4.

З дисертацією можна буде ознайомитись у бібліотеці Харківського національного медичного університету за адресою м. Харків, проспект Леніна, 4.

Автореферат розісланий « 24 » вересня 2012 року

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради Д 64.600.01  
доктор медичних наук, професор



Фролова Т.В.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Хронічна серцева недостатність (ХСН) є однією з найбільш актуальних проблем сучасності (Коваленко В.М., 2010, Воронков Л.Г., 2011, Мапл Д.І., 2008). Дані епідеміологічних досліджень свідчать про те, що в економічно розвинених країнах поширеність хронічної серцевої недостатності становить від 0,4 до 2,0% загальної чисельності населення і буде збільшуватися у зв'язку з поліпшенням результатів діагностики та лікування кардіоваскулярних захворювань.

Поширеність ХСН нестримно збільшується з віком: в дослідженні ECHOES (Echocardiographic Heart of England Screening) діагноз ХСН був встановлений у 0,2% хворих у віці 45-54 років і 15,2% у віці понад 65 років. У осіб цього віку ХСН є найбільш частою причиною госпіталізації. Смертність при ХСН залишається високою і досягає 44,5%, 76,5% і 87,6% через 1, 5 і 10 років відповідно (Беловол О.М., 2011; Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., 2010; Braunwald E., 2008; Воронков Л.Г., 2009).

Особливо несприятливим є перебіг ХСН у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) у сполученні з цукровим діабетом 2-го типу (ЦД 2-го типу) (Maron B.I., 2006). Наявність у хворих ХСН ЦД 2-го типу асоціюється зі збільшенням смертності (Тещенко С.Н., 2007; Косицина І.В., 2008, Стаценко М.Є., 2011; Powers A.C., 2008). Все це свідчить про важливість вивчення патогенетичних механізмів ХСН у хворих ІХС та ЦД 2-го типу і розробки на цій основі об'єктивних клініко-інструментальних методів діагностики і лікування (Bollen S., 2007). У сучасних умовах домінує нейрогуморальна модель патогенезу ХСН, відповідно до якої її розвиток відбувається по єдиних патофізіологічних механізмах поза залежністю від причин ушкодження серцевого м'яза. Європейські та вітчизняні рекомендації з діагностики та лікування ХСН відзначають, що при цьому синдромі, у результаті того або іншого захворювання серцево-судинної системи відбувається зниження насосної функції, що приводить до дисбалансу між гемодинамічними потребами організму і можливостями серця (Коваленко В.М., Воронков Л.Г., 2009; Swedberg K., 2008). Серед основних найбільш частих причин серцевої недостатності, пов'язаних з враженням серцевого м'яза особливо виділена ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертонія, цукровий діабет (Воронков Л.Г., Амосова К.М., 2006; Cleland J., 2007). Значний інтерес мають дані про нейрогуморальні фактори, які сприяють розвитку ХСН у хворих ІХС та ЦД 2-го типу (Мареев В.Ю., 2010). Це в першу чергу стосується ендотеліальної дисфункції, ролі ендотеліну-1 (ЕТ-1), ангіотензину II (А II), реніну, мозкового натрійуретичного пептиду (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., 2010, Remme W.I., Swedberg K., 2008). Важливе значення має розробка сучасних медикаментозних методів лікування ХСН у хворих ІХС та ЦД 2-го типу. Особливо це стосується вибору інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), метаболічних засобів, дезагрегантів, антиаритмічних препаратів для лікування фібриляції передсердь (Воронков Л.Г., 2011; Беленков Ю.Н.; 2011; Tarantini L., 2004).

Незважаючи на вивчення проблеми ХСН в цілому, робіт, присвячених вивченню діагностики і лікування даного синдрому у хворих ІХС та ЦД, особливо, ЦД 2-типу, недостатньо (Аметов А.С., 2010; Power L., 2007).

З урахуванням сучасних даних можна відзначити, що вивчення особливостей перебігу ХСН у хворих ІХС та ЦД 2-го типу дозволить розробити на цій основі діагностичні підходи та оптимізує лікувальні заходи, що має велике наукове і практичне значення для первинної і вторинної профілактики хронічної серцевої недостатності.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана у межах науково-дослідної роботи кафедри внутрішніх і професійних хвороб ХНМУ «Патологія серцево-судинної системи» (державний реєстраційний номер № 0199UD1765). Здобувачем проведено патентний пошук, клініко-інструментальне обстеження груп хворих, статистичну обробку даних, їх аналіз, підготовку статей у фахових виданнях до друку.

**Мета дослідження:** оптимізація діагностики і лікування хронічної серцевої недостатності у хворих ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу.

Відповідно до мети роботи були поставлені такі задачі:

1. Вивчити особливості нейрогуморальних порушень у хворих хронічною серцевою недостатністю, що розвинулась на тлі ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу.
2. Визначити характер впливу інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту периндоприла на перебіг хронічної серцевої недостатності, показники системи ренін-ангіотензин-альдостерон, рівень ендотеліну-1 у хворих ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу.
3. Оцінити клінічну ефективність триметазидину і визначити його вплив на рівень мозкового натрійуретичного пептиду, рівень ендотеліну-1 у хворих хронічною серцевою недостатністю, ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу.
4. Вивчити антиаритмічні і антиангіральні ефекти аміодарону у хворих хронічною серцевою недостатністю, ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу при розвитку фібриляції передсердь.
5. Визначити характер порушень тромбоцитарно-судинного гомеостазу і особливості дезагрегантного ефекту клопидогрелю у хворих хронічною серцевою недостатністю, ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу.

**Об'єкт дослідження:** хронічна серцева недостатність при ішемічній хворобі серця при супутньому цукровому діабеті 2-го типу.

**Предмет дослідження:** патогенетичні механізми розвитку хронічної серцевої недостатності та засоби її лікування у хворих ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу.

**Методи дослідження:** загально-клінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Встановлено, що у хворих ХСН при ІХС на тлі ЦД 2-го типу спостерігається підвищення рівня мозкового натрійуретичного пептиду, ендотеліну-1, ангіотензину II, що свідчить про активацію нейрогуморальних систем. Визначення рівня мозкового натрійуретичного пептиду оптимізує діагностику ХСН у цього контингенту хворих.

Дістало подальший розвиток положення про те, що у хворих хронічною серцевою недостатністю, яка розвинулась на тлі ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу, призначення інгібітора АПФ периндоприла супроводжується позитивними змінами показників кардіогемодинаміки, зниженням виразності дисфункції ендотелію, покращенням функціонального стану хворих.

Встановлені особливості нейромодуляторних ефектів триметазидину у хворих ХСН при ІХС в поєднанні з ЦД 2-го типу; його призначення супроводжується зниженням рівня мозкового натрійуретичного пептиду (BNP), маркера розвитку ХСН та ендотеліну-1, маркера розвитку ендотеліальної дисфункції.

Доведено, що для лікування пароксизмальної та персистуючої форми фібриляції передсердь (ФП) у хворих ХСН при ІХС в поєднанні з ЦД 2-го типу препаратом вибору є аміодарон, антиаритмічна дія якого супроводжується антиангіральним ефектом.

Уперше встановлено, що лікування клопидогрелем хворих ХСН з ІХС та ЦД 2-го типу супроводжується значним антиагрегантним ефектом.

**Практичне значення отриманих результатів.** Отримані результати щодо визначення рівня мозкового натрійуретичного пептиду дозволяють лікарям практичної охорони здоров'я оптимізувати діагностику та лікування ХСН у хворих ІХС та супутнім ЦД 2-го типу.

Призначення інгібітора АПФ периндоприла хворим хронічною серцевою недостатністю, що розвинулась на тлі ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу, сприяє покращенню ефективності лікування цього контингенту хворих.

При додатковому призначенні триметазидину відбувається зниження рівня мозкового натрійуретичного пептиду, ендотеліну-1 та суттєво зменшується виразність ішемії міокарду, що сприяє покращенню перебігу ХСН у хворих ІХС та ЦД 2-го типу.

В роботі обґрунтовано доцільність призначення хворим хронічною серцевою недостатністю, ішемічною хворобою серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу клопидогрелю, який не впливає на перебіг хронічної серцевої недостатності та може бути альтернативою іншим дезагрегантам.

Результати досліджень впроваджені в практичну діяльність терапевтичних та кардіологічних відділень стаціонарів і поліклінік м. Харкова та області: Харківська міська клінічна лікарня невідкладної медичної допомоги імені проф. А.І. Мещанінова; КЗОЗ «Харківська обласна клінічна лікарня - центр екстреної медичної допомоги і медицини катастроф»; ДУ «Інститут загальної

та невідкладної хірургії АМН України»; КП «Люботинська центральна районна лікарня».

**Особистий внесок здобувача.** Здобувач визначила мету і завдання дослідження, здійснила підбір тематичних хворих, сформувала групи, заповнила карти обстеження, сформувала комп'ютерну базу даних. Самостійно розробила програму дослідження, виконала клінічний етап обстеження хворих, провела статистичну обробку, сформувала висновки, практичні рекомендації та забезпечила їх впровадження у заклади охорони здоров'я.

**Апробація дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи представлені і обговорені на: науково – практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 200-річчю ХНМУ (Харків, 17-18 січня 2005); XII конгресі СФУЛТ (Івано-Франківськ, 25-28 вересня 2008); науково – практичній конференції «Пріоритетні питання діагностики і терапії внутрішніх хвороб» (Харків, 7-8 жовтня 2008); науково-практичній конференції «Університети практичного врача. Артериальная гипертензия и ИБС: диагностика, лечение, профилактика» (Харків, 16 жовтня 2008).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових робіт: 9 статей в наукових фахових виданнях, з них 7 статей у моноавторстві, 6 тез - у матеріалах з'їздів, конгресів і конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація складається з вступу, двох розділів літературного огляду, семи розділів власних досліджень, загального обговорення і підсумку, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел.

Вона викладена на 128 сторінках комп'ютерного тексту, містить 14 таблиць, 13 рисунків.

Список використаних літературних джерел включає 204 найменування, з них 82 українських авторів та авторів країн СНД і 122 іноземних авторів.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Загальне число обстежених склало 147 осіб, які страждали ~~хронічною серцевою недостатністю, причиною якої була ішемічна хвороба серця та цукровий діабет 2-го типу.~~ Клінічні ознаки ХСН (по класифікації Стражеско М.Д. та Василенко В.Х.) І ст. визначено у 26 хворих (21,1%), II-A – у 53 (43,1%), II-B – у 44 хворих (35,8%). Основну групу склали 64 хворих (39 жінок та 25 чоловіків) у віці від 43 до 66 років (середній вік  $59,4 \pm 4,9$  років); групу порівняння – 59 хворих (28 жінок та 31 чоловік, середній вік  $58,3 \pm 5,2$  років), контрольну групу - 24 особи (16,4 %), (13 жінок і 11 чоловіків, середній вік  $54,9 \pm 4,2$  років), практично здорових людей, по віку і статі співставні з обстеженими хворими.

Основними клінічними формами ІХС були стабільна стенокардія напруги, перенесений інфаркт міокарду. Діагноз ІХС ставився на підставі наявності у хворого характерних ангінозних нападів, що проходять після прийому нітрогліцерину, даних ЕКГ, проб з навантаженням (ВЕМ, проба з 6-хвилинною ходьбою, ехокардіографічних даних).

При аналізі факторів ризику ІХС найбільш часто зустрічалися дисліпідемія (57,5%), артеріальна гіпертензія (58,0 %), ожиріння (34%), обтяжена спадковість по серцево-судинним захворюванням (36%), паління (42%).

Серед обстежених хворих ЦД 2-го типу був у 64 жінок (52,1%) та 59 чоловіків (47,9%). Діагноз ЦД 2-го типу ставився на підставі критеріїв ВОЗ (рівень глікемії  $\geq 6,1$  ммоль/л натщесерце чи понад 11 ммоль/л після глюкозотолерантного тесту). Обстежували тільки хворих з компенсованим ЦД 2-го типу.

Порушення серцевого ритму по типу суправентрикулярної екстрасистолії реєструвалися у 49 хворих (39,8%), шлуночкової екстрасистолії у 51 хворого (41,5%), фібриляції передсердь у 36 хворих (29,3%). У 24 хворих (19,5%) порушення серцевого ритму не реєструвалися.

Комплексне клінічне обстеження хворих ХСН проводили з урахуванням деталізованих скарг, даних анамнезу хвороби, життя, об'єктивного дослідження, додаткових лабораторних і інструментальних методів.

Усім хворим проводилось клінічне дослідження крові, визначалась активність ферментів сироватки крові, рівень глюкози крові, показники коагулограми, проводилась рентгенографія органів грудної клітини, записувалась ЕКГ у 12 стандартних відведеннях. Для оцінки стану вуглеводного обміну користувались хроматографічним методом визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c, що у нормі не перевищує 7%). Функціональні можливості ендотелію судин оцінювали по концентрації в плазмі крові ендотеліну з використанням наборів «Amersham», «Biomedika» (Велика Британія, Австрія). Кількісне визначення альдостерону у плазмі периферійної крові проводили за допомогою радіоімунологічного методу. Визначення рівня ангіотензину II, активності реніну плазми крові проводилося за стандартною методикою імуноферментним методом.

Концентрацію електролітів у плазмі крові визначали методом пламенної фотометрії на аналізаторі ПАЖ-2.

Ліпідний спектр крові оцінювали за допомогою автоаналізатора «Corona».

Визначення мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) проводилось електрохемілюмінесцентним методом за допомогою тест-систем «Roshediagnostik» (Швейцарія). Цілодобове моніторування ЕКГ проводилось за допомогою системи холтерівського моніторингу «Ритм» НТО «БЕТА» (Україна). Трансторакальна ЕхоКГ проводилась по загальноприйнятій методиці в двомірному та М-режимі на апараті «Aloka SSD 55 D800». Тест з фізичним навантаженням (ВЕМ) проводили на велоергометрі «Siemens-Elema» (Німеччина) в положенні хворого сидячи. При проведенні тесту з 6-ти хвилинною ходьбою визначали відстань, яку може пройти хворий за 6 хвилин.

Тетраполярна грудна реографія проводилась з допомогою пристрою РПГ2-02 по стандартній методиці. При аналізі реограм визначали загальний периферійний судинний опір, ударний об'єм, хвилинний об'єм кровообігу.



Статистична обробка результатів дослідження проводилась по загальноприйнятій методиці варіаційної статистики з використанням «двухстороннього t-критерію». Значення  $p < 0,05$  приймалися як показники істотного розходження між порівнюваними величинами. Результати дослідження оброблялися на персональному комп'ютері з використанням ліцензійного пакету програм Microsoft Office 97 (Microsoft Word, Microsoft Excel).

**Результати досліджень та їх обговорення.** Як відомо, прогресування атеросклеротичного враження коронарних судин і діабетична кардіопатія сприяють розвитку і прогресуванню ранньої серцевої недостатності (Powers A.C., 2008). Важливою ланкою патогенезу ХСН і атеросклерозу є ендотеліальна дисфункція. Для порівняльної характеристики визначали роль нейрогуморального фактору ендотеліну-1 в розвитку ХСН, визначали його рівень в описаних вище групах хворих. Рівень ендотеліну-1 був найбільшим в основній групі  $8,26 \pm 0,61$  пг/мл, що значно більше, ніж в групі порівняння  $6,49 \pm 0,036$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) та в контрольній групі -  $3,99 \pm 0,38$  пг/мл ( $p < 0,05$ ).

При визначенні рівня мозкового натрійуретичного пептиду, важливого маркера ХСН, виявлено, що у хворих ЦД 2-го типу він був найбільшим -  $729,7 \pm 101,1$  пг/мл, що достовірно вище, ніж у хворих ХСН при відсутності ЦД 2-го типу -  $414,2 \pm 76,9$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), та у обстежених осіб контрольної групи  $76,9 \pm 14,3$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Це важлива ознака більш тяжкого перебігу ХСН у хворих ІХС в поєднанні з цукровим діабетом.

В даний час увагу дослідників привертає вивчення системи ренін-ангіотензин-альдостерон у хворих ХСН при наявності порушень вуглеводного обміну і її вплив на становлення та розвиток міокардіальних та судинних уражень у хворих даного профілю. Рівень ангіотензину II у хворих ХСН, які страждали ІХС та ЦД 2-го типу був  $29,7 \pm 1,2$  пг/мл, що суттєво вище, ніж у хворих ХСН при відсутності ЦД 2-го типу -  $21,8 \pm 1,32$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) та осіб контрольної групи -  $15,2 \pm 1,56$  пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Рівень електролітів у обстежених групах хворих суттєво не відрізнявся. Рівень альдостерону у обстежених також суттєво не відрізнявся, в той час, як активність реніну плазми була найбільшою у хворих ХСН з порушеннями вуглеводного обміну  $7,84 \pm 0,94$  нг/мл/ч<sup>-1</sup>, що вище ніж у пацієнтів ХСН без ЦД 2-го типу  $6,91 \pm 0,53$  нг/мл/ч<sup>-1</sup> ( $p < 0,05$ ) та осіб контрольної групи  $4,11 \pm 0,42$  нг/мл/ч<sup>-1</sup> ( $p < 0,05$ ).

На підставі вище зазначеного можна зробити висновок, що розвиток ХСН у хворих ІХС та ЦД 2-го типу супроводжується суттєвими змінами рівня нейрогормонів. Про це свідчить підвищення рівня ET-1, BNP, А II. Виявлені зміни потребують відповідної корекції. Нами вивчений вплив нейрогуморального модулятора інгібітора АПФ - периндоприлу на ендотеліальну дисфункцію, стан системи ренін - ангіотензин - альдостерон, показники вуглеводного і ліпідного обмінів у хворих ХСН, що розвинулася на тлі ІХС та ЦД 2-го типу. В динаміці лікування периндоприлом, який

призначався в дозі 5-10 мг 1 раз на добу обстежені 37 хворих ХСН, серед яких було 18 хворих ІХС та 19 пацієнтів ІХС та ЦД 2-го типу.

Лікування супроводжувалося зниженням рівня ET-1 у хворих ХСН без ЦД 2 типу з  $15,32 \pm 0,62$  пг/мл до  $11,14 \pm 0,84$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), а при наявності ЦД 2 типу з  $16,74 \pm 0,31$  пг/мл до  $11,98 \pm 0,73$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Слід відзначити, що рівень ангіотензину II в групі хворих без порушень вуглеводного обміну знижувався з  $25,8 \pm 3,1$  пг/мл до  $14,11 \pm 2,4$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), а у хворих, що страждали на ЦД 2 типу з  $22,7 \pm 2,4$  пг/мл до  $12,9 \pm 1,88$  пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Не відзначалося суттєвих змін рівня електролітів: калію та натрію, - в сироватці крові, як у одній, так і в інших групах. Рівень альдостерону суттєво змінився в одній групі хворих ХСН без ЦД з  $332,9 \pm 27,9$  пг/мл до  $178,4 \pm 22,3$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), а в другій - з  $333,4 \pm 27,1$  пг/мл до  $186,4 \pm 22,3$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Лікування препаратом не супроводжувалося суттєвими змінами з боку показників вуглеводного обміну. Так рівень глюкози крові, імунореактивного інсуліну у групі хворих ХСН при відсутності ЦД до і після лікування відповідно становили  $5,21 \pm 0,29$  ммоль/л і  $5,18 \pm 0,14$  ммоль/л ( $p > 0,05$ );  $15,6 \pm 0,89$  мКЕД/мл і  $14,9 \pm 0,93$  мКЕД/мл ( $p > 0,05$ ), а у пацієнтів при наявності діабету ці показники відповідно становили  $6,91 \pm 0,41$  ммоль/л і  $6,22 \pm 0,31$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ) і  $14,9 \pm 0,74$  мКЕД/мл і  $14,1 \pm 0,81$  мКЕД/мл ( $p > 0,05$ ).

Показники ліпідного обміну як в першій, так і в другій групах обстежених при лікуванні периндоприлом суттєво не змінилися. Так, у хворих ХСН при відсутності ЦД рівень загального холестерину, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ до і після лікування відповідно становили  $6,1 \pm 0,19$  ммоль/л і  $6,0 \pm 0,21$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ),  $4,63 \pm 0,23$  ммоль/л і  $4,57 \pm 0,22$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ),  $1,04 \pm 0,03$  ммоль/л і  $1,08 \pm 0,04$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ),  $1,81 \pm 0,46$  ммоль/л і  $1,74 \pm 0,36$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ). В групі хворих ХСН при наявності порушень вуглеводного обміну ці ж показники до і після лікування відповідно були  $6,83 \pm 0,29$  ммоль/л і  $6,74 \pm 0,28$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ),  $5,5 \pm 0,34$  ммоль/л і  $5,39 \pm 0,40$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ),  $0,78 \pm 0,04$  ммоль/л і  $0,81 \pm 0,07$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ),  $2,73 \pm 0,21$  ммоль/л і  $2,69 \pm 0,23$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ).

Однонаправлені зміни спостерігалися з боку показників кардіогемодинаміки як у пацієнтів з ХСН з порушеннями вуглеводного обміну, так і без нього.

Лікування препаратом супроводжувалося зниженням АТс у хворих 1-ої групи з  $134,9 \pm 1,4$  мм рт.ст. до  $121,8 \pm 1,9$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ), 2-ої групи - з  $139,4 \pm 2,1$  мм рт.ст. до  $122,7 \pm 1,6$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ); АТд у хворих без ЦД 2 знизився з  $72,1 \pm 2,3$  мм рт.ст. до  $61,3 \pm 1,7$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ); у хворих ХСН, що страждали ЦД 2 типу АТд знизився з  $76,3 \pm 3,9$  мм рт.ст. до  $72,1 \pm 2,8$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ). Препарат не впливав на ЧСС як в одній, так і в іншій групі хворих. Спостерігалися зміни КСО в 1-й групі з  $69,1 \pm 1,3$  см<sup>3</sup> до  $61,1 \pm 1,2$  см<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ), в 2-й - з  $75,7 \pm 1,9$  см<sup>3</sup> до  $62,8 \pm 1,4$  см<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ). Величина ФВ суттєво збільшилася як в 1-й, так і в 2-й групах крові. Показники відповідно були  $48,2 \pm 0,9\%$  і  $51,8 \pm 0,4\%$  ( $p < 0,05$ ),  $\Delta S$  збільшився в групі хворих без порушень вуглеводного обміну з  $22,7 \pm 1,9\%$  до  $26,8 \pm 0,9\%$  ( $p < 0,05$ ), а при наявності ЦД 2-

го типу з  $21,1 \pm 1,7\%$  до  $26,4 \pm 0,8\%$  ( $p < 0,05$ ), Vcf в групі хворих з ХСН при відсутності ЦД збільшилась з  $0,82 \pm 0,03 \text{ сек}^{-1}$  до  $1,07 \pm 0,02 \text{ сек}^{-1}$  ( $p < 0,05$ ), а при наявності ЦД 2-го типу з  $0,79 \pm 0,04 \text{ сек}^{-1}$  до  $1,06 \pm 0,03 \text{ сек}^{-1}$  ( $p < 0,05$ ). Важливо відзначити, що ЗПСО суттєво знизився у хворих 1-ої групи з  $1998,3 \pm 86,4 \text{ дин} \times \text{сек} \times \text{см}^{-5}$  до  $1731,1 \pm 59,7 \text{ дин} \times \text{сек} \times \text{см}^{-5}$  ( $p < 0,05$ ), а 2-ої з  $1986,1 \pm 76,3 \text{ дин} \times \text{сек} \times \text{см}^{-5}$  до  $1693,4 \pm 41,8 \text{ дин} \times \text{сек} \times \text{см}^{-5}$  ( $p < 0,05$ ). Як видно з вищенаведеного, однонаправлені зміни кардіогемодинаміки спостерігалися у пацієнтів як з порушенням вуглеводного обміну, так і без нього.

При наявності цукрового діабету спостерігаються зміни метаболічних процесів в кардіоміоцитах, що проявляється в першу чергу в порушеннях захвату глюкози, зниженні енергетичного потенціалу. В зв'язку з цим перспективним, на нашу думку, є призначення препаратів з групи цитопротекторів хворим ХСН, що розвинулась на тлі ІХС та ЦД 2-го типу. Триметазидин є одним з небагатьох препаратів метаболічної дії, який може використовуватися у таких хворих.

Нами був вивчений вплив курсового лікування триметазидином в добовій дозі 70 мг (по 35 мг 2 рази на добу) на протязі 6-ти місяців хворим ХСН на тлі ІХС і ЦД 2-го типу. Триметазидин призначали додатково до базисної терапії нейрогуморальними модуляторами. Лікування препаратом супроводжувалось покращенням загального стану хворих, зменшенням почуття слабкості, збільшенням толерантності до фізичних навантажень. Важливо відзначити, що лікування триметазидином сприяло зменшенню задишки, частоти та інтенсивності нападів стенокардії. Препарат не впливав на рівень АТ та ЧСС. Лікування препаратом сприяло зменшенню КСР з  $4,9 \pm 0,2 \text{ см}$  до  $4,19 \pm 0,1 \text{ см}$  ( $p < 0,05$ ), КДР з  $6,4 \pm 0,3 \text{ см}$  до  $5,7 \pm 0,2 \text{ см}$  ( $p < 0,05$ ). Спостерігалася тенденція до збільшення УО, але вона не досягла статистичної достовірності. Відзначено помірне збільшення фракції викиду з  $44,8 \pm 1,1\%$  до  $50,9 \pm 0,9\%$  ( $p < 0,05$ ). Лікування триметазидином сприяло не тільки покращенню скорочувальної функції міокарду, але й викликало суттєве зниження ендотеліна-1 з  $2,34 \pm 0,11 \text{ пг/мл}$  до  $1,32 \pm 0,09 \text{ пг/мл}$  ( $p < 0,05$ ).

При оцінюванні впливу лікування триметазидином на рівень мозкового натрійуретичного пептиду було встановлено, що препарат сприяє його суттєвому зниженню після проведення 6-ти місячної терапії з  $584,3 \pm 9,2 \text{ пг/мл}$  до  $499,7 \pm 3,2 \text{ пг/мл}$  ( $p < 0,05$ ). Як відомо, мозковий натрійуретичний пептид є найбільш значимим маркером наявності ХСН і крім того, він дає можливість прогнозувати перебіг ХСН. Чим більш низький рівень BNP – тим кращий прогноз у даного хворого.

Слід відзначити, що лікування триметазидином супроводжувалося не тільки помірним антиангінальним ефектом, але і збільшенням толерантності до фізичних навантажень. При виконанні тесту з 6-ти хвилинною ходьбою було показано, що відстань, яку проходили хворі зросла з  $344 \pm 21 \text{ м}$  до  $496 \pm 18 \text{ м}$  ( $p < 0,05$ ). Вище наведені данні свідчать про додатковий (на фоні базисної терапії) позитивний ефект триметазидину на рівень нейрогуморальних факторів,

показники кардіогемодинаміки, толерантність до фізичних навантажень у хворих ХСН на тлі ІХС та ЦД 2-го типу.

Порушення серцевого ритму можуть значно погіршувати перебіг ХСН у більшості хворих. Слід відзначити, що фібриляція передсердь в якості основного ритму чи пароксизмів реєструється у 40% хворих ХСН (Braunwald E., 2008). На відміну від інших суправентрикулярних аритмій ФП може викликати тяжкі тромбоемболічні ускладнення, що стануть причиною смерті хворого.

Нами вивчена антиаритмічна ефективність аміодарону у 32 хворих ХСН, ІХС, ЦД 2-го типу з пароксизмальною чи персистуючою фібриляцією передсердь, його вплив на показники кардіогемодинаміки. Серед них: перша група – 16 хворих з ХСН, що раніше перенесли інфаркт міокарду; зі стенокардією напруги II-III ф.к. та з безболівою формою ІХС без ЦД 2-го типу, друга група з ЦД 2-го типу. Для проведення медикаментозної кардіоверсії використовували в/в ведення аміодарону в добовій дозі до 1200 мг. В подальшому використовували стандартну схему призначення аміодарону. Кардіоверсія була успішною у 13 хворих (81,3%) першої групи і у 10 хворих (62,5%) другої групи.

Важливо відзначити, що терапія аміодароном супроводжувалась поряд з антиаритмічним ефектом зменшенням інтенсивності та частоти ангінозних нападів, зменшенням кількості таблеток нітрогліцерину, прийому яких потребував хворий для лікування ангінозних нападів.

Лікування аміодароном супроводжувалось зменшенням ЧСС, в той час як АТ практично не змінювався. Важливо відзначити, що за даними ЕхоКГ аміодарон не викликав суттєвих змін з боку показників кардіогемодинаміки. Так, КСО до лікування аміодароном у хворих ХСН при відсутності ЦД 2-го типу був  $89,1 \pm 11,4 \text{ см}^3$ , а після лікування –  $87,9 \pm 6,8 \text{ см}^3$  ( $p > 0,05$ ), КДО до і після лікування відповідно був  $161,3 \pm 12,4 \text{ см}^3$  і  $160,7 \pm 14,3 \text{ см}^3$  ( $p > 0,05$ ), УО –  $72,4 \pm 6,9 \text{ см}^3$  і  $73,4 \pm 7,1 \text{ см}^3$  ( $p > 0,05$ ), ФВ –  $44,7 \pm 2,4\%$  і  $45,6 \pm 3,2\%$  ( $p > 0,05$ ),  $\% \Delta S$  –  $22,3 \pm 2,3\%$  і  $23,8 \pm 3,4\%$  ( $p > 0,05$ ), Vcf –  $0,98 \pm 0,07 \text{ сек}^{-1}$  і  $1,01 \pm 0,09 \text{ сек}^{-1}$  ( $p > 0,05$ ). Розмір лівого передсердя в динаміці лікування також не змінився:  $3,83 \pm 0,7 \text{ см}$  і  $3,81 \pm 0,8 \text{ см}$  ( $p > 0,05$ ). Подібними були зміни у хворих ХСН, що страждали ЦД 2-го типу. Так, КСО до лікування був  $113,9 \pm 11,7 \text{ см}^3$ , а після –  $109,4 \pm 9,8 \text{ см}^3$  ( $p > 0,05$ ), КДО –  $191,4 \pm 14,4 \text{ см}^3$  і  $188,6 \pm 10,2 \text{ см}^3$  відповідно до і після лікування ( $p > 0,05$ ), УО, ФВ,  $\% \Delta S$  і Vcf в цій групі хворих до і після лікування були:  $78,2 \pm 5,8 \text{ см}^3$  і  $79,6 \pm 6,9 \text{ см}^3$  ( $p > 0,05$ );  $40,8 \pm 1,9\%$  і  $42,0 \pm 2,2\%$  ( $p > 0,05$ );  $21,6 \pm 2,7\%$  і  $22,0 \pm 2,1\%$  ( $p > 0,05$ );  $0,88 \pm 0,06 \text{ сек}^{-1}$  і  $0,89 \pm 0,08 \text{ сек}^{-1}$  ( $p > 0,05$ ). Практично мало змінилися і розміри ЛП. Показники до і після лікування відповідно були  $3,92 \pm 0,6 \text{ см}$  і  $3,94 \pm 0,8 \text{ см}$  ( $p > 0,05$ ). З метою утримання синусового ритму та профілактики рецидивів фібриляції передсердь хворі продовжували приймати аміодарон в підтримуючій дозі 200-400 мг на добу на протязі 5-ти місяців. Пароксизми повністю припинилися або їх частота суттєво зменшилась у 62,5 % хворих першої групи і 43,8% хворих другої групи. Це важливе свідчення того, що протиаритмічна активність аміодарону у хворих ХСН та ЦД 2-го типу була

значно меншою, ніж у пацієнтів при відсутності порушень вуглеводного обміну. Зниження ефективності аміодарону як протиаритмічного засобу було, в значній мірі, пов'язане зі збільшенням ділянок фіброзу в передсердях, збільшенням розміру передсердь.

Порушення тромбоцитарно-судинної ланки гемостазу спостерігаються у більшості хворих ХСН. Вивчення функціонального стану тромбоцитів, інших гемореологічних показників у хворих ХСН, що розвинулась на фоні ІХС та ЦД 2-го типу має важливе значення, так як дозволить впливати на перебіг ускладнень атеросклеротичного процесу, знизить ризик тромбоемболічних ускладнень.

Для вивчення системи гемостазу нами обстежено 18 хворих ХСН та ІХС (перша група), 19 хворих ХСН у сполученні з ІХС та ЦД 2-го типу (друга група) та 16 практично здорових людей (третя група). При аналізі стану системи гемостазу у обстежених виявлено, що рівень фібрिनотену у хворих ХСН як 1-ї, так і 2-ї групи був значно вище, ніж в групі контролю. Показники відповідно були  $10,11 \pm 1,16$  мкмоль/л (1-а група),  $12,31 \pm 1,2$  мкмоль/л (2-а група),  $6,98 \pm 0,46$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ).

Відповідні зміни були при визначенні толерантності плазми до гепарину. Так, у здорових цей показник був  $818,3 \pm 12,9$  с, у хворих ХСН і ІХС  $734,3 \pm 15,9$  с ( $p < 0,05$ ), у пацієнтів ХСН на тлі ІХС та ЦД 2-го типу –  $697,1 \pm 17,8$  с ( $p < 0,05$ ). Достовірних розбіжностей між рівнем фібрिनотену, толерантністю плазми до гепарину між представниками 2-ї і 3-ї груп не було ( $p < 0,05$ ).

Час рекальцифікації плазми не відрізнявся суттєво в групах хворих від показників контрольної групи. Фібринолітична активність крові у хворих ХСН як з порушенням вуглеводного обміну, так і без нього була значно нижче, ніж у контрольній групі. Показники відповідно складають такі величини  $12,3 \pm 1,08\%$ ;  $12,4 \pm 0,89\%$  та  $16,1 \pm 1,1\%$  ( $p < 0,05$ ). Суттєвих розбіжностей між показниками фібринолітичної активності крові в 2-й та 3-й групах не виявлено ( $p < 0,05$ ). У хворих 2-ї групи спонтанна агрегація тромбоцитів була  $6,4 \pm 0,4\%$ , у хворих 3-ї групи  $6,7 \pm 0,3\%$  ( $p < 0,05$ ). У здорових осіб спонтанна агрегація була відсутня. Індекс внутрішньосудинної агрегації у обстежених 1-ї групи був  $1,07 \pm 0,63\%$ , що суттєво менше ніж в 2-й групі –  $2,58 \pm 0,13\%$  ( $p < 0,05$ ) і 3-й –  $2,61 \pm 0,18\%$  ( $p < 0,05$ ). У хворих ХСН та ЦД 2-го типу значно збільшується агрегація тромбоцитів, індукована колагеном  $72,4 \pm 1,4\%$  ( $p < 0,05$ ). Слід підкреслити, що значення агрегації, індукованої колагеном є досить великою. Це, в першу чергу, пов'язано з тим, що при пошкодженні ендотелію може оголитися колаген, який викликає агрегацію тромбоцитів, тим самим створює умови для утворення внутрішньосудинних і внутрішньосерцевих тромбів (Konhle B., 2008, Libby P., 2008). З урахуванням виявлених змін у хворих ХСН на тлі ІХС та ЦД 2-го типу є доцільним використання з лікувальною метою дезагрегантів. Недостатнім є досвід використання клопідогреля, а використання аспірину у більшості хворих суттєво знижує лікувальну дію нейромодуляторів (Беленков Ю.Н., Мареев В. Ю., 2010).

Нами вивчений дезагрегатний ефект клопідогрелю у 23 хворих ХСН у сполученні з ІХС та ЦД 2-го типу. Клопідогрель призначали в дозі 75 мг 1 раз на добу незалежно від прийому їжі на протязі 3-х тижнів.

При проведенні лікування зміни агрегаційної спроможності були досить значними. До кінця 3-го тижня у хворих спостерігалось суттєве зниження агрегації тромбоцитів перед додаванням АДФ. Крім того відзначалось достовірне зниження часу агрегації з  $23,59 \pm 1,06$  с до  $16,1 \pm 0,18$  с ( $p < 0,05$ ).

Суттєво знизився процент агрегації тромбоцитів з  $23,90 \pm 0,68\%$  до  $18,73 \pm 0,60\%$  ( $p < 0,05$ ) та збільшився процент дезагрегації тромбоцитів з  $42,07 \pm 2,94\%$  до  $59,4 \pm 3,07\%$  ( $p < 0,05$ ).

Вищенаведені данні свідчать про позитивний терапевтичний вплив клопідогреля на тромбоцитарну ланку гемостазу у хворих ХСН на тлі ІХС та ЦД 2-го типу. Переносимість препарату була задовільною. Не спостерігалось ознак, що свідчать про погіршення стану хворих.

## ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі наведено нове вирішення завдання сучасної терапії, а саме, розроблені заходи з оптимізації діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності у хворих ішемічною хворобою серця в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу, доведено доцільність визначення рівня мозкового натрійуретичного пептиду та обґрунтована необхідність диференційованої терапії на підставі вивчення нейрогуморальних порушень, визначення характеру впливу інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту периндоприлу, оцінки клінічної ефективності триметазидину, вивчення антиаритмічних і антиангінальних ефектів аміодарону, визначення характеру порушень тромбоцитарно-судинного гемостазу і особливостей дезагрегантного ефекту клопідогрелю.
2. Розвиток хронічної серцевої недостатності у хворих ішемічною хворобою серця й цукровим діабетом 2-го типу супроводжується збільшенням рівня мозкового натрійуретичного пептиду до  $729,4 \pm 101,1$  пг/мл, що створює передумови для прогресування хронічної серцевої недостатності.
3. Терапія іАПФ периндоприлом хворих ХСН з ІХС і ЦД 2-го типу характеризується суттєвим зниженням активності системи ренін-ангіотензин-альдостерон, рівня ендотеліну-1 при відсутності впливу на показники вуглеводного й ліпідного обмінів.
4. Призначення триметазидину на фоні базисної терапії хворим ХСН, що страждають ІХС в поєднанні з ЦД 2-го типу, позитивно впливає на перебіг захворювання. Лікування препаратом супроводжується збільшенням фракції викиду на 13,6%, поліпшенням функціонального стану хворих, зниженням виразності ангіозного синдрому. Триметазидин сприяє зниженню рівнів мозкового натрійуретичного пептиду, ендотеліну-1 - найважливіших маркерів розвитку ХСН і ендотеліальної дисфункції у хворих ІХС і ЦД 2-го типу.



5. Лікування аміодароном хворих ХСН і ФП супроводжується антиаритмічним ефектом, як при наявності ЦД 2-го типу, так і без нього. Медикаментозна кардіоверсія й утримання синусового ритму було більше ефективним у хворих при відсутності ЦД 2-го типу. Призначення препарату сприяє зниженню частоти та інтенсивності ангінозного синдрому.
6. При лікуванні клопидогрелем хворих ХСН, що розвинулась на тлі ІХС в поєднанні з ЦД 2-го типу спостерігається достатній дезагрегантний ефект. Про це свідчить зниження спонтанної агрегації тромбоцитів, зменшення часу агрегації й збільшення дезагрегації. Препарат не впливає на перебіг хронічної серцевої недостатності та може бути альтернативою іншим дезагрегантам.

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При обстеженні хворих хронічною серцевою недостатністю, що розвинулась на тлі ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу, рекомендується визначати рівень мозкового натрійуретичного пептиду, ангіотензину II, ендотеліну-1, що сприятиме покращенню рівня діагностики вказаних захворювань.
2. Інгібітор АПФ периндоприл рекомендується хворим для лікування хронічної серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу, так як викликає зниження активності РААС, сприяє корекції ендотеліальної дисфункції та покращенню кардіогемодинаміки.
3. Для лікування хворих хронічною серцевою недостатністю, ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу рекомендується призначення триметазидину, який покращує функціональний стан хворих, зменшує виразність ендотеліальної дисфункції, сприяє зниженню мозкового натрійуретичного пептиду, зменшує прояви ішемії міокарду.
4. Для лікування персистуючої і пароксизмальної форм фібриляції передсердь у хворих хронічною серцевою недостатністю, ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу рекомендується призначення аміодарону. Наявність у хворих цукрового діабету знижує антиаритмічну ефективність препарату.
5. Лікування клопидогрелем рекомендується хворим хронічною серцевою недостатністю, ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2-го типу, який забезпечує розвиток дезагрегантного ефекту і не чинить негативного впливу на перебіг хронічної серцевої недостатності та може бути альтернативою іншим дезагрегантам.

### ПЕРЕЛІК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Нагорна В.Г. Особливості лікування миготливої аритмії у хворих на ішемічну хворобу серця і цукровий діабет / Нагорна В.Г. // Медицина транспорту України. – 2008. – № 4 (28). – С.27-30.

2. Нагорна В.Г. Сучасні аспекти розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет / Нагорна В.Г. // Медицина транспорту України. – 2009. – № 1 (29). – С.42-46.
3. Нагорная В.Г. Опыт применения триметазидина у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа / Нагорная В.Г. // Медицина сьогодні і завтра. – 2010. – № 4. – С.33-36.
4. Нагорная В.Г. Механизмы развития и способы лечения хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа / Нагорная В.Г. // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2011. – № 1 (50). – С.89-93.
5. Нагорная В.Г. Опыт применения клопидогреля у больных хронической сердечной недостаточностью, развившейся вследствие ишемической болезни сердца на фоне сахарного диабета 2-го типа / Нагорная В.Г. // Медицина сьогодні і завтра. – 2011. – № 3. – С.31-34.
6. Нагорная В.Г. Клинико-инструментальные и биохимические маркеры развития хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа / Нагорная В.Г. // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2011. – № 3 (52). – С.62-65.
7. Нагорная В.Г. Клинико-гемодинамические и нейрогуморальные эффекты периндоприла у больных хронической сердечной недостаточностью, развившейся вследствие ишемической болезни сердца на фоне сахарного диабета 2-го типа / Нагорная В.Г. // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2011. – № 4 (53). – С.77-82.
8. Нагорная В.Г. Гипергомоцистемия и развитие ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом / Беловол А.Н., Латогуз И.К., Кучеренко О.Д., Нагорная В.Г. // Научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 200-летию с дня основания Харьковского Государственного медицинского университета: материалы конференции, 17-18 января 2005г. – Харьков, 2005. – С.82.
9. Нагорна В.Г. Особливості впливу моксодоніну на перебіг артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2-го типу / Нагорна В.Г., Латогуз І.К., Кучеренко О.Д. // Медицина залізничного транспорту України. – 2004. – № 1.(9). – С.17-19.
10. Нагорная В.Г. Антиангинальная терапия у больных стенокардией и сахарным диабетом / Латогуз И.К., Кучеренко О.Д., Телегина Н.Д., Нагорная В.Г. // Врачебная практика. – 2003. – № 4. – С.58-64.
11. Нагорная В.Г. Особенности антиагрегационного эффекта клопидогреля у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом / Нагорная В.Г., Беловол А.Н., Латогуз И.К., Кучеренко О.Д. // Научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 200-летию с дня основания Харьковского Государственного медицинского университета: материалы конференции, 17-18 января 2005г. – Х., 2005. – С.82-83.
12. Нагорная В.Г. Особенности гиполлипидемической терапии у больных ишемической болезнью сердца и инсулиннезависимым сахарным диабетом



- / В.Г. Нагорная, И.К. Латогуз, О.Д. Кучеренко // Материали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 200-річчю з дня заснування Харківського Державного медичного університету 17-18 січня 2005р. – Х.: 2005. – С.102-103.
13. Нагорная В.Г. Влияние амиодарона на течение мерцательной аритмии у больных сахарным диабетом / Нагорная В.Г., Латогуз И.К., Кучеренко О.Д. // Материали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 200-річчю з дня заснування Харківського Державного медичного університету: матеріали конференції, 17-18 січня 2005р. – Х., 2005. – С.103.
14. Нагорная В.Г. Досвід використання аміодарону при фібриляції передсердь у хворих на цукровий діабет / Нагорная В.Г. // 12-й конгрес світової федерації українських лікарських товариств: тези доповідей, 25-28 вересня 2008р. – Івано-Франківськ, 2008. – С.153.
15. Нагорная В.Г. Лікувальна дія аміодарону при фібриляції передсердь у хворих на цукровий діабет 2 типу / Нагорная В.Г. // Пріоритетні питання діагностики і терапії внутрішніх хвороб: матеріали науково-практичної конференції, 7-8 жовтня 2008р. – Х., 2008. – С.98.

## АНОТАЦІЯ

Нагорная В.Г. Клініко-гемодинамічні та нейрогуморальні аспекти діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2012.

Дисертація присвячена вивченню механізмів розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу, оптимізації діагностики та лікування.

Розвиток серцевої недостатності при наявності порушень вуглеводного обміну супроводжується підвищенням рівня мозкового натрійуретичного пептиду, ангіотензину II, ендотеліну-1.

При призначенні таким хворим інгібітору АПФ периндоприлу спостерігається зниження активності системи ренін-ангіотензин-альдостерон, рівня ендотеліну-1 при відсутності негативного впливу на ліпідний, вуглеводний обмін. Використання триметазидину показано хворим ХСН при ІХС та ЦД 2-го типу, так як він сприяє покращенню перебігу ХСН, зменшенню виразності ендотеліальної дисфункції, зниженню рівня мозкового натрійуретичного пептиду. При наявності у хворих фібриляції передсердь необхідним є призначення аміодарону. Його ефективність вище у хворих ХСН при відсутності у них ЦД 2-го типу. При наявності гемореологічних порушень у хворих лікування клопидогрелем є альтернативою іншим дезагрегантам.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця, діагностика, лікування.

## АННОТАЦИЯ

Нагорная В.Г. Клинико-гемодинамические и нейрогуморальные аспекты диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 - внутренние болезни. – Харьковский национальный медицинский университет МОЗ Украины, Харьков, 2012.

Диссертационная работа посвящена изучению механизмов развития хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, оптимизации диагностики и лечения. На основании данных клинико-лабораторного и инструментального обследования 123 больных и 24 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу, установлено, что развитие хронической сердечной недостаточности сопровождается повышением уровня мозгового натрийуретического пептида, ангиотензина II, эндотелина-1. При этом уровень мозгового натрийуретического пептида был наиболее высоким у больных

хронической сердечной недостаточностью при ишемической болезни сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа  $729,4 \pm 101,1$  пг/мл, что значимо выше, чем у лиц контрольной группы  $76,9 \pm 14,3$  пг/мл ( $P < 0,05$ ) и у больных хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца при отсутствии нарушений углеводного обмена. Содержание ангиотензина II у больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа было  $29,7 \pm 1,2$  пг/мл, что существенно выше, чем у лиц контрольной группы  $15,2 \pm 1,56$  пг/мл ( $P < 0,05$ ) и у больных хронической сердечной недостаточностью, развившейся при ишемической болезни сердца  $21,8 \pm 1,32$  пг/мл ( $P_1 < 0,05$ ). Уровень эндотелина-1, маркера эндотелиальной дисфункции, у больных хронической сердечной недостаточностью был также наиболее высоким в группе больных ХСН, страдающих ИБС в сочетании с СД 2-го типа -  $8,26 \pm 0,61$  пг/мл, что достоверно выше, чем у пациентов, страдающих ХСН и ИБС -  $6,49 \pm 0,36$  пг/мл ( $P_1 < 0,05$ ) и у лиц контрольной группы -  $3,99 \pm 0,38$  пг/мл.

При назначении таким больным ингибитора АПФ периндоприла наблюдалось снижение активности системы ренин-ангиотензин-альдостерон, уровня эндотелина-1 при отсутствии отрицательного влияния на липидный, углеводный обмен. Изменения носили сходный характер в группах больных как при наличии сахарного диабета, так и без него. Препарат оказывал положительное влияние на показатели кардиогемодинамики, о чём свидетельствовало увеличение фракции выброса, скорости циркулярного укорочения волокон миокарда и снижение общего периферического сосудистого сопротивления.

При назначении больным ХСН с ИБС и СД 2-го типа миокардиального цитопротектора триметазидина наблюдалось снижение частоты и интенсивности приступов стенокардии, умеренное увеличение фракции выброса, уменьшение выраженности эндотелиальной дисфункции, увеличение толерантности к физической нагрузке, снижение уровня мозгового натрийуретического пептида в 1,2 раза.

При наличии у больных ХСН пароксизмальной или персистирующей формы фибрилляции предсердий назначение амиодарона сопровождается значимым антиаритмическим эффектом. Лечение препаратом сопровождается снижением частоты и интенсивности приступов стенокардии. Медикаментозная кардиоверсия и удержание синусового ритма более эффективны у больных ХСН при отсутствии нарушений углеводного обмена.

При наличии гемореологических нарушений у больных ХСН на фоне ИБС в сочетании с СД 2-го типа лечение клопидогрелем сопровождается достаточным дезагрегантным эффектом. Об этом свидетельствует снижение спонтанной агрегации тромбоцитов, уменьшение времени агрегации и увеличение дезагрегации. Клопидогрель не оказывает влияние на течение ХСН у больных с ИБС в сочетании с СД 2-го типа и может быть альтернативой другим дезагрегантам.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, диагностика, лечение.

## SUMMARY

Nagorna V. G. Clinical, hemodynamic and neurohumoral aspects of chronic heart failure diagnostics and treatment in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus – The manuscript.

Dissertation for the degree of Candidate of Medical Science for speciality 14.01.02 – Internal diseases.– Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2012.

Dissertation research is dedicated to study pathogenetic mechanisms of chronic heart failure in people with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus, improvement the diagnostics and treatment. It is found that chronic heart failure progress in patients with carbohydrate disorders is accompanied with increasing brain natriuretic peptide level, raising angiotensin II and endothelin-1 levels. Prescription of perindopril ACE inhibitor provides decrease the activity of renin-angiotensin-aldosterone system and endothelin-1 level without side effects on carbohydrate and lipide parameters.

It is important to note the presented positive clinical performances due to prescription of trimetazidin which together with evident antianginal effect helps to reduce brain natriuretic peptide and endothelin-1.

It has been presented that sustained amiodarone usage for patients with chronic heart failure induced by ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus helped to reduce atrial fibrillation paroxysm frequency and sinoatrial rate; it is also provided an antianginal effect.

Evident spontaneous thrombocyte aggregation reduction, thrombocyte aggregation time reduction and thrombocyte disaggregation increasing have been noted during the clopidogrel treatment in patients with chronic heart failure induced by ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus. Prescribing of clopidogrel is the alternative of others antiplatelet drugs in such group of patients.

**Key words:** chronic heart failure, ischemic heart disease, diabetes mellitus, diagnostics, treatment.

# ПРИЙНЯТІ СКОРОЧЕННЯ Й ПОЗНАЧЕННЯ

А II - ангіотензин II  
 АГ - артеріальна гіпертензія  
 АТ - артеріальний тиск  
 ВЕМ - велоергометрія  
 ЕТ-1 – ендотелін-1  
 ЕКГ - електрокардіографія  
 ЕХОКГ - ехокардіографія  
 ЗЛ - загальні ліпіди  
 ЗПСО – загальний периферичний судинний опір  
 ЗХ - загальний холестерин  
 іАПФ - інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту  
 ІХС - ішемічна хвороба серця  
 КДО - кінцевий діастолічний об'єм  
 КДР - кінцевий діастолічний розмір  
 КСО - кінцевий систолічний об'єм  
 КСР - кінцевий систолічний розмір  
 ЛП – ліве передсердя  
 ЛШ - лівий шлуночок  
 ЛПВЩ - ліпопротеїди високої щільності  
 ЛПНЩ - ліпопротеїди низької щільності  
 ЛПДНЩ - ліпопротеїди дуже низької щільності  
 РААС - ренін-ангіотензин-альдостеронова система  
 СН - серцева недостатність  
 ТГ - тригліцериди  
 УО - ударний об'єм  
 ФВ - фракція викиду  
 ФП - фібриляція передсердь  
 ХС - холестерин  
 ХСН - хронічна серцева недостатність  
 ЦД - цукровий діабет  
 BNP - мозковий натрійуретичний пептид  
 NT proBNB - N - кінцевий попередник мозкового натрійуретичного пептиду  
 %ΔS - ступінь укорочення передньо-заднього розміру ЛШ  
 Vcf - швидкість циркулярного скорочення волокон міокарду



---

Підписано до друку «20» вересня 2012 р.  
Формат паперу 60 x 84 1/16 . Папір офсетний.  
Умовн.-друк.арк. 0,9. Обл.-вид.арк. 1,1. Безкоштовно.  
Замовлення № 403 . Тираж 100 прим.

---

Видавництво УкрДАЗТу, свідоцтво ДК № 2874 від 12.06.2007 р.  
Друкарня УкрДАЗТу: 61050 , м. Харків, майдан Фейєрбаха, 7