

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК 616.12-008.46-036.12-008.9:612.13

ХАЛИМОВ АБДУРАХМОН АЗИМОВИЧ

**Клиническая и гемодинамическая характеристика у больных с
хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом**

5А510105 - кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ НАПИСАНА НА ПОЛУЧЕНИЕ АКАДЕМИЧЕСКОЙ
СТЕПЕНИ МАГИСТРА

Научный руководитель:
профессор Рахимов Ш.М.

Ташкент – 2013 год

Аннотация

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) может осложнять течение практически всех заболеваний сердечно - сосудистой системы. Но главными причинами ХСН, составляющими более половины всех случаев, являются ИБС, с последующим очаговым снижением сократимости миокарда и дилатацией полости ЛЖ. Медико-социальная значимость метаболического синдрома (МС) обусловлена с одной стороны его высокой распространенностью в общей популяции.

Распространенность и большая социально-экономическая значимость ХСН диктуют необходимость поиска новых патогенетических подходов к лечению и изучения плеiotропных эффектов уже известных лекарственных средств, что определяет актуальность темы диссертации.

Учитывая характер патологического процесса, закономерен существенный интерес к изменениям метаболизма и функционального состояния сердечно – сосудистой системы организма под влиянием патогенетической терапии иАПФ эналаприлом и блокатором АРА II вальсартаном.

В результате выполненного научного исследования установлено снижение качества жизни больных ХСН, что наиболее было выражено в сочетании с компонентами МС. Это сопровождалось более выраженными проявлениями ремоделирования сердца, свидетельством чего является сравнительно высокие показатели КДО, КСО, ММЛЖ, ТМЖП, ТЗСЛЖ и более низкие показатели ФВ у них.

При сравнительном изучении выявили более выраженное антиремоделирующее действие вальсартана в сравнение с эналаприлом у больных ХСН и МС.

Все выше сказанное диктует необходимость более детального изучения механизмов действия вальсартана в лечении ХСН у больных с метаболическими нарушениями, для предупреждения развития или торможения СН

Annatation

Chronic heart failure (CHF) can complicate almost all cardio - vascular diseases. But main causes of heart failure, i.e. more than a half of cases are coronary heart disease, followed by focal myocardial contractility decrease and dilation of the left ventricle cavity. Medical and social significance of the metabolic syndrome (MS) is caused by its high prevalence in general population.

Prevalence and great social and economic importance of CHF show the need for new approaches to the pathogenetic treatment as well as the searching of pleiotropic effects of known drugs that determines the relevance of the dissertation topic.

The interest to studying metabolic changes and the functional state of cardio - vascular system of the body under the influence of pathogenetic therapy of ACE inhibitor enalapril and ARA II blocker valsartan is actual taking into consideration the nature of pathological process,.

The result of research was the decreased life quality in patients with chronic heart failure which was expressed mostly in conjunction with components of MS. This was followed by manifestations of cardiac remodelling, as evidenced by the relatively high levels of ESV, EDV, LVM, IVST, IVST TRWLV and lower rates of EF.

A comparative study showed more expressed contr- remodelling effect of valsartan in comparison with enalapril in patients with heart failure and metabolic syndrome.

All that said above shows the need in more detailed research of valsartan action mechanism in the treatment of heart failure in patients with metabolic disorders, to prevent the progress of heart failure.

Аннотация

Юрак қон томир тизими касалликлари сурункали юрак етишмовчилиги билан асоратланади. Лекин сурункали юрак етишмовчилигининг асосий сабабини юрак ишемик касаллиги ташкил этади ва бу миокарднинг кискаришни пасайишига ҳамда чап қоринча дилатацияси билан кечади. Метаболик синдромни тиббий ижтимоий аҳамияти аҳоли ўртасида кенг тарқалганлиги.

Сурункали юрак етишмовчилигини кенг тарқалганлиги ва ижтимоий иқтисодий аҳамиятини ошиб бориши, янги патогенетик давога ёндашув ва давони эффективлигини аниқлаш, касалликни клиник кечуви диссертация мавзусининг долзарблигидир.

Сурункали юрак етишмовчилигини метаболик синдром билан бирга келганда эналаприл ва варсантан билан даволашда ушбу дориларни касаллик клиник белгиларини бартараф этишидаги аҳамиятини ўрганиш.

Илмий изланиш текширув натижалари шуни кўрсатдики МС компонентлари мавжуд сурункали юрак етишмовчилиги бор беморларда хаёт сифатини пасайганлиги. Бу юрак ремоделланиши яққоллиги билан биргаликда кечди.

Метаболик синдром ва сурункали юрак етишмовчилиги билан оғриган беморларда эналаприлга нисбатан валсартанни антиремоделланиш хусусияти яққолроқ эканлиги изланиш натижалари кўрсатди.

Юкоридаги натижалар шуни кўрсатдики метаболик синдром ва сурункали юрак етишмовчилиги билан оғриган беморларни даволашда валсартанни таъсир қилиш механизмини янада чуқурроқ ўрганиш керак, бу эса ўз навбатида юрак етишмовчилигини тўхтатиш ва ривожланишида муҳим аҳамият касб этади.

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ | 4 |
| ВВЕДЕНИЕ | 6 |
| ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 11 |
| 1.1. Доклад Президента РУз И.А. Каримова на международном симпозиуме «Здоровая мать – здоровый ребенок»..... | 11 |
| 1.2. Современное представление о патогенезе ХСН..... | 13 |
| 1.3. Место МС в сердечно- сосудистом континууме..... | 28 |
| Выводы к главе I | 42 |
| ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 43 |
| 2.1. Общая характеристика обследованных больных..... | 43 |
| 2.2. Методы исследования | 48 |
| Выводы к главе II..... | 54 |
| ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ | 56 |
| 3.1. Изучение характера клинических проявлений и толерантности к физической нагрузке у больных ХСН с МС..... | 56 |
| 3.2. Изучение характера ремоделирования сердца, диастолическую его функцию у больных ХСН с МС..... | 60 |
| 3.3. Оценка эффективности лечения эналаприлом и валсартаном у больных ХСН при МС..... | 64 |
| Выводы к главе III | 75 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 77 |
| ВЫВОДЫ | 87 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 88 |
| СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ | 89 |
| СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ | 90 |

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АО – абдоминальное ожирение
АРА II- антагонист рецепторов ангиотензина II
БАБ- бета адреноблокатор
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДКМП- дилатацион кардиомиопатия
ДХСН- декомпенсация хронической сердечной недостаточности
иАПФ –ингибитор ангиотензин превращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИР - инсулинорезистентность
КДО- конечно диастолический объем
КДР- конечно диастолический размер
КЖ – качество жизни
КСО- конечно систолический объем
КСР- конечно систолический размер
ЛЖ – левый желудочек
МС- метаболический синдром
НС – нестабильная стенокардия
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
ОИМ – острый инфаркт миокарда
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
РААС- ренин ангиотензин-алдестероновая система
САС- симпатoadреналовая система
САД – систолическое артериальное давление
СВ- сердечный выброс
СД- сахарный диабет
СН – стенокардия напряжения

ССЗ – сердечно-сосудистая заболевания
ССП – сердечно-сосудистая патология
ССС – сердечно-сосудистая система
ТФН – толерантность к физической нагрузке
ТМЖП- толщина межжелудочковой перегородки
ТЗСЛЖ- толщина задней стенки левого желудочка
ТШХ- тест шестиминутной ходьбы
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ФР - физическая работоспособность
ХСН - хроническая сердечная недостаточность
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. На протяжении последних десятилетий ведущее место в структуре заболеваемости и смертности большинства стран мира занимают болезни сердечно - сосудистой системы [2,22,48,61], грозным осложнением которых является хроническая сердечная недостаточность. ХСН характеризуется высокими темпами повышения летальности и значительным ухудшением качества жизни больных [2,20,29]. Важной задачей современной кардиологии остается решение проблемы дисфункции миокарда у больных ХСН в связи с тем, что нарушение функции сердечной мышцы, наряду с ее структурным ремоделированием и активацией ряда нейрогормональных систем организма является ключевым звеном в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности [4,12,23,45]. Еще в 30-е годы XX столетия, указывая на перспективность изучения патологии миокарда, академик Г.Ф. Ланг писал: «самое важное следствие заболеваний сердца, сердечная недостаточность, есть результат нарушения функции именно рабочей мускулатуры миокарда». Выявление дисфункции миокарда является обязательным условием диагностики ХСН [10,20,27].

Несмотря на медикаментозную терапию, декомпенсация ХСН является одной из самых частых причин госпитализации лиц, достигших 65 лет [23,41,53,67] а расходы, связанные с госпитализацией, составляют от 2/3 до 3/4 всех расходов на лечение больных ХСН [7,21,40]. В качестве возможного направления оптимизации медикаментозной терапии рассматриваются специальные формы обучения пациентов и их амбулаторного наблюдения [41,63,70]. Тем не менее, остается неизученным, какие проявления дисфункции миокарда у больных ХСН являются предикторами недостаточного лечебного эффекта медикаментозной терапии. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что клинически выраженная хроническая сердечная недостаточность отмечается у 1,8%

населения, а у граждан старше 65 лет эта патология встречается в 5 раз чаще [2,3].

Многочисленные исследования подтверждают высокую эффективность ингибиторов АПФ, β -адреноблокаторов, мочегонных средств, при лечении больных с ХСН [9,10,11,12]. Эти группы лекарственных средств включены в основные отечественные и зарубежные рекомендации по лечению ХСН [4,7,8]. Но, несмотря на то, что методы диагностики и лечения ХСН совершенствуются постоянно, число больных с ХСН заметно растет. На лечение пациентов с ХСН расходуются огромные средства - от 1 до 2% бюджета здравоохранения в любой экономически развитой стране.

Проблема изучения патогенеза, диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности является одной из наиболее актуальных в современной теоретической и практической кардиологии. Это обусловлено, прежде всего, высоким уровнем летальности, инвалидизации больных, особенно при развитии ХСН высоких функциональных классов (XXV Европейский конгресс кардиологов, Австрия, 2003г.). По данным A.Di Lenarda et al. при оценке внутригоспитальной смертности больных ХСН выявлено, что выживаемость больных 1, 2 и 3-го года наблюдения составила 80, 68 и 56% соответственно [22].

В последнее десятилетие концептуальная модель патогенеза ХСН претерпела значительные изменения. Внимание кардиологов всего мира переместилась с гемодинамической на новую, нейроэндокринную модель ХСН. Показано, что в патогенезе ХСН наряду с нарушениями нейроэндокринной регуляции – активацией симпатoadреналовой системы, системы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, дисфункции эндотелия, важную роль отводится также наличию у больного метаболического синдрома [8,24,66].

Известно, что метаболический синдром - предиктор развития ишемической болезни сердца и сахарного диабета, стоящих на первом месте по причинам смертности, его встречаемость варьирует от 10 до 80% в

зависимости от возраста, наличия сахарного диабета 2 типа, страны, в которой проводилось исследование и используемых диагностических критериев [42,54,73].

Цель: Изучить клинические проявления, ремоделирование сердца и диастолическую функцию левого желудочка у больных с ХСН в зависимости от представленности компонентов МС, оценить эффективность лечения иАПФ – эналаприла и АРА II - валсартана.

Задачи:

1.Изучить характер клинических проявлений и толерантности к физической нагрузке у больных ХСН с метаболическим синдромом в зависимости от представленности его компонентов.

2.Изучить характер ремоделирования сердца, его диастолическую функцию у больных с ХСН в зависимости от представленности компонентов МС.

3.Оценить эффективность лечения эналаприлом и валсартаном у больных с ХСН при МС.

Научная новизна. Получены новые данные о характере изменений клинико-гемодинамических показателей у больных ХСН в сочетании с МС. Изучено влияние пролонгированного курсового приёма вальсартана на параметры ФР, КЖ у больных с ХСН и метаболическим синдромом. Установлена достоверная положительная динамика показателей ТШХ, КЖ, выраженности симптомов ХСН и индекса активности больных с ХСН при наличии компонентов МС. Доказано, что пролонгированный приём вальсартана и эналаприла уменьшает исходно повышенную массу миокарда левого желудочка, что наряду с улучшением систолической и диастолической функции сердца оказывает кардиопротективный эффект у больных ХСН с метаболическим синдромом.

Практическая значимость. Результаты проведенного исследования расширили представление о клинико-патогенетических эффектах эналаприла и вальсартана, что позволило дать рекомендации для

практического здравоохранения по применению данных препаратов в качестве патогенетической терапии у больных ХСН с метаболическим синдромом. Получены результаты положительного влияния вальсартана на структурно-функциональные показатели миокарда и клинические характеристики, что также позволяет рекомендовать его и качество патогенетического средства у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне метаболических нарушений.

Личный вклад автора. Магистром самостоятельно осуществлялся набор пациентов, клиническое, инструментальное и лабораторное их обследование, заполнение соответствующих и специально разработанных для данного исследования учетных форм и клинических карт.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. ХСН у больных с постинфарктным кардиосклерозом в сочетании с МС более 3-х компонентов проявляется более выраженными признаками нарушений клинико-гемодинамических показателей, чем у больных с МС менее 3-х компонентов.

2. ИАПФ эналаприл и АРА II вальсартан оказывают менее выраженный эффект у больных с МС более 3-х компонентов чем у больных с МС менее 3-х компонентов, что требует применение дополнительных мер.

Внедрение в практику. Результаты работы внедрены и используются в практической деятельности врачей кардиологических и терапевтических отделениях ГКБ №7 г. Ташкента и кардиологический диспансер г. Бухары, а также на кафедре госпитальной терапии и пропедевтики внутренних болезней ТашПМИ.

Апробация диссертации. Материалы диссертации доложены на семинаре проводившейся для врачей, студент магистров, клинических ординаторов на базе ГКБ №7, а также на совместной межклинической конференции сотрудников кафедры факультетской, военно-полевой терапии и профессиональных заболеваний с курсом клинической фармакологии ТашПМИ 18 апреля 2013 года.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 3 тезиса и 1 статья.

Структура диссертации. Диссертация написана на 98 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка опубликованных работ, списка используемой литературы, к каждой главе написаны выводы, имеется аннотация на русском и английском языках, в подглаве 1 написаны фрагменты работы президента И.А.Каримова, которые были связаны с медициной Узбекистана. В диссертации имеются 10 таблиц, 2 рисунков, 12 диаграммы.

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Анализ доклада Президента Республики Узбекистан Ислама Каримова на международном симпозиуме «Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: «Здоровая мать – здоровый ребенок».

Во Дворце симпозиумов в комплексе «Маърифат маркази» 26 ноября 2011 года состоялся международный симпозиум «Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: «Здоровая мать – здоровый ребенок».

Данное мероприятие, организованное по инициативе Президента Республики Узбекистан Ислама Каримова, проведено Министерством Здравоохранения Республики Узбекистан совместно со Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ), Детским фондом ООН (ЮНИСЕФ), Фондом народонаселения ООН (ЮНФПА).

Основная тема научного форума – глубокий анализ результатов коренных реформ, осуществленных в Узбекистане за годы независимости в целях охраны и укрепления здоровья населения, в том числе матерей и детей, формирования здорового поколения, создания соответствующей единой национальной модели.

В годы независимости в нашей стране во главе с Президентом Исламом Каримовым осуществлены кардинальные реформы в сфере здравоохранения. Созданы все необходимые условия для обеспечения здоровой и достойной жизни народа, воспитания физически и духовно здорового молодого поколения, расширения отечественного производства фармацевтической продукции. Принятые соответствующие законы Республики Узбекистан, указы и постановления Президента страны, Кабинета Министров служат важным фактором развития сферы здравоохранения. Указ главы государства «О государственной программе реформирования системы здравоохранения

Республики Узбекистан» от 10 ноября 1998 года ознаменовал начало важного этапа в коренном реформировании отрасли.

Охрана здоровья матерей и детей, воспитание всесторонне здорового поколения определены в качестве приоритетных задач государственной политики. Одним из первых международных документов, к которым присоединился Узбекистан, была Конвенция ООН о правах ребенка, ратифицированная парламентом страны 9 сентября 1992 года. 8 января 2008 года был принят Закон Республики Узбекистан «О гарантиях прав ребенка».

Первый орден страны «Соғлом авлод учун» («За здоровое поколение»), учрежденный 4 марта 1993 года, является своеобразным символом воплощения мечты о здоровом поколении, а также масштабной работы по формированию физически и духовно развитого молодого поколения.

Забота о здоровье женщины, продолжительности жизни, и детей – это забота о будущем нации. Наш народ издревле с почтением относится к женщине, являющейся хранительницей семьи, матерью и воспитателем гармонично развитых детей. В процессе осуществляемых в годы независимости реформ эти наши добрые традиции и обычаи обогатились новым содержанием.

Укрепление в сознании людей идеи «Здоровая мать – здоровый ребенок», воспитание гармонично развитого поколения в полном смысле слова превратились в общенациональное движение. Говоря о здоровом поколении, мы имеем в виду в первую очередь здоровое потомство. В этом направлении за прошедшие годы на основе программы «Здоровая мать – здоровый ребенок» были разработаны мероприятия, последовательно осуществляются меры по охране материнства и детства, повышению в семье медицинской культуры, укреплению генофонда нации.

Создана единая система оказания специализированной помощи детям, в структуру которой входят Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии и 13 региональных детских многопрофильных медицинских центров. Квалифицированную помощь

матерям и новорожденным с применением новейших высоких технологий оказывают Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии, его региональные филиалы, перинатальные центры.

Таким образом, в целях дальнейшего усиления и повышения эффективности проводимой в стране работы по развитию и укреплению системы охраны репродуктивного здоровья населения организованы Республиканский центр репродуктивного здоровья и его 13 региональных филиалов, которые оказывают высококвалифицированную медицинскую помощь, проводят работу по повышению информированности населения в области репродуктивного здоровья и формирования здоровой семьи [1].

1.2. Современное представление о патогенезе хронической сердечной недостаточности.

Декомпенсация хронической сердечной недостаточности становится в последние годы одной из наиболее важных медико-социальных проблем в индустриально развитых странах. Только в США на долю ХСН приходится около 12 млн. визитов пациентов в год [2,20], кроме того, это самый частый повод госпитализации больных в возрасте 65 лет и старше [3,66,71]. ХСН является частой причиной госпитализации больных кардиологического профиля, при этом даже в развитых странах средний срок пребывания таких больных в стационаре превышает 1 нед. (7,7 сут. в США; 8,1 сут. в Швеции [6,74]). В США 58 летняя выживаемость больных, у которых диагноз хронической сердечной недостаточности установлен впервые, не превышает 50% [4], при этом примерно 35% таких больных погибают в течение первых двух лет [5,50]. В течение одного года умирают 50% больных из числа перенесших отек легких, а после перенесенного кардиогенного шока, сопровождавшегося гипотонией, смертность в течение первой же недели составляет 50-85% [5,8,68]. По данным американских исследователей, смертность больных с ХСН в стационаре в последние годы испытывает

тенденцию к сокращению от 11,3% (1981 г.) до 6,1% (1993 г.) [3,53]. Наиболее частой причиной смерти больных с ДХСН в стационаре является прогрессирование основного заболевания, в то же время на причины, не связанные с патологией сердца и сосудов, приходится до 30% летальных исходов [9,50].

Хроническая сердечная недостаточность - это синдром, развивающийся в результате различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, приводящих к снижению насосной функции сердца (хотя и не всегда), хронической гиперактивации нейрогормональных систем, и проявляющийся одышкой, сердцебиением, повышенной утомляемостью, ограничением физической активности и избыточной задержкой жидкости в организме [42,55].

Следует помнить, что выраженность симптомов ХСН может быть совершенно различной - от минимальных проявлений, возникающих только при выполнении значительных нагрузок, до тяжелой одышки, не оставляющей пациента даже в состоянии покоя. Как говорилось в разделе 1.2, число пациентов с ранними проявлениями ХСН в несколько раз больше, чем тяжелых пациентов, требующих лечения в стационаре. Для больных, имеющих снижение насосной функции ЛЖ [определяемое как величина фракции выброса (ФВ) менее 40%], без явных симптомов ХСН, применяется специальное определение — бессимптомная дисфункция ЛЖ [27,44,45].

С другой стороны, ХСН — это прогрессирующий синдром, и те пациенты, которые сегодня имеют лишь скрытую ХСН, в течение 1-5 лет могут перейти в группу самых тяжелых больных, плохо поддающихся лечению. Поэтому ранняя диагностика ХСН и дисфункции ЛЖ, а следовательно, и раннее начало лечения таких больных — залог успеха в терапии сердечной недостаточности. К сожалению, в России крайне редко ставят диагнозы начальных стадий ХСН, что свидетельствует о недооценке практическими врачами тяжести этого синдрома [7,39].

Синдром ХСН может осложнять течение практически всех заболеваний сердечно-сосудистой системы. Но главными причинами ХСН, составляющими более половины всех случаев, являются ишемическая (коронарная) болезнь сердца и артериальная гипертония или сочетание этих заболеваний.

При ИБС развитие острого инфаркта миокарда с последующим очаговым снижением сократимости миокарда и дилатацией полости ЛЖ (ремоделирование) является наиболее частой причиной ХСН. При длительно существующей хронической коронарной недостаточности без инфаркта миокарда может прогрессировать потеря жизнеспособности миокарда, диффузное снижение сократимости ("спящий" или гибернирующий миокард), дилатация камер сердца и развитие симптомов ХСН. Эта ситуация трактуется в мире как ишемическая кардиомиопатия [36,44,62].

Принципиальная «новизна» современных представлений о патогенезе ХСН связана с тем фактом, что далеко не все больные имеют симптомы декомпенсации в результате снижения насосной (пропульсивной) способности сердца. Современная схема патогенеза ХСН показывает, что тремя ключевыми событиями на пути развития и прогрессирования ХСН являются:

- заболевание сердечно-сосудистой системы;
- снижение сердечного выброса (у большинства больных);
- задержка натрия и избыточной жидкости в организме.

После заболевания сердечно-сосудистой системы может пройти достаточно большой период времени (например, при артериальной гипертонии, хронической форме ИБС, ДКМП, после перенесенного миокардита или формирования порока сердца) до снижения сердечного выброса. Хотя при остром крупноочаговом инфаркте миокарда время между возникновением заболевания, снижением выброса и появлением симптомов острой сердечной недостаточности может исчисляться часами и даже минутами. Но в любом случае уже на самой ранней стадии включаются

компенсаторные механизмы для сохранения нормального сердечного выброса. С точки зрения современной теории, основную роль в активизации компенсаторных механизмов (тахикардия, механизм Франка-Старлинга, констрикция периферических сосудов) играет гиперактивация локальных или тканевых нейрогормонов. В основном это симпатико-адреналовая система и ее эффекторы - норадреналин и адреналин и ренин-ангиотензин-альдостероновая система и ее эффекторы - ангиотензин II (АII) и альдостерон, а также система натрийуретических факторов. Проблема заключается в том, что "запущенный" механизм гиперактивации нейрогормонов является необратимым физиологическим процессом. Со временем кратковременная компенсаторная активация тканевых нейрогормональных систем переходит в свою противоположность - хроническую гиперактивацию. Хроническая гиперактивация тканевых нейрогормонов сопровождается развитием и прогрессированием систолической и диастолической дисфункции ЛЖ (ремоделирование). Постепенно снижается СВ, но классических проявлений ХСН в этот период времени выявить, как правило, не удастся. У больных имеются симптомы самых ранних стадий ХСН, которые выявляются лишь при применении специальных нагрузочных тестов [32,45,60].

В дальнейшем развитие симптомов ХСН (задержки натрия и избыточного количества жидкости) происходит по классическому пути. После снижения насосной функции сердца происходит вовлечение в патологический процесс других органов и систем, прежде всего почек, что поддерживается активацией циркулирующих нейрогормонов (в основном НА, А-11, АДД). Хроническая гиперактивация циркулирующих нейрогормональных систем сопровождается развитием клинических симптомов ХСН по одному или обоим кругам кровообращения [53,59].

Кроме того, видно, что у части больных лишь развитие выраженной диастолической дисфункции приводит к прогрессированию расстройств нейрогуморальной регуляции с вовлечением в процесс циркулирующих

гормонов и появлению задержки жидкости и явных признаков декомпенсации при сохраненном СВ. Как правило, наибольшую часть этой группы составляют пациенты с артериальной гипертонией. У этих больных длительное наличие повышенного давления сопровождается развитием гипертрофии миокарда ЛЖ, утолщением его стенок. Одновременно увеличивается ригидность миокарда ЛЖ и нарушается его заполнение кровью в диастолу, что может сопровождаться появлением признаков ХСН при нормальном СВ [4,10,52].

Таким образом, не все больные с симптомами ХСН имеют одинаковый механизм развития синдрома. Можно выделить три основных типа пациентов. Лишь половина больных с ХСН имеет явные симптомы декомпенсации сердечной деятельности, в то время как у оставшейся части, несмотря на снижение насосной функции сердца, явные признаки декомпенсации отсутствуют. Среди больных с явными проявлениями декомпенсации лишь половина имеет сниженный СВ, а у другой половины диагностируется диастолическая дисфункция ЛЖ. Эта схема получила название "правила половинок". Она показывает, что пациенты с развернутой картиной декомпенсации, застойными явлениями - это лишь видимая часть айсберга, составляющая не более четверти всех пациентов с ХСН [36,44,73].

Хроническая сердечная недостаточность является наиболее частым исходом большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что многие государства тратят до 1-2% всех имеющихся средств здравоохранения на лечение сердечной недостаточности [12,32]. Так, например, во Франции лечение сердечной недостаточности требует 7 млрд. французских франков ежегодно [13,17]. В странах Северной Европы ежегодно прибавляется до 3 тыс. новых случаев ХСН на миллион населения и до 8 тысяч случаев госпитализации по поводу ХСН на миллион населения в год [44,52,58].

Известно, что в Нидерландах по данным за 1988 год в целом было потрачено 0,3 млрд. американских долларов на лечение ХСН, а в Великобритании - 0,6 млрд. американских долларов [5].

Основой современного лечения ХСН является применение препаратов, оказывающих модулирующее действие на повышенную активность нейрогормональных систем, в частности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина II 1-го подтипа (АТ1). В настоящее время активно изучаются возможности этих препаратов в отношении улучшения показателей гемодинамики, толерантности к нагрузке, качества жизни, прогноза и улучшения течения ХСН. Вместе с тем фармакоэкономические аспекты применения указанных средств у пациентов с ХСН, особенно в России, изучены недостаточно [41,42].

Сердечная недостаточность - наиболее частый исход большинства сердечно-сосудистых заболеваний в развитых странах является одним из самых распространенных патологических состояний, частота которого в общей популяции составляет 1%, а среди пожилых лиц достигает 10%. Регулярная коррекция симптомов СН требуется более чем у 45% пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и у 46% больных с неконтролируемой артериальной гипертензией [2,3,36,56].

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных с ХСН было изучено в ходе более чем 30 плацебоконтролируемых исследований, в которые было включено около 13 000 больных [14,57]. Опираясь на полученные данные, можно сделать вывод, что указанные препараты способны положительно влиять на симптомы ХСН независимо от функционального класса, снижать необходимость госпитализации и увеличивать продолжительность жизни больных ХСН [6,14]. Применение иАПФ у больных систолической ХСН любого ФК относится к уровню доказательности А [8,11], а у больных с диастолической дисфункцией миокарда – к уровню В [11,13].

Вместе с тем практика применения иАПФ у больных с ХСН нуждается в некоторых уточнениях. В частности у больных с признаками задержки жидкости эти лекарственные средства (ЛС) должны назначаться только в комбинации с диуретиками, последние необходимы для поддержания баланса натрия и предотвращения объемной перегрузки сердца [8]. Однако иАПФ могут ослаблять натрийуретическое действие петлевых и тиазидных диуретиков. Эти ЛС снижают эффективность инотропных агентов, применяемых для терапии ХСН, могут вызывать развитие гипотонии, поэтому у ряда больных с ХСН иАПФ в период декомпенсации заболевания приходится временно отменять или снижать дозу. Большинство благоприятных эффектов иАПФ проявляются при использовании максимальных, так называемых "целевых" доз [14], что достигается путем последовательного наращивания дозы препаратов ("up"-титрация). Применительно к больным с ДХСН вопрос о темпах "up"-титрации остается открытым, при этом при непереносимости "целевых" доз применение иАПФ в максимально переносимых дозах сохраняет свою актуальность [11]. Аспирин, широко назначаемый у больных ХСН в качестве антиагреганта, способен ослаблять влияние иАПФ на риск смерти и частоту госпитализации больных с ХСН (ИБС) [22]. С другой стороны, имеются доказательства в пользу совместного назначения этих ЛС у больных, перенесших инфаркт миокарда [23], таким образом, данный вопрос нуждается в дополнительных исследованиях. Использование иАПФ может приводить к гиперкалиемии при одновременном назначении спиронолактона (последний является важным компонентом терапии больных ХСН IV ФК - уровень доказательности В [11]).

Несмотря на высокую эффективность, степень использования иАПФ у больных с ХСН остается низкой [15], что существенно ухудшает показатели смертности таких больных [15,16]. В России, по данным исследования IMPROVEMENT HF, частота применения иАПФ для лечения ХСН, в зависимости от региона, колеблется от 55,1 до 81,7% [17]. Применение иАПФ в практике стационара при лечении больных с ДХСН находится на

еще более низком уровне: в крупных медицинских центрах США эти ЛС применяются у 47-57 больных [19,20] (в целом по стране в системе AMD Medicare – 45% [21]), в госпиталях Канады – у 53% больных [20]. Кроме того, в клинической практике чаще всего используются дозы, значительно меньше "целевых" [18], например, по данным IMPROVEMENT HF, в нашей стране только 66% больных ХСН получают "целевые" дозы эналаприла, для рамиприла этот показатель еще ниже – 44% [17].

В крупных многоцентровых исследованиях, на которые опирается концепция применения иАПФ при ХСН, изучались такие препараты, как эналаприл (CONSENSUS [24]; SOLVD [25,51], VHeFT [26,50], лизиноприл (ATLAS [27] и рамиприл (APRES [28,69], поэтому неслучайно, что эти препараты наиболее часто применяются при терапии ХСН. Вместе с тем, для отечественных специалистов доступны иАПФ, не обладающие резко выраженным гипотензивным действием при приеме первой дозы, например периндоприл. По данным исследования IMPROVEMENT HF, "целевая" доза периндоприла (4 мг/сут) была достигнута у 90% больных, т.е. значительно чаще, чем при лечении другими иАПФ. Для сравнения, по данным исследования IMPROVEMENT HF, в нашей стране только 66% больных ХСН получают "целевые" дозы эналаприла, а для рамиприла этот показатель еще ниже - 44% [21,67]. Однако в РФ применение периндоприла у больных ХСН все еще мало распространено.

Известно также, что при длительно текущей ХСН происходит частичная смена пути превращения ангиотензина I в ангиотензин II с системного (при помощи АПФ) на химазный (происходящий непосредственно в тканях), в связи с чем применение БРА предпочтительно. В исследование Valsartan in Heart Failure Trial (Val-HeFT) было включено 5010 больных ХСН со II, III и IV функциональным классом NYHA, которые получали рекомендуемую терапию [21,22,53]. Присоединение валсартана привело к снижению риска развития первичной комбинированной конечной точки (смертность и сердечно-сосудистая заболеваемость) на 13,2% ($p=0,009$) в основном за счет

снижения количества госпитализаций вследствие сердечной недостаточности. К преимуществам БРА относится их доказанный нефропротективный эффект, важнейшим компонентом которого является антипротеин-урическое действие.

В одном из первых исследований the MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan (MARVAL) у 332 больных СД 2 типа и МАУ изучалось влияние валсартана в дозе 80 мг против амлодипина в дозе 5 мг на величину экскреции белка с мочой в течение 24 недель [23,55,62]. В результате при одинаковом снижении АД в обеих группах уровень экскреции альбумина (УЭА) в группе валсартана снизился на 44%, а в группе амлодипина – лишь на 8%.

Антипротеинурическая эффективность валсартана при АГ и СД 2 типа получила подтверждение в японском открытом сравнительном исследовании SMART [24]. Было показано, что при одинаковой антигипертензивной эффективности отношение альбумин/креатинин в моче в группе лечения валсартаном достоверно снизилось на 32%, а в группе лечения амлодипином – увеличилось на 18%. Доля пациентов, у которых отмечена ремиссия или регрессия МАУ, была достоверно больше в группе валсартана в сравнении с амлодипином.

Доказанным является уменьшение заболеваемости сахарным диабетом у пациентов, получающих БРА в качестве антигипертензивного средства или в комплексной терапии ХСН. Это свойство показано для валсартана в упомянутом ранее исследовании VALUE [26,50,58] и в рамках клинической практики [27,59]. Поэтому БРА рекомендованы для использования у пациентов с АГ на фоне метаболического синдрома [29, 45,60].

По понятным причинам число проведенных контролируемых клинических исследований у больных с ХСН значительно меньше, чем у больных со стабильным течением заболевания. Не вызывает сомнения и тот факт, что многие рекомендации по терапии ХСН нельзя автоматически переносить на больных с декомпенсацией. В частности целый ряд

лекарственных средств с успехом применяемых у больных со стабильным течением ХСН представляет потенциальную опасность для пациентов в условиях декомпенсации (например β -адреноблокаторы, высокие дозы иАПФ) [10,20,57]. В одном из немногих крупных исследований (4606 пациентов) [9,45,49], посвященных потреблению ЛС у больных с ХСН, было показано, что наиболее часто назначаемыми оказались диуретики (82%), иАПФ (53%), нитраты (49%), дигоксин (46%), калий (40%), ацетилсалициловая кислота (36%), антагонисты кальция (20%), варфарин (17%), β -блокаторы (15%) и магнезия (10%). Анализ данных этого исследования показал, что относительное увеличение риска смерти в условиях стационара связано с пожилым (>70 лет) возрастом больных, а также с использованием магнезии и нитратов. Применение иАПФ, аспирина, антагонистов кальция, β -блокаторов и варфарина, напротив, было связано с уменьшением риска смерти.

В настоящее время все более актуальной становится проблема качества жизни больных сердечно - сосудистыми заболеваниями. Большое внимание уделяется анализу КЖ при хронической сердечной недостаточности - частому исходу таких наиболее распространенных нозологических форм, как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь ГБ, пороки сердца, кардиомиопатии [2,3,4]. Это и понятно, поскольку ХСН лидирует по заболеваемости и смертности в индустриально развитых странах, а в терминальной стадии ХСН смертность этих больных выше, чем при многих злокачественных заболеваниях [5]. По мнению большинства исследователей, снижение смертности и улучшение КЖ пациентов - это те важнейшие задачи, которые должны решаться в процессе лечения [6,16,27]. Не вызывает сомнения приоритетная роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении ХСН [37]. Однако не до конца изученным остается вопрос о влиянии иАПФ на КЖ больных ХСН. Так, в ряде исследований лечение иАПФ существенно улучшало показатели КЖ пациентов с ХСН [8,9], в других - влияние этих препаратов на КЖ было незначительным или

отсутствовало [10,11]. Крайне мало публикаций о влиянии на КЖ больных ХСН такого широко используемого иАПФ, как периндоприл. Целью исследования явилось изучение влияния 6-месячной терапии периндоприлом на КЖ и клинические показатели больных ХСН.

Прогрессирующее постарение населения, увеличение числа лиц, перенесших инфаркт миокарда, значительное число больных с неадекватным контролем АД делают проблему оптимизации лечения СН важнейшей в современной клинической фармакологии. В связи с этим остается актуальным поиск новых, более эффективных и безопасных лекарственных средство для лечения СН. В его основе лежат теории, объясняющие патогенез СН.

В конце прошлого века общепринятой стала нейрогормональная теория патогенеза СН, основанная на представлении о чрезмерной активации нейрогуморальных систем ренин-ангиотензин - альдостероновой и симпатико-адреналовой. Биологически активные вещества, продуцируемые этими системами, а также вазопрессин и эндотелины, уровень которых возрастает при СН, ответственны за развитие вазоконстрикции, задержку натрия и воды в организме, неуклонную гиперплазию и пролиферацию кардиомиоцитов, нарушение синтеза коллагена и избыточную продукцию стромы. В результате этого происходит ремоделирование миокарда и сосудов. На этом фоне усугубляется систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка, что потенцирует повышение активности нейрогуморальных систем, замыкая тем самым патологический круг и поддерживая высокий потенциал повреждения миокарда и фатальных аритмий [4,8].

Кроме того, исследования последних лет показали важность цитокинов в развитии и прогрессировании СН. Провоспалительные цитокины стимулируют продукцию эндотелина и индуцибельной синтазы оксида азота, которые способствуют развитию окислительного стресса и апоптоза, в

результате чего миокардиальная дисфункция прогрессирует. Это называют воспалительной моделью СН [5,9,20].

Для подавления гиперактивности РААС при СН в настоящее время наиболее широко используются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты АТ₁-ангиотензиновых рецепторов.

Разработка новых иАПФ идет в направлении поиска ЛС, обладающих более оптимальными профилями эффективности и безопасности. На фазе III клинических исследований находится имидаприла гидрохлорид - длительно действующий ингибитор АПФ. По сравнению с другими препаратами группы на его фоне редко развивается сухой кашель. При СН (II)III функциональный класс по NYHA - под действием ЛС значительно возрастает устойчивость к физической нагрузке [6,21].

Три АРА проходят фазу III клинических исследований по возможности использования для терапии СН. Из них два ЛС, кандесартана цилексетил и ир. бесартан, в течение ряда лет успешно применяются для лечения АГ, а TCV.116 представляет собой новый длительно действующий препарат. Клиническое исследование фазы III кандесартана по возможности терапии СН уже проводилось. Однако по результатам исследования RESOLVD не удалось обнаружить каких-либо преимуществ АРА-кандесартана перед ингибитором АПФ - эналаприлом у больных с систолической дисфункцией левого желудочка. Исследование было прекращено досрочно после того, как была обнаружена более высокая смертность больных в группах, получавших кандесартан (6,1%) и комбинацию кандесартана с эналаприлом (8,7%), по сравнению с пациентами, леченными эналаприлом (3,7%). Другие сердечно - сосудистые осложнения также чаще встречались среди больных, получавших кандесартан и кандесартан с эналаприлом [7, 21].

Одновременно с RESOLVD проводилось исследование SPICE. В нем была показана высокая эффективность и безопасность кандесартана у больных с хронической СН при непереносимости ингибиторов АПФ. Однако из-за небольшого числа больных, включенных в исследование (277

пациентов), и его недостаточной продолжительности (12 нед. - не удалось оценить влияние кандесартана на клинические исходы больных с хронической СН [8,41]).

Однако недавно опубликованы результаты исследования CHARM, согласно которым кандесартан уменьшал смертность и количество госпитализаций больных с СН по сравнению с плацебо. Наиболее часто встречаемыми побочными эффектами на фоне его применения были: гиперкалиемия, гипотензия и увеличение креатинина плазмы [9,50]. Кроме того, в настоящее время ожидаются результаты исследования фазы III I-PRESERVE, в которых изучаются эффективность и безопасность ирбесартана у больных с СН.

Таким образом, по предварительным результатам, АРА II способны улучшать прогноз у больных с хронической СН, особенно при непереносимости ингибиторов АПФ.

Активность РААС может подавляться за счет влияния на ее другие звенья. На стадии II клинических исследований для лечения хронической СН находится активный ингибитор ренина для приема внутрь – алискирена фумарат.

В фазу I контролируемых клинических исследований было показано, что препарат при разовом и курсовом введении ингибирует РААС у здоровых добровольцев. Максимальное снижение активности ренина плазмы наблюдалось через 1 ч после приема препарата и продолжалось 24 ч. При курсовом введении выраженность указанного эффекта не уменьшалась. Уровни ангиотензина I и ангиотензина II плазмы снижались [10,49].

В клиническом исследовании фазы II было продемонстрировано, что по частоте развития нежелательных явлений изучаемое ЛС сравнимо с лозартаном [11,65].

На конечное звено РААС влияют антагонисты альдостероновых рецепторов. На фазе III клинических исследований по возможности использования при СН находится эплеренон - селективный антагонист

альдостероновых рецепторов. По фармакологическим эффектам препарат близок к спиронолактону, однако за счет более избирательной блокады рецепторов он меньше влияет на рецепторы половых гормонов (прогестерона и андрогена) и реже вызывает гинекомастию. В 2002 г. препарат зарегистрирован FDA для лечения АГ [12,22,65].

Длительное лечение эплереноном, начатое в первые 3-14-е сут инфаркта миокарда у больных с низкой фракцией выброса левого желудочка ($< 40\%$) и клиническими признаками недостаточности кровообращения и/или сахарным диабетом, в добавление к стандартному лечению - аспирин, бета-блокатор, ингибитор АПФ - снижало смертность от всех причин и предотвращало сердечно - сосудистые осложнения. По безопасности применения изучаемое ЛС было сравнимо с плацебо (результаты исследования EPHEBUS) [13,43].

По-видимому, полученный результат может повлиять на современные рекомендации по лечению инфаркта миокарда с СН, благодаря чему препарат займет свое место в повседневной клинической практике.

Главная цель применения всех ЛС при СН – увеличение продолжительности жизни пациентов. Однако даже наиболее хорошо исследованные ингибиторы АПФ увеличивают продолжительность жизни больных с СН только на 10-18 мес. [14,53]. Поэтому поиск ЛС, влияющих на различные звенья патогенетической цепи СН, продолжается.

Хроническая сердечная недостаточность является самым частым осложнением заболеваний сердечно - сосудистой системы. Распространенность ХСН в России достигает 7%, причем ежегодно регистрируется около 500 тысяч новых пациентов (исследование «ЭПОХА–ХСН», госпитальный этап, 2006) [22]. Несмотря на очевидные успехи в медикаментозной терапии, однолетняя смертность больных клинически выраженной ХСН достигает 26-29% [18,40].

Современная теория развития ХСН включает себя не только активацию нейрогуморальных механизмов, но и интенсификацию процессов окисления и иммунного воспаления [32,36].

Оксидативный стресс является одним из универсальных механизмов повреждения эндотелия. Свободно-радикальный процесс приводит к снижению секреции оксида азота (NO), нарушению антитромботической и антипролиферативной защиты, стимулирует процессы апоптоза клеток, что ведет к доминированию и хронической гиперактивации вазоконстрикторных и проагрегантных систем, то есть дисфункции эндотелия, которая является одним из неспецифических звеньев патогенеза ХСН [55,60]. Активные формы кислорода так же воздействуют на кардиомиоциты, приводя к ремоделированию миокарда и ухудшению его сократительной функции [67].

Влияния провоспалительных цитокинов на развитие и прогрессирование заболевания реализуется в виде отрицательного инотропного действия, нарушения эндотелий зависимой дилатации артериол, усиления процесса апоптоза кардиомиоцитов и клеток периферической мускулатуры [39,52].

Согласно Европейским и Российским рекомендациям при лечении ХСН показано назначение бета-адреноблокаторов, как нейрогуморальных модуляторов [37]. Тем не менее, по данным эпидемиологического исследования ЭПОХА-О-ХСН [2,3], в реальной клинической практике в России только около половины пациентов получают БАБ, из них 45,5% больных принимают коротко действующий метопролола тартрат, а рекомендованные для лечения ХСН БАБ назначают только 9% пациентов.

В свете представлений о взаимодействии нейрогуморальных систем, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и цитокинового воспаления в патогенезе ХСН, необходимо дополнительное изучение влияния БАБ на вышеуказанные механизмы. Новым направлением в лечении больных ХСН может стать терапия, направленная на восстановление функции эндотелия и угнетение процессов окисления, так как это приводит к предотвращению прогрессирования сосудистого ремоделирования, улучшению гемодинамики и положительно влияет на прогноз пациентов [17,32,45].

Распространенность и большая социально-экономическая значимость ХСН диктуют необходимость поиска новых патогенетических подходов к лечению и изучения плейотропных эффектов уже известных лекарственных средств, что определяет актуальность темы диссертации.

1.3. Место метаболического синдрома в сердечно - сосудистом континууме.

С конца 80-х гг. проблема МС вызывает большой интерес со стороны эндокринологов, кардиологов, терапевтов, врачей общей практики, что вероятно, объясняется значительной распространенностью данного симптомокомплекса в общей популяции (10-28%) и многократным увеличением риска ССЗ и смертности у этих пациентов. Попытки выделить отдельную нозологическую форму, сочетающую в себе АГ, нарушение углеводного обмена и ДЛ, предпринимались различными учеными еще в начале XX века. В результате этих усилий, в 1988 году С.М. Reayen [3,15] выделил отдельный клинический синдром, обозначив его как «метаболический синдром X», при котором сочетание таких факторов как ИР, АГ и дислипидемия оказывает выраженный проатерогенный эффект. Предложенный КМ. Kaplan в 1989 г. [13,17,29] термин «смертельный квартет» (АГ, абдоминальное ожирение, НТГ, ГИ) в своём названии отражает наличие очень высокого риска развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений у данной группы пациентов, что, в свою очередь, вносит значительную лепту в уровень смертности и инвалидности от ССЗ во всем мире [20,39].

Метаболический синдром - современная мировая проблема, актуальность которой в настоящее время не вызывает сомнений. Наличие МС определяет высокий кардиоваскулярный риск у пациентов, в том числе риск развития ИБС. По данным отдельных авторов ИБС у больных МС характеризуется осложненным течением, высокой частотой развития сердечной недостаточности.

По данным Международной диабетической Федерации, в мире насчитывается 246 млн. больных СД, причем около 50% из них находятся в наиболее активном и трудоспособном возрасте 40-59 лет. Еще более стремительно увеличивается доля населения с метаболическим синдромом предвестником развития СД 2-го типа и ССЗ, в частности ХСН [4,16,25].

Хотя основной причиной развития ХСН является ИБС в сочетании АГ или без нее, фактором риска, существенно ухудшающего течение и прогноз заболевания несомненно, является и МС. При этом распространенность МС в два раза превышает распространенность СД, а компоненты МС (инсулинорезистентность, ожирение, АГ) могут служить прогностическими маркерами развития практически всех ССЗ вообще и ХСН в частности [4,16,24,39].

По оценкам различных авторов, распространенность МС среди лиц старше 30 лет составляет 10-30%. Еще во Фрамингеском исследовании (Framingham Offspring Study) МС, важнейшим признаком которого считали висцеральное ожирение, атерогенную дислипидемию и инсулинорезистентность, был выявлен у 25% пациентов с ССЗ [20,41]. МС независимо от дислипидемии, ожирения и СД является предиктором высокого риска развития ССЗ и значительно увеличивает кумулятивный риск смертности от ССЗ. По данным исследования UKPDS (2005г.) МС увеличивает относительный риск развития ОИМ на 26%, инсульта – на 69, в то время как риск характерных для СД микрососудистых осложнений при развитии МС возрастает лишь на 12% [36].

По данным исследования ARIC, риск ИБС линейно возрастает с увеличением количества компонентов МС. Для любого количества компонентов этот риск выше у женщин, чем у мужчин. МС наблюдается приблизительно у четверти взрослого населения США: по данным National Center for Health Statistics, U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES, он имеется у 44% лиц старше 50 лет, у 10% женщин и у 15% мужчин с нормальной толерантностью к глюкозе [39].

Распространенность МС среди взрослого населения Западной Европы варьирует, так как зависит от используемых диагностических критериев. По данным АТР III (The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III), частота МС составляет 22,4%, по критериям ВОЗ – до 25%, по критериям Европейской группы по исследованию инсулинорезистентности (European Group for the study of Insulin Resistance, EGIR)- около 15%. Согласно данным DECOR, распространенность МС среди взрослого населения Западной Европы составляет 15%, в Индии – 13%, в Иране – до 30%. По данным Первого Международного конгресса по предиабету и МС (2005), в Китае МС зарегистрирован у 10% взрослого населения. В США, Австралии и европейских странах у 15-25% взрослых, и его частота выше у пожилых, недостаточно активных физически и страдающих ожирением людей. В странах средиземноморья зарегистрирован высокий темп развития МС, достигающий 27% среди лиц в возрасте 20-50 лет [9,31,52].

МС считается классическим кластером компонентов, усугубляющий тяжесть течения ССЗ. Установлено, что МС увеличивает риск смерти от ИБС, ССЗ и всех причин в большей степени, чем отдельные его составляющие.

Основными компонентами МС, ведущими к развитию атеросклероза и как следствие к ИБС, являются АГ, СД 2-го типа и абдоминальное ожирение (АО), распространенность которых в последнее время приняла масштабы всемирной неинфекционной эпидемии.

Важнейшей составляющей МС является НТГ и в своем предельном варианте СД 2го типа. По данным F.Fiet и соавт., летальность при 5-летнем наблюдении у пациентов без СД составила 13% при различных методах реваскуляризации, с СД – 26%. Имеющие в настоящий момент данные дают возможность причислить СД к факторам риска развития ХСН ишемического генеза [14,30].

Высокая распространенность сахарного диабета (СД) также напрямую ассоциируется с ожирением: около 90% больных СД типа 2 имеют

избыточную массу тела или ожирение [66]. Кроме того, до 80%> больных СД 2 типа страдают АГ, и у этих больных увеличен риск смертности и снижена продолжительность жизни на 1/3 по сравнению со здоровыми лицами [37]. Вероятность перехода НТГ в СД типа 2 выше у людей с избыточной массой тела и АГ [12,66,72].

По статистике ВОЗ, в 2000г. в мире насчитывалось 151 млн. больных СД, к 2010 г. их количество возросло на 46% и достигло почти 221 млн. приблизительно 90% от общего числа больных СД составляют больные СД 2-го типа. Известно, что у мужчин, страдающих СД, внезапная смерть наступает на 50%, а у женщин на 300% чаще, чем у лиц без СД [16,55].

Метаболический синдром представляет собой комплекс взаимосвязанных нарушений углеводного и жирового обмена, а также механизмов регуляции артериального давления и функции эндотелия, в основе которых лежит снижение чувствительности тканей к инсулину — инсулинорезистентность [4,64]. По мнению большинства авторов, основным пусковым механизмом его является инсулинорезистентность. ИР, определяющая развитие МС, рассматривается в настоящее время как первичный этиологический фактор развития сердечной недостаточности ишемического генеза.

Важным представляется определение выраженности нарушения чувствительности тканей к инсулину в сопоставлении с выраженностью абдоминального ожирения, нарушений углеводного, липидного обмена, дисфункции эндотелия и артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом.

Прогностически особенно неблагоприятным является абдоминальное ожирение, при котором повышается частота нарушений углеводного обмена, артериальной гипертензии и раннего развития атеросклероза [29, 60,71].

В настоящее время в большинстве стран Западной Европы, а также в России ожирением страдают до 30% населения, за последние 10 лет этот показатель увеличился в среднем в 2 раза. АО, являющееся основным проявлением МС, достоверно связано с повышением риска развития ХСН по

мере нарастания индекса массы тела как у мужчин, так и у женщин, а увеличение глюкозы крови всего на 1% ассоциировано с увеличением риска развития ХСН в 2-4 раза. Важную роль в развитии и прогрессировании ХСН при МС играют АО, сопутствующие ему нейрогормональные, метаболические нарушения и активация СНС.

Ожирение и сахарный диабет типа 2 признаны Всемирной организацией здравоохранения неинфекционными эпидемиями нашего времени в связи с их широкой распространенностью среди населения, высоким риском развития сердечно - сосудистых заболеваний, ранней инвалидизацией больных и преждевременной смертностью [63].

По данным ВОЗ около 30% жителей планеты страдают избыточным весом, из них 16,8% - женщин и 14,9 % мужчин. Численность людей страдающих ожирением прогрессивно увеличивается каждые 10 лет на 10% [69].

Проведенные ранее исследования показывают, что АО сопровождается дислипидемией, т.е. отмечается усиление синтеза ТГ и ЛПОНП, ЛПНП и уменьшение синтеза ЛПВП. При этом типе ожирения адипозиты висцеральной жировой ткани активно секретируют свободные жирные кислоты и ряд гормонально активных веществ: лептин, свободные жирные кислоты, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), инсулиноподобный фактор роста, ингибитор активатора плазминогена (ИАП-1), ангиотензиноген, интерлейкины, простагландины и эстрогены. ТГ в больших количествах накапливаются в печени и мышечной ткани и формируют ИР и гиперинсулемию. Гиперинсулинемия снижает чувствительность тканевых инсулиновых рецепторов, вследствие чего способствуют прогрессированию висцерального ожирения [14,29].

У лиц с ожирением вероятность развития АГ на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой тела. На каждые лишние 4,5 кг САД повышается на 4,4мм.рт.ст. у мужчин и на 4,2мм.рт.ст. у женщин, как показало Фрамингемское исследование [37]. Ожирение I степени

увеличивает риск развития СД типа 2 в 3 раза, II степени - в 5 раз и III степени - в 10 раз [54]. Частота развития ИБС в 2 - 3 раза выше, а мозговых инсультов в 7 раз чаще наблюдается у больных ожирением по сравнению с популяцией [60].

Особую опасность представляет собой центральный тип ожирения с преимущественным отложением жира в абдоминальной области. Частое сочетание висцерального ожирения, нарушений углеводного, липидного обмена и артериальной гипертонии и наличие тесной патогенетической связи между ними послужило основанием для выделения их в самостоятельный синдром - метаболический синдром.

Установлено, что у лиц с ожирением вероятность развития АГ на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой тела [3,46]. Каждые лишние 4,5 кг приводят к повышению систолического артериального давления на 4,4 мм рт. ст. у мужчин и на 4,2 мм рт. ст. у женщин [23,37]. Сердечно-сосудистая заболеваемость возрастает с увеличением массы тела как у мужчин, так и у женщин. Эта тенденция была выявлена в отношении частоты ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, внезапной смерти и мозгового инсульта [23,24].

Артериальная гипертония сохраняет свое лидирующее место в качестве одной из главных причин смертности и инвалидизации населения, что связано как с широкой распространенностью заболевания и высокой частотой его осложнений, так и с недостаточной эффективностью лечения (The Seventh Report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, 2003, Российские рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии, второй пересмотр, 2004) [64]. Ситуация осложняется тем, что АГ часто ассоциирована с ожирением и сахарным диабетом типа 2, при этом прогноз значительно ухудшается.

В настоящее время у лиц молодого возраста достаточно часто встречаются метаболические нарушения и повышенное артериальное

давление [29]. По данным российских исследований, артериальная гипертония молодых наиболее распространена среди мужчин и колеблется от 6,7 до 21,2% в различных регионах, увеличиваясь с возрастом [2,46]. Избыточную массу тела имеют 13,5–20% молодых пациентов, каждый 6-й молодой мужчина – повышенный уровень холестерина, а каждый пятый – пониженный уровень ХС липопротеидов высокой плотности [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 30% молодых пациентов с повышенным АД имеют избыточную массу тела, что значительно увеличивает риск развития и осложнений ССЗ [42]. Метаболические нарушения значительно ухудшают прогноз у больных АГ: атрибутивный риск смертности увеличивается при гиперхолестеринемии на 30%, при гипертриглицеридемии – на 27%, при ожирении – на 23% [52]. Поэтому раннее выявление и эффективная коррекция повышенного АД и метаболических нарушений обеспечивают своевременное проведение профилактических и лечебных мероприятий, улучшая прогноз жизни пациентов [16,19]. Согласно «Национальным рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению АГ 2008г.» [39] немедикаментозные методы обязательный компонент лечебных и профилактических программ при АГ и метаболических нарушениях, при этом, по данным ряда авторов, наиболее эффективны дозированные физические тренировки [14,15].

Целью исследования стала оценка влияния длительных, контролируемых систематических физических тренировок умеренной интенсивности на уровень АД и метаболические нарушения (дислипидемию, глюкозоинсулиновый обмен) у молодых мужчин с АГ I стадии.

Нарушения и заболевания, объединенные рамками синдрома, будучи самостоятельными факторами риска формирования и прогрессирования атеросклеротических изменений, сочетаясь, в значительной мере ускоряют развитие сердечно-сосудистой патологии, которая, по оценкам ВОЗ, занимает первое место среди причин смертности в индустриально развитых странах. Эпидемиологические исследования выявили, что смертность от сердечно

сосудистых заболеваний у пациентов с метаболическим синдромом в 2—3 раза выше, чем без такового. Распространенность синдрома довольно высока и колеблется от 14% до 24%, синдром чаще встречается у мужчин, чем у женщин, и частота его развития увеличивается с возрастом. Эта проблема приобретает большую актуальность, если учесть возрастание смертности среди мужчин трудоспособного возраста, наблюдаемое в России в последние десятилетия [16].

Результаты лечения таких хронических заболеваний, как ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, зачастую неудовлетворительны, несмотря на правильно установленный диагноз и адекватно подобранную терапию. Появление большого количества новых лекарственных препаратов не решает полностью задачу по предупреждению развития заболеваний, составляющих метаболический синдром, профилактике осложнений и снижению смертности. Причиной этому является довольно частое развитие побочных эффектов фармакологических средств [17,23].

Немаловажным является то, что для лечения метаболического синдрома не существует этиотропной терапии. Для достижения компенсации проявлений каждого заболевания, входящего в состав синдрома, зачастую требуется назначение нескольких препаратов, что приводит к увеличению числа случаев возникновения неблагоприятных лекарственных взаимодействий [18].

Артериальная гипертензия, абдоминально-висцеральное ожирение, нарушенная толерантность к глюкозе или СД типа 2 и часто сопутствующая им дислипидемия ассоциированы в рамках метаболического синдрома - симптомокомплекса, патогенетическую основу которого составляет инсулинорезистентность. Наличие МС повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 3 раза и увеличение смертности от них в 1,8 раз [29,37].

Выделение МС имеет большое практическое значение, поскольку это состояние является корригируемым. При соответствующем лечении можно

добиться устранения или, по крайней мере, уменьшения выраженности его клинических проявлений и таким образом снизить риск повышенной сердечно-сосудистой смертности [23,44].

В эпидемиологических исследованиях установлено повышение риска развития при ожирении СД типа 2 в 5-10 раз, АГ и ИБС - в 3 раза и в -2 раза чаще выявляется дислипидемия [37]. Однако у больных с абдоминальным ожирением роль снижения массы тела как таковой в коррекции АГ и сопутствующих факторов риска при МС до настоящего времени изучена недостаточно. Существует мнение, что для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и СД типа 2 достаточно умеренного снижения массы тела, но при этом подчеркивается, что добиться стабильного снижения веса удается очень редко. Большинство исследователей приходят к заключению о необходимости разработки новых коммуникативных методов общения пациентов и врачей для лечения ожирения и последующего поддержания стабильности веса. Артериальную гипертонию, являющуюся частью метаболического синдрома, в настоящее время рассматривают как особую форму, при лечении которой используют, наряду с гипотензивными препаратами, бальнеотерапию и другие физические факторы, улучшающие метаболические процессы [49,71,72].

Считают, что определяющую роль в патогенезе метаболических нарушений играет изменение инсулинстимулированного усвоения глюкозы клетками периферических тканей, т. е. инсулинорезистентность [62].

Однако, с одной стороны, не у всех больных АГ и ожирением выявляют инсулинорезистентность, с другой стороны, показано, что инсулинорезистентность может являться одной из составляющих метаболического синдрома [49,53]. При сочетании артериальной гипертонии с СД типа 2 или НТГ, дислипидемией, гиперурикемией частота выявления инсулинорезистентности составляет 95% [47]. Распространенность метаболического синдрома в общей популяции довольно высока и колеблется от 14 до 24 % [63].

Результаты эпидемиологических исследований позволяют сделать вывод о том, что МС следует рассматривать, с одной стороны, как целостное нарушение обмена веществ, а с другой - как важнейший фактор, способствующий развитию заболеваний, связанных с атеросклерозом.

МС повышает ОР развития ИМ на 26%, МИ на 69%, риск микрососудистых осложнений возрастает на 12% [63]. Выявляемость МС среди взрослого населения Западной Европы зависит от используемых критериев, так по данным NCEP ATP III [53], он встречается у 22,4% жителей земного шара, по критериям Европейской группы по исследованию ИР (EGIR) [71] - у 15%, по критериям ВОЗ - у 25%. По данным NHANES III, он имеется у 44% лиц старше 50 лет, у 10% женщин и 15%> мужчин с нормальной толерантностью к глюкозе [57,65].

По данным ВОЗ, около 30% жителей планеты страдают избыточной I массой тела. Из них 16,8% составляют женщины и 14,9% мужчины; Численность людей, страдающих ожирением, прогрессивно увеличивается каждые 10 лет на 10% [56]. Как показало Фремингемское исследование па-каждые лишние 4,5 кг САД повышается на 4,4 мм рт.ст. у мужчин и на 4,2 мм рт.ст. у женщин [55]. Риск ССЗ возрастает с увеличением массы тела, как у мужчин, так и у женщин. Эта тенденция выявлена в отношении частоты ИБС, ИМ, внезапной смерти и МИ. Причем риск сердечно-сосудистых осложнений начинает повышаться уже при массе тела на уровне верхней границы нормы и прогрессивно возрастает по мере ее увеличения. Степень увеличения массы тела после 25 лет прямо коррелирует сССР. Ожирение I степени увеличивает риск развития СД 2 типа в 3 раза, II степени — в 5 раз и III степени - в 10 раз [42].

Наличие МС значительно повышает риск развития ИБС. Анализ плацебо групп в исследованиях 4S [54] и AFCAPS/TexCAPS [74] показал, что риск коронарных осложнений у пациентов с МС (без СД 2 типа) был в 1,5 раза выше, чем при его отсутствии. По данным исследования АБИС, отмечается прогрессивное возрастание риска ИБС при увеличении

количества компонентов МС, причем у женщин он оказывается выше, чем у мужчин [23]. Таким образом, пациенты с МС имеют высокий риск СД, ССЗ, МИ, общей и сердечно-сосудистой смертности.

В течение ряда лет лечение МС сводилось, в основном, к коррекции цифр АД и диетическим рекомендациям. Однако результаты ряда исследований указывали на то, что у данной группы пациентов нормализация уровня АД почему то не приводила к снижению уровня смертности от сердечно-сосудистых осложнений [36]. Более того, у больных ИНСД, который может являться одним из компонентов МС, основную угрозу для жизни представляют именно сердечно-сосудистые заболевания - инфаркт миокарда и инсульт [43,44]. Это позволило экспертной комиссии Национальной образовательной программы США по холестерину (NCbP) приравнять ИНСД (а, следовательно, и МС) у пожилых больных по степени риска сердечно-сосудистой смертности к ишемической болезни сердца [44].

Данные Парижского проспективного исследования свидетельствуют о том, что в число параметров, прогнозирующих развитие инфаркта миокарда и фатальных осложнений ИБС в ближайшие пять лет, входит уровень инсулина натощак.

У больных МС дополнительным фактором риска ИБС как в отношении заболеваемости, так и в отношении смертности, является, помимо ИНСД, избыточная масса тела или ожирение [37]. При этом хорошо известна следующая закономерность: при снижении веса на 5-10% удается достичь значимого снижения АД, гипергликемии и гиперлипидемии.

Клиническая значимость нарушений, имеющих в рамках МС, заключается в том, что их сочетание ускоряет развитие и прогрессирование атеросклеротических сосудистых заболеваний, занимающих первое место среди причин смертности населения индустриально развитых стран [41]. Известно, что среди больных МС смертность от ИБС в 2-3 раза выше, чем в общей популяции [16]. В этой связи ранняя диагностика МС может привести

к профилактике или отсрочке манифестации ИНСД и атеросклеротических сосудистых заболеваний.

Нарушения, развивающиеся в рамках МС, длительное время протекают бессимптомно, часто формируются уже в подростковом возрасте, то есть задолго до клинической манифестации ИНСД, АГ и атеросклеротического поражения сосудов. Фенотипические проявления МС, по-видимому, зависят от взаимодействия генетических и экзогенных факторов.

Несмотря на накопленный научный и практический опыт лечения больных МС остается нерешенным вопрос, в какой момент целесообразно начинать проводить коррекцию периферической инсулинорезистентности, какие показатели можно использовать для ее раннего выявления и, наконец, как различные виды терапии могут влиять на степень риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных МС. Необходима дальнейшая разработка стандартов комплексной терапии МС с позиций не только антигипертензивной терапии, но и коррекции обменных нарушений в целом у данной группы пациентов [28].

Выделение метаболического синдрома имеет большое клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым, т.е. при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений, с другой - оно предшествует возникновению таких болезней, как сахарный диабет типа 2, артериальная гипертония, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца, являющихся в настоящее время основными причинами инвалидизации и смертности [3,30].

Сахарный диабет типа 2 по расчётам специалистов к 2025 году будет насчитываться у более 300 миллионов человек (около 5% населения земного шара). Существенной проблемой остаётся высокая частота сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов на фоне артериальной гипертонии. СД типа 2 и артериальная гипертония - две

взаимосвязанные патологии, обладающие мощным взаимоусиливающим повреждающим действием [8,45].

До настоящего времени нет единого мнения о первопричине метаболических нарушений в патогенезе метаболического синдрома. Несмотря на это, взаимосвязь между артериальной гипертонией, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией при метаболическом синдроме до сих пор продолжает активно обсуждаться [23,24].

Эффективность мер, направленных на предупреждение или замедление прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы, напрямую зависит от целенаправленного воздействия на факторы прогрессирования артериальной гипертонии и сердечной недостаточности, которые согласно фундаментальным исследованиям клинических патофизиологов связаны с активацией системной и /или локально-почечной, ренин -ангиотензин-альдостероновой системой и повышенной продукцией вазоконстрикторного гормона ангиотензина II. На современном этапе фармакологическую блокаду АТ II можно достичь путем использования ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, эффективность которых в замедлении темпов прогрессирования хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы в настоящее время неоднократно доказана в крупнейших многоцентровых рандоми-зированных исследованиях {ФАСОН, ФАГОТ, EUROPA и т.д.) [3,19,30].

Медико-социальная значимость метаболического синдрома обусловлена с одной стороны его высокой распространенностью в общей популяции. С другой стороны, МС играет существенную роль в ускорении развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, и сахарным диабетом 2 типа, а также повышает риск коронарных осложнений и смерти [29,32].

Проблема комплексной терапии СД и МС актуальна, так как практически на всех стадиях болезни для достижения компенсации углеводного обмена трудно обойтись монотерапией. Так, для лечения

поздних сосудистых осложнений требуется дополнительная медикаментозная коррекция и в результате пациенты одновременно получают более 5 лекарственных препаратов. Поэтому сложно учесть результаты взаимодействия одновременно назначенных препаратов, избежать нежелательных лекарственных реакций и контролировать эффективность такой многокомпонентной терапии. Одной из важнейших задач клинической фармакологии является оптимизация фармакотерапии больных с нарушением углеводного обмена. Для повышения эффективности терапии, разрабатываются комбинированные препараты и расширяются показания к медикаментозной терапии.

Вывод к главе I.

Таким образом, результаты отечественных и зарубежных исследований свидетельствуют о том, что ХСН остается одним из самых распространенных и прогностически неблагоприятных осложнений заболеваний ССС. Несмотря на достижения в медицине, частота госпитализаций и летальность больных ХСН остаются высокими.

Выделение метаболического синдрома в развитии и прогрессировании ХСН имеет большое клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым, т.е. при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений, с другой - оно предшествует возникновению таких болезней, как сахарный диабет типа 2, артериальная гипертензия, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца, являющихся в настоящее время основными причинами инвалидизации и смертности.

Эффективность мер, направленных на предупреждение или замедление прогрессирования ССЗ, напрямую зависит от целенаправленного воздействия на факторы прогрессирования СН, которые согласно фундаментальным исследованиям клинических патофизиологов связаны с активацией системной и /или локально-почечной РААС и повышенной продукцией вазоконстрикторного гормона ангиотензина II.

Учитывая характер патологического процесса, закономерен существенный интерес к изменениям метаболизма и функционального состояния ССС организма под влиянием патогенетической терапии АПФ ингибитора эналаприлом и блокатором АРА II вальсартаном. Все вышесказанное диктует необходимость более детального изучения механизмов действия вальсартана в лечении ХСН у больных с метаболическими нарушениями, для предупреждения развития или торможения СН.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных больных

Для реализации поставленных задач было обследовано 50 больных мужского пола с постинфарктным кардиосклерозом с давностью перенесенного инфаркта миокарда от 6 мес. до 10 лет, с хронической сердечной недостаточностью II-III функциональным классом по NYHA, в возрасте 45-65 лет. Обследование больных проводили на основе договора в Областного кардиологического диспансера г. Бухары. Верификация диагноза ХСН проводилась на основе Нью-йоркской классификации кардиологов. [6,22]. Все обследованные больные были рандомизированы на основе общепринятых критериев на 2 группы: I группу больных составили 25 больных с ХСН ФК II-III с наличием менее 3-х компонентов МС и II группу 25 больных с ХСН ФК II-III с наличием более 3-х компонентов МС (таб.№ 2.1.1).

Таблица 2.1.1.

Обследованные больные с ХСН II-III ФК (n=50)

| I группа (n=25) менее 3-х компонентов МС | | II группа (n=25) более 3-х компонентов МС | |
|---|----------------------------------|--|----------------------------------|
| 1 подгруппа ХСН ФК II | 2 подгруппа ХСН ФК III | 3 подгруппа ХСН ФК II | 4 подгруппа ХСН ФК III |
| 12 (24%) | 13 (26%) | 12 (24%) | 13 (26%) |

Средний возраст больных в I группе составил $46,9 \pm 5,35$ лет и $52,47 \pm 6,03$ года у больных II группы. Длительность заболевания у больных I группы составило $4,05 \pm 2,15$ лет и у больных II группы $6,71 \pm 4,6$ лет. Давность перенесенного ИМ составило в I группе $2,9 \pm 1,72$ лет и $3,47 \pm 3,03$ года у больных II группы (табл. 2.1.2).

Таблица 2.1.2.

Клиническая характеристика больных

| № | Признаки | | I группа | II группа |
|---|---|-------|------------|------------|
| | | | | |
| 1 | Количество больных | n | 25 | 25 |
| 2 | Средний возраст | лет | 46,9±5,35 | 52,47±6,03 |
| 3 | Длительность заболевания | год | 4,05±2,15 | 6,71±4,6 |
| 4 | Количество больных с СД 2-го типа | n | 7 | 9 |
| | | % | 29,1% | 37,5% |
| 5 | Давность ПИКС | год | 2,9±1,72 | 3,47±3,03 |
| 6 | Тип ИМ | QОИМ | 13 (56,3%) | 14 (58,3%) |
| | | NQОИМ | 11 (43,7%) | 10 (41,7%) |
| 7 | Артериальная Гипертония | n | 17 | 18 |
| | | % | 70,8% | 75% |
| 8 | Ожирение (индекс массы тела > 29 кг/м ²) | n | 12 | 11 |
| | | % | 25,0% | 22,9% |
| 9 | Гиперхолестеринемия | n | 12 | 17 |
| | | % | 25% | 70,8% |

В ходе исследования двое больных были исключены, один больной умер, второй отказался от приема препаратов. В ходе проведения научного исследования 48 больных с ХСН ФК II-III были обследованы современными, высокоинформативными методами исследования. Диагноз больных устанавливался по данным клинических и лабораторно-инструментальных исследований.

При выявлении МС использованы критерии диагностики МС Международной Федерации Диабета (IDF, 2009). В качестве основных компонентов МС будут рассматриваться: абдоминальное ожирение (>94 см для мужчин); уровень ТГ (>1,7 ммоль/л); уровень ХСЛВП (<1,03 для

мужчин); уровень АД (САД >130 мм.рт.ст; ДАД >85 мм.рт.ст), уровень глюкозы натощак (>5,6 ммоль/л) или наличие сахарного диабета 2го типа [23,29].

В ходе проведения исследования были изучена эффективность лечения больных с ХСН и МС, где на фоне проводимой стандартной терапии (антиагреганты, β-адреноблокаторы, диуретики, спиронолактон, статины, нитраты) в I группе (n=23) дополнительно назначали препарат группы иАПФ – эналаприл (Энап, KRKA,Славения) во II группе (n=25) – препарат группы АРА – вальсартан (Вальсакор, KRKA,Славения). Титрование дозы эналаприла проводили с 2,5 до 10 мг/сут, средне-суточная доза для которого при ФК II составляла 5,5±2,3 мг/сут и при ФК III 7,4±1,3 мг/сут. Для вальсартана титруемая доза составила с 40 мг/сут до 160 мг/сут целевой дозы, средне-суточная доза для которого при ФК II составляла 125,5±25,3 мг/сут и при ФК III 147,4±15,3 мг/сут (таб. № 2.1.3).

Таблица 2.1.3.

Обследованные больные с ХСН II-III ФК

| I группа (n=23) (+эналаприл) | | | | II группа (n=25) (+ вальсартан) | | | |
|--|------------------------|--|------------------------|--|------------------------|--|------------------------|
| 1 подгруппа (O) менее 3-х компонентов МС | | 2 подгруппа (M) более 3-х компонентов МС | | 3 подгруппа (O) менее 3-х компонентов МС | | 4 подгруппа (M) более 3-х компонентов МС | |
| ХСН ФК II (n=5) | ХСН ФК III (n=6) | ХСН ФК II (n=6) | ХСН ФК III (n=6) | ХСН ФК II (n=5) | ХСН ФК III (n=7) | ХСН ФК II (n=6) | ХСН ФК III (n=7) |
| | | | | | | | |

При оценке эффективности лечения эналаприлом и вальсартаном исследуемые группы были подразделены на следующие группы: I группа (n=23) – (+ эналаприл) и II группа (n=25) –(+ вальсартан). В зависимости наличия компонентов метаболического синдрома (МС) обе группы исследования были разделены на 2 подгруппы: подгруппы O (1-я и 3-я

подгруппа) - пациенты с ХСН II-III ФК, а также с наличием менее 3-х компонентов МС; подгруппы М (2-я и 4-я подгруппа) - пациенты с ХСН II-III ФК и наличием более 3-х компонентов МС (рис. 2.1.1.).

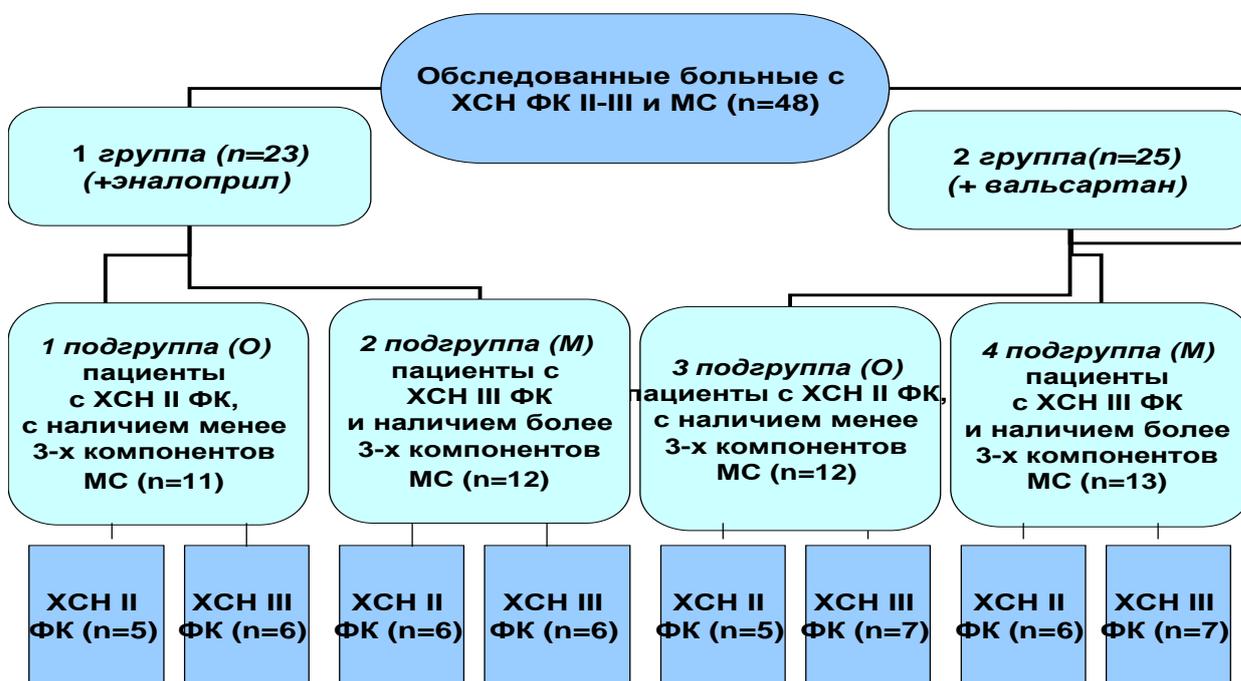


Рис. 2.1.1. Распределение обследованных больных в динамике лечения эналаприлом и вальсартаном.

В обследование не включали больных со средней и тяжелой степенью сахарного диабета, с обструктивными заболеваниями легких, с выраженными явлениями дыхательной недостаточности, с печеночной и почечной недостаточностью, с перенесенным ОНМК, с нарушениями ритма сердца высокой градации, а также больных с тяжелой степенью АГ и тяжелой степенью сердечной недостаточностью.

Обследованные больные находились на стационарном лечении в отделении областного кардиологического диспансера г.Бухары. Всем обследованным больным проводились общеклинические и лабораторно-инструментальные методы исследования.

Среди обследованных у 17 (35,4%) больных I группы и у 18 (37,5%) больных II группы была отмечена артериальная гипертензия I и II степени, которая диагностировалась на основе клинических исследований.

У 12 (25%) обследованных больных I группы и у 11 (22,9%) больных II группы было отмечено ожирение I и II степени, которое также диагностировалось на основе клинических исследований (таб. 2.1.2).

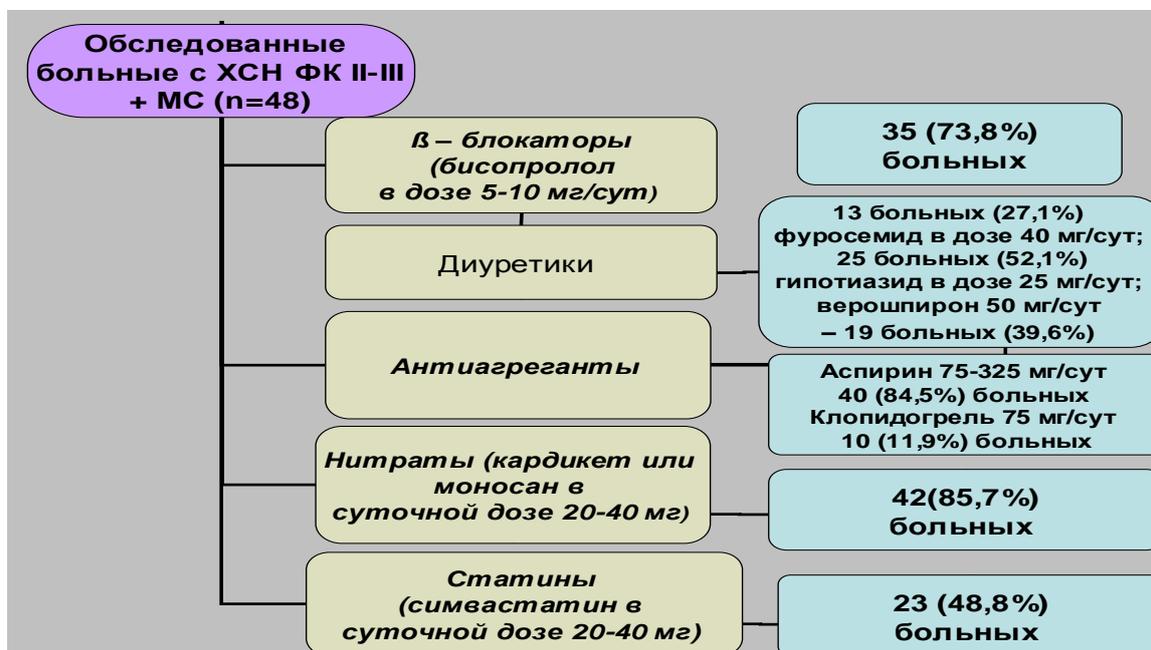


Рис. 2.1.2. Протокол использования базисной терапии у обследованных больных.

В качестве базисной терапии обследованные больные принимали:

- β-адреноблокаторы (бисопролол в дозе 5-10 мг/сут) – 35 больных (72,9%);
- диуретики – 13 больных (27,1%) фуросемид в дозе 40 мг/сут; 25 больных (52,1%) гипотиазид в дозе 25 мг/сут; верошпирон 50 мг/сут – 19 больных (39,6%);
- антиагреганты - 40 больных (83,3%) аспирин 75-325 мг/сут и 13 больных (27,1%) клопидогрель 75 мг/сут;
- пролонгированные нитраты (кардикет или моносан в дозе 20-40 мг/сут) - 42 больных 87,5%;
- статины (симвастатин в дозе 20-40 мг/сут) – 23 больных (47,9%) (рис. 2.1.3).

2.2. Методы исследования

Изучение характера клинических проявлений ХСН и липидного профиля у больных с метаболическим синдромом состоит из ТШХ, определения КЖ, определение липидного спектра крови, ЭКГ, сахар в крови, определение ИМТ, ОБ/ОТ.

Тест шестиминутной ходьбы (ТШХ) - определение расстояния, которое пациент после предварительного ознакомления с условиями теста может пройти за 6 минут. Это наиболее простой и распространенный способ оценки физической работоспособности больных ХСН. Обследование проводят обычно в больничном коридоре длиной не менее 30–50 м. После измерения исходных АД, ЧСС и регистрации ЭКГ больному предлагают в течение 6 мин ходить по коридору и затем измеряют (в метрах) пройденную дистанцию. Темп ходьбы пациенты выбирают самостоятельно с таким расчетом, чтобы после окончания теста они не могли бы продолжать ходьбу без появления одышки, мышечной утомляемости или тяжести в ногах. Если во время отведенных на исследование 6 мин больной пойдет слишком быстро, и появятся перечисленные выше симптомы, он должен снизить темп ходьбы или даже остановиться, причем эта задержка должна включаться в общую продолжительность теста - 6 мин.

Таблица 2.2.1

Тест шестиминутной ходьбы

| Функциональный класс (ФК) | 6-минутная дистанция, м |
|---------------------------|-------------------------|
| 0 | >550 |
| I | 426-549 |
| II | 301-425 |
| III | 151-300 |
| IV | >150 |

Методы оценки качества жизни. Оценка качества жизни (КЖ) осуществлялась с помощью Миннесотского опросника, предложенного в 1985 г. T.Rector, J.Cohn. Симптомы оценивали по 4-балльной шкале, где 0 баллов – отсутствие признака, 4-максимальное его проявление.

Таблица 2.2.2

Миннесотский опросник

| Показатели | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Наличие отеков голеней и стоп | | | | | | |
| Необходим ли отдых днем | | | | | | |
| Трудно ли подниматься по лестнице | | | | | | |
| Трудно ли работать дома | | | | | | |
| Трудно ли выходить из дома | | | | | | |
| Имеется ли нарушение сна | | | | | | |
| Трудно ли обращаться с друзьями или членами семьи | | | | | | |
| Трудно ли зарабатывать на жизнь | | | | | | |
| Трудно ли заниматься любимым делом или спортом | | | | | | |
| Есть ли проблемы в сексуальной жизни | | | | | | |
| Ограничения в диете | | | | | | |
| Есть ли чувство нехватки воздуха | | | | | | |
| Есть ли необходимость в госпитализации | | | | | | |
| Чувство вялости, слабости | | | | | | |
| Есть ли необходимость оплаты медицинской помощи | | | | | | |
| Чувство обузы | | | | | | |
| Ощущение потери самоконтроля | | | | | | |
| Чувство беспокойства | | | | | | |
| Трудно сосредоточиться и запоминать | | | | | | |
| Наличие депрессии | | | | | | |
| Нежелательное действие препарата | | | | | | |

**Опросник выраженности симптомов сердечной недостаточности
в баллах**

| Жалобы в настоящее время | Нет или бывают только при быстрой ходьбе | При ходьбе обычным шагом | При любом движении | При всем перечисленном и в покое |
|---|---|--|---|---|
| Одышка | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Сердцебиение и/или перебои | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Боли в области сердца | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Кровохарканье | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Отеки на ногах | Нет или небольшие отеки на ступнях | На голених | До бедер | Выше бедер и/или на теле |
| Мерцательная аритмия | Нет | Непостоянная преходящая | Постоянная, требует приема дигоксина | Постоянная требует приема 2 и более препарата |
| Беспокоят ли боли в правом подреберье | Нет или при др. высокой нагрузке | При обычной быстрой ходьбе, нагрузке | При незначительной нагрузке, при легкой физ. работе | При всем указанном и в покое постоянно |
| Беспокоит ли в настоящее время слабость | Нет или возникает только при или после большой нагрузки | Возникает при или после обычной нагрузки | Не позволяет вы полнить легкую работу по дому | Выраженная, в состоянии покоя |

Опросник DASI

| Активность | Балл |
|--|------|
| 1. Можете ли Вы полностью обслуживать себя, т.е. самостоятельно питаться, одеваться, принимать ванну или душ, пользоваться туалетом. | 2,75 |
| 2. Можете ли Вы свободно перемещаться внутри своего жилого помещения? | 1,75 |
| 3. Можете ли Вы пройти без остановки квартал или два по ровной местности? | 2,75 |
| 4. Можете ли Вы подниматься по лестнице без посторонней помощи или идти в гору? | 5,50 |
| 5. Можете ли Вы пробежать короткое расстояние? | 8,00 |
| 6. Можете ли Вы делать простейшую работу по дому: вытирать пыль и мыть посуду? | 2,70 |
| 7. Можете ли Вы пользоваться пылесосом, подметать пол или ходить в магазин за покупками? | 3,50 |
| 8. Можете ли Вы выполнять тяжелую работу по дому: мыть пол с помощью швабры, поднимать и передвигать тяжелую мебель? | 8,00 |
| 9. Можете ли Вы выполнять работу на дачном участке, такую как сгребать листья, работать с бензокосилкой? | 4,50 |
| 10. Живете ли Вы половой жизнью? | 5,25 |
| 11. Участвуете ли Вы в легких спортивных играх, находясь на отдыхе (теннис, футбол, волейбол, танцы)? | 6,00 |
| 12. Участвуете ли Вы в спортивных мероприятиях, требующих значительных усилий (плавание, баскетбол, лыжи)? | 7,50 |

Функциональные возможности больного оценивали по опроснику DASI (The Duke Activity Status Index, 1989). Опросник DASI составлен с учетом сопоставления показателей максимального или порогового поглощения кислорода у больных стенокардией и ХСН во время велоэргометрии и показателей переносимости различных видов бытовых нагрузок. При этом были определены энергетические затраты каждого вида повседневной деятельности и отобраны те из них которые лучше всего соответствовали энергетическим затратам, определенным в ходе исследования и выражались в баллах.

Эхографическое исследование выполняли до начала лечения и через 3 месяца на аппарате Aloka SSD350(китай) Изучение характера ремоделирования сердца и диастолическую функцию у больных ХСН ФК II-III проводили с помощью трансторакальным методом эхокардиографии, в положении лежа и на левом боку в М- и В- режимах в соответствии рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии (ASE).

Таблица 2.2.5.

Методы исследование больных с ХСН и МС

| № | Перечень проведенных обследований | До лечения | После лечения |
|---|--|------------|---------------|
| 1 | Общий осмотр | + | + |
| 2 | Лабораторные исследования (ОАК, ОАМ, биохимия крови) | + | + |
| 3 | Липидный спектр крови | + | + |
| 4 | Сахар крови | + | + |
| 5 | ЭКГ | + | + |
| 6 | ЭхоКГ | + | + |
| 7 | Опросник КЖ | + | + |
| 8 | ТШХ | + | + |

Оценивали конечно-диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ (КДР и КСР), толщину задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки (ТЗСЛЖ и ТМЖП), размер левого предсердия (ЛП), продольный размер ЛЖ. Из гемодинамических параметров будут

оцениваться конечно-диастолический и конечно-систолический объемы (КСО и КДО), фракция выброса (ФВ), ударный объем (УО) [8,44].

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили на персональном компьютере типа IBM PC/AT с использованием пакета стандартной электронной программы “biostatic for windows, версия 4,03”. Параметры описывались в виде $M \pm \delta$. При распределении значений групповые сравнения количественных переменных проводили с использованием вариационного статистического критерия Стьюдента (t). При анализе данных применяли парный критерий Стьюдента. Статистическая достоверность считалось доказанной при $p < 0,05$.

Вывод к главе II

Таким образом, для выполнения поставленных целей и задач исследования, проводилось обследование 48 больных мужского пола с постинфарктным кардиосклерозом с давностью перенесенного инфаркта миокарда от 6 мес. до 10 лет, с хронической сердечной недостаточностью II-III функциональным классом по NYHA, в возрасте 40-60 лет. Верификация диагноза ХСН проводилась на основе Нью-йоркской классификации кардиологов. Все обследованные больные были рандомизированы на 2 группы: I группу больных составили 23 больных с ХСН ФК II-III с наличием менее 3-х компонентов МС и II группу 25 больных с ХСН ФК II-III с наличием более 3-х компонентов МС.

При выявлении МС использованы критерии диагностики МС Международной Федерации Диабета (IDF, 2009). В качестве основных компонентов МС будут рассматриваться: абдоминальное ожирение; уровень ТГ; уровень ХСЛВП; уровень АД, уровень глюкозы натощак или наличие сахарного диабета 2го типа.

В ходе проведения исследования были изучена эффективность лечения больных с ХСН и МС, где на фоне проводимой стандартной терапии в I группе (n=23) дополнительно назначали препарат группы иАПФ – эналаприл (Энап, KRKA,Славения), во II группе (n=25) – препарат группы АРА – вальсартан (Вальсакор, KRKA,Славения).

При оценке эффективности лечения эналаприлом и вальсартаном исследуемые группы были подразделены на следующие группы: I группа (n=23) – (+ эналаприл) и II группа (n=25) –(+ вальсартан). В зависимости наличия компонентов метаболического синдрома (МС) обе группы исследования были разделены на 2 подгруппы: подгруппы О (1-я и 3-я подгруппа) - пациенты с ХСН II-III ФК, а также с наличием менее 3-х компонентов МС; подгруппы М (2-я и 4-я подгруппа) - пациенты с ХСН II-III ФК и наличием более 3-х компонентов МС. Проводили следующие методы исследования:

- Изучение характера клинических проявлений ХСН и липидного профиля у больных с метаболическим синдромом.
- Тест шести минутной ходьбы
- Оценку качества жизни больных проводили с помощью Миннесотского опросника, функциональные возможности больного по опроснику DASI и оценку выраженности симптомов сердечной недостаточности.
- Изучение характера ремоделирования сердца и диастолическую функцию у больных ХСН ФК II-III проводили с помощью трансторакальным методом Эхокардиографии, в положении лежа и на левом боку в М- и В- режимах в соответствии рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии (ASE).

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили с использованием электронной программы «biostatic for Windows, версия 4,03». Параметры описывались в виде $M \pm \delta$. При распределении значений проводили с использованием вариационного статистического критерия Стьюдента (t).

ГЛАВА III

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Изучение характера клинических проявлений и толерантности к физической нагрузке у больных ХСН с метаболическим синдромом.

Хроническая сердечная недостаточность в настоящее время является не только медицинской, но и социальной проблемой, что определяется снижением качества жизни и работоспособности больных. В развитии этих нарушений важное значение имеют и экстракардиальные факторы, важными из которых является метаболический синдром [5].

В настоящее время все более актуальной становится проблема качества жизни больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Большое внимание уделяется анализу КЖ при хронической сердечной недостаточности - частому исходу таких наиболее распространенных нозологических форм, как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, пороки сердца, кардиомиопатии [2,24]. Это и понятно, поскольку ХСН лидирует по заболеваемости и смертности в индустриально развитых странах, а в терминальной стадии ХСН смертность этих больных выше, чем при многих злокачественных заболеваниях [5,22].

Целью явилось: изучение показателей качества жизни и ФР больных с хронической сердечной недостаточностью, в зависимости от наличия компонентов метаболического синдрома.

Обследовано 50 больных, в возрасте от 45 до 65 лет, с постинфарктным кардиосклерозом с давностью перенесенного инфаркта миокарда от 6 мес. до 10 лет, с хронической сердечной недостаточностью II-III ФК по NYHA. Все больные были разделены в зависимости от наличия компонентов метаболического синдрома на 2 группы: 1 группа - 25 больных с ХСН II-III ФК, с наличием менее 3-х компонентов МС; 2 группа - 25 больных с наличием более 3-х компонентов МС. При диагностике МС использованы критерии диагностики МС Международной Федерации

Диабета (IDF, 2009). В качестве основных компонентов МС рассматривались: абдоминальное ожирение (>94 см для мужчин); уровень ТГ (>1,7 ммоль/л); уровень ХСЛВП (<1,03 для мужчин); уровень АД (САД >130 мм.рт.ст; ДАД >85 мм.рт.ст), уровень глюкозы натощак (>5,6 ммоль/л) или наличие СД 2го типа.

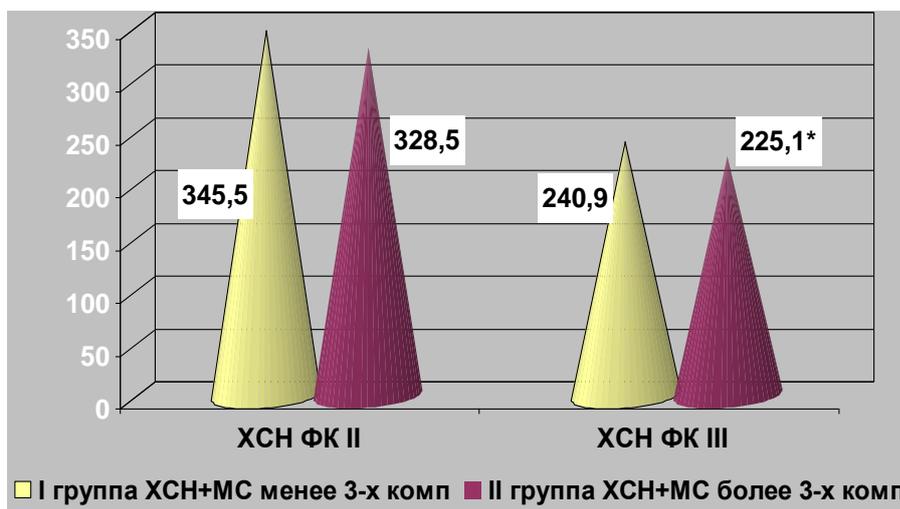
Исходные показатели ТШХ показали снижение толерантности к физической нагрузке у всех больных: в I и во II группах при ХСН ФК III она была ниже на 1,4 и 1,5 раза ниже чем при ХСН ФК II (диаг. 3.1.1).

По результатам исследования физической работоспособности больных с ХСН и МС показатели ТШХ в I группе больных с ХСН ФК II составили $345,5 \pm 15,9$ метров; во II группе – $328,5 \pm 11,1$ метров ($p < 0,05$) соответственно.

У больных с ХСН ФК III I группы исследования показатели ТШХ составили $249,9 \pm 17,4$ метров. Показатели ТШХ у больных II группы с ХСН ФК III составили $225,1 \pm 12,6$ ($p < 0,05$) метров.

Диаграмма. 3.1.1.

Показатели ТШХ больных с ХСН ФК II-III



Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с показателями I группы исследования.

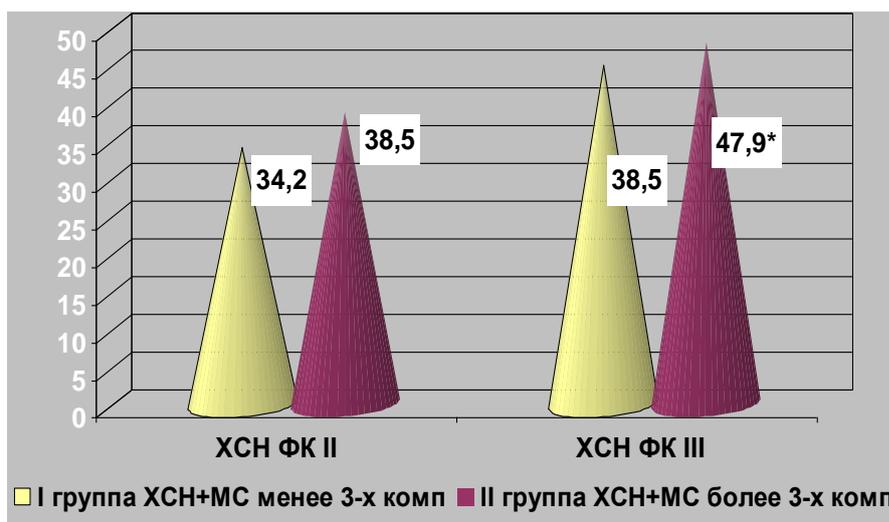
Как видно из представленных данных показатели ТШХ во II группе больных с ХСН и наличием более 3-х компонентов МС были достоверно ниже по сравнению с показателями ТШХ I группы с ХСН и наличием менее 3-х компонентов МС.

Анализ показателей опросников КЖ показал, что КЖ больных с ХСН и МС зависит от функционального класса ХСН: с его повышением увеличивался суммарный индекс КЖ, выраженность симптомов СН и снижалась функциональная активность больных.

Результаты анализа КЖ по Миннесотскому опроснику (сумма баллов) составили в I группе больных с ХСН ФК II- 34,2±2,3; ХСН ФК III – 45,1±0,9. Во II группе больных с ХСН сумма баллов составило при ФК II 38,5±1,6; при ХСН ФК III – 47,9±0,7 баллов, что было выше на 12,6% (p<0,05) и 7% (p<0,05) соответственно по сравнению с данными I группы (диаг. 3.1.2).

Диаграмма. 3.1.2.

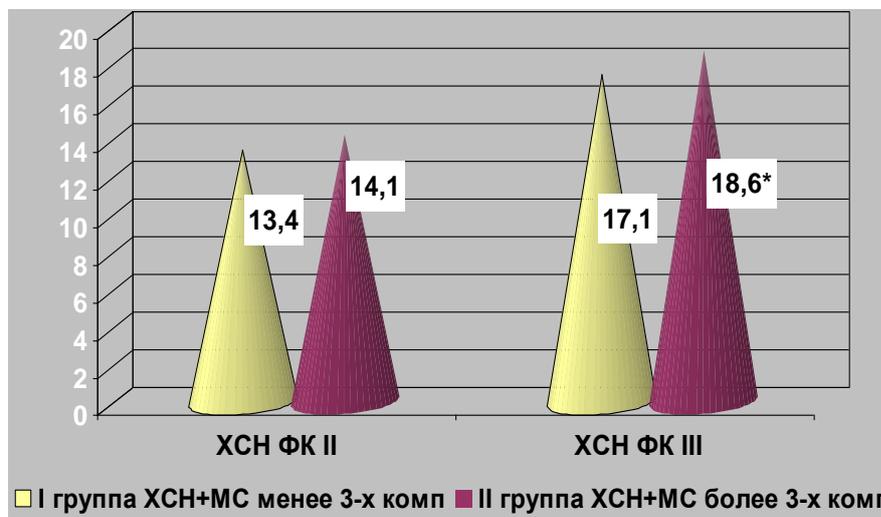
Показатели КЖ больных с ХСН ФК II-III по Миннесотскому опроснику



Примечание: * p<0,05 по сравнению с показателями I группы исследования.

Анализ показателей выраженности симптомов ХСН показал, что в I группе больных с ХСН ФК II сумма баллов составило 13,4±0,7; ХСН ФК III – 17,4±0,8. Во II группе больных сумма баллов выраженности симптомов ХСН составило при ФК II 14,1±1,3; с ХСН ФК III 18,6±0,9 баллов, что превышало данные I группы на 8% и 7% (p<0,05) соответственно (диаг. 3.1.3).

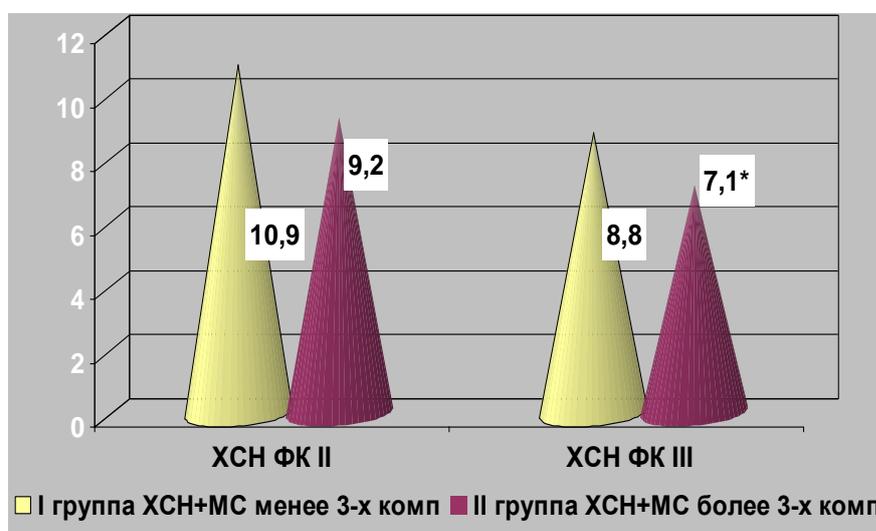
**Показатели выраженности симптомов
больных с ХСН ФК II-III**



Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с показателями I группы исследования.

Индекс активности больных составил: в I группе больных с ХСН ФК II – $10,9 \pm 1,4$; ХСН ФК III – $8,8 \pm 1,2$; во II группе больных с ХСН ФК II $9,2 \pm 1,3$; с ХСН ФК III $7,1 \pm 1,1$ баллов. Анализ результатов опросника DASI показал, что у больных с ХСН и наличием более 3-х компонентов МС индекс активности при ФК II на 18,5% и при ФК III на 24% ($p < 0,05$) ниже по сравнению с данными I группы (диаг. 3.1.4).

Показатели индекса активности больных с ХСН ФК II-III



Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с показателями I группы исследования.

Таким образом, МС отягощает течение ХСН, ухудшая КЖ и ФР больных. у больных свидетельством значимости МС в характере клинических проявлений ХСН является установленная зависимость выявленных нарушений от выраженности МС.

3.2. Изучение характера ремоделирования сердца, диастолическую его функцию у больных ХСН с МС.

В настоящее время ХСН является одной из тех областей современной кардиологии, которая обладает высоким уровнем доказательной медицины [22], на основании которой выработаны Европейские и Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН [57, 63]. Тем не менее, ХСН, являясь терминальной стадией сердечно-сосудистого континуума [14], характеризуется широкой распространённостью, неблагоприятным прогнозом и большими финансовыми затратами [12].

Прогноз больных с сердечной недостаточностью по-прежнему остаётся одним из самых плохих. По данным Фремингемского исследования ежегодная смертность среди больных с тяжёлыми стадиями ХСН колеблется в пределах 35-50% в год. В России она достигает 26-29%, т.е. за год от ХСН в России умирает от 880 до 986 тыс. человек [19]. Этот уровень превышает в 3-4 раза распространённости ХСН, полученные в крупных международных исследованиях [26].

Разработанные ВНОК и ОССН Российские рекомендации по диагностике и лечению ХСН (2006г.) предлагают использовать преимущественно клинические методы контроля эффективности лечения, которые являются малочувствительными и/или низкоспецифичными для ХСН [49] и не дают объективного контроля за течением ХСН в зависимости от её этиологии.

Комплексная эхокардиография является физиологичной, безопасной методикой, позволяющая объективно оценить эффективность медикаментозной терапии ХСН на всех этапах лечения. Тем не менее, до настоящего времени нет однозначного представления о различиях морфо-

функционального состояния миокарда и центральной гемодинамики у больных ХСН III-IV ФК (NYHA) различной этиологии.

В связи с этим большое значение приобретает изучение динамики ЭхоКГ показателей на различных этапах лечения, что позволит своевременно проводить коррекцию медикаментозной терапии. Дискуссионным остаётся и выбор наиболее информированных предикторов декомпенсации ХСН у тяжёлых больных различных этиологических групп. Поэтому представляется обоснованным и перспективным разработка ЭхоКГ критериев контроля морфо-функционального состояния сердца у этих больных.

Целью явилось: изучить особенности гемодинамических показателей у больных с хронической сердечной недостаточностью ФК II-III в зависимости от наличия компонентов метаболического синдрома.

Обследовано 48 больных, в возрасте от 45 до 65 лет, с постинфарктным кардиосклерозом с давностью перенесенного инфаркта миокарда от 6 мес. до 10 лет, с хронической сердечной недостаточностью II-III функциональным классом по NYHA. Все больные были разделены в зависимости от наличия компонентов метаболического синдрома на 2 группы: I группа - 25 больных с ХСН II-III ФК, с наличием менее 3-х компонентов МС; II группа - 25 больных с наличием более 3-х компонентов МС. При диагностике МС использованы критерии диагностики МС Международной Федерации Диабета (IDF, 2009). В качестве основных компонентов МС рассматривались: абдоминальное ожирение (>94 см для мужчин); уровень ТГ ($>1,7$ ммоль/л); уровень ХСЛВП ($<1,03$ для мужчин); уровень АД (САД >130 мм.рт.ст; ДАД >85 мм.рт.ст), уровень глюкозы натощак ($>5,6$ ммоль/л) или наличие СД 2го типа.

Изучение характера ремоделирования сердца и диастолическую функцию у больных ХСН ФК II-III проводили с помощью трансторакальным методом Эхокардиографии, в положении лежа и на левом боку в М- и В-режимах в соответствии рекомендациями Американской ассоциации

эхокардиографии (АСЕ). Оценивали конечно-диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ (КДР и КСР), толщину задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки (ТЗСЛЖ и ТМЖП), размер левого предсердия (ЛП). Из гемодинамических параметров оценивались конечно-диастолический и конечно-систолический объемы (КСО и КДО), фракция выброса (ФВ), ударный объем (УО).

Таблица 3.2.1

Исходные показатели ЭхоКГ у пациентов с ХСН и МС

| Показатели | I группа (n=25) | | II группа (n=25) | |
|------------|------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|
| | <i>ФК II</i> (n=12) | <i>ФК III</i> (n=13) | <i>ФК II</i> (n=12) | <i>ФК III</i> (n=13) |
| ЛП см | 36,6±0,1 | 38,5±0,1 | 37,7±0,1 | 38,9±0,1 |
| ММЛЖ г | 146,9±7,1 | 161,5±5,4 | 151,9±6,9* | 172,3±5,3° |
| ИМЛЖ | 75,8±2,2 | 81,8±2,3 | 79,2±2,4* | 86,7±3,5° |
| КДР см | 4,82±0,1 | 5,34±0,1 | 4,9±0,1 | 5,4±0,1 |
| КСР см | 2,63±0,1 | 3,31±0,1 | 2,88±0,1* | 3,82±0,1° |
| КДО мл | 140,4±3,1 | 151,3±3,2 | 148,6±2,9* | 157,1±3,5° |
| КСО мл | 43,9±2,7 | 45,4±2,2 | 44,6±3,4 | 47,4±2,1° |
| УО мл | 66,6±2,9 | 61,2±3,1 | 62,9±2,3 | 58,2±2,5 |
| ФВ% | 55,6±1,3 | 53,7±4,0 | 53,8±1,5 | 52,7±3,4 |
| ТМЖП см | 1,05±0,01 | 1,15±0,01 | 1,075±0,01* | 1,14±0,01° |
| ТЗСЛЖ см | 1,05±0,01 | 1,11±0,02 | 1,06±0,01* | 1,16±0,03° |

Примечание: * p<0,05 по сравнению с показателями I группы *ФК II*;
° p<0,05 по сравнению с показателями I группы *ФК III*

У пациентов *ФК II* II группы исследования методом ЭхоКГ было выявлено увеличение размеров ЛП и ЛЖ, толщины ТМЖП и ТЗСЛЖ (p<0,05) по сравнению с пациентами I группы исследования, что ассоциировалось с высокими КСР (p<0,05) и КДР. Оценка гемодинамических параметров ЭхоКГ II группы исследования показало достоверным

увеличением показателей КСО и КДО ($p < 0,05$) по сравнению с данными I группы исследования. Значения УО и ФВ в обеих группах исследования носили не достоверный характер ($p > 0,05$) и составили в I группе $66,6 \pm 2,9$ мл и $55,6 \pm 1,3\%$, во II группе исследования $62,9 \pm 2,3$ мл и $53,8 \pm 1,5\%$ соответственно.

Показатели ЭхоКГ у пациентов ФК III II группы исследования показали увеличение размеров ЛП и ЛЖ, толщины ТМЖП и ТЗСЛЖ ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами I группы исследования, что ассоциировалось с высокими КСР ($p < 0,05$) и КДР. Оценка гемодинамических параметров ЭхоКГ II группы исследования показало достоверным увеличением показателей КСО и КДО ($p < 0,05$) по сравнению с данными I группы исследования. Значения УО и ФВ в обеих группах исследования носили не достоверный характер ($p > 0,05$) и составили в I группе $61,2 \pm 3,1$ мл и $53,7 \pm 4,0\%$, во II группе исследования $58,7 \pm 2,5$ мл $52,7 \pm 3,4\%$ соответственно.

Таким образом, полученные результаты структурно-геометрических и гемодинамических показателей у больных с ХСН демонстрируют неблагоприятное влияние компонентов МС на течение и прогноз ХСН.

При сравнительном анализе исходных данных ЭхоКГ было обнаружено увеличение ТЗСЛЖ ($p < 0,05$), ТМЖП ($p < 0,05$) во II группе больных с ХСН II-III ФК и наличием более 3-х компонентов МС по сравнению с данными I группы исследования, т.е. ХСН II-III ФК, с наличием менее 3-х компонентов МС (табл.3.2.1.). Данные показатели ассоциировались с высокими конечным систолическим ($p < 0,05$) и конечным диастолическим размерами и объемами ($p < 0,05$), что служило причиной увеличения ММЛЖ ($p < 0,05$). Однако показатели гемодинамики ФВ, УО во всех подгруппах исследования были сопоставимы и носили недостоверный характер ($p > 0,05$).

Таким образом, полученные результаты структурно-геометрических и гемодинамических показателей у больных с ХСН демонстрируют неблагоприятное влияние компонентов МС на течение ХСН.

Полученные данные позволяют обосновать неблагоприятное влияние компонентов МС на структурно-геометрическое состояние и процессы ремоделирования сердца.

3.3. Оценка эффективности лечения эналаприлом и валсартаном у больных ХСН при МС.

Сердечная недостаточность является одним из самых частых осложнений целого ряда заболеваний сердечно - сосудистой системы, во многом определяя тяжесть основного заболевания и его прогноз.

Учитывая неблагоприятное течение и высокий уровень смертности, большое значение при ХСН имеет определение роли различных причин и факторов в прогнозе этого заболевания. Важнейшим среди них является характер медикаментозной терапии. Прежде всего это связано с применением нового критерия оценки эффективности лечения – медицины, основанной на доказательствах, согласно которой лишь конечные точки, характеризующие выживаемость и определение качества жизни, являются наиболее достоверной формой клинических доказательств [23,42,51].

Широкое признание нейрогормональной модели патогенеза ХСН способствовало применению новых групп препаратов (ИАПФ, БАБ и т.д.), доказавших в рамках крупных проспективных многоцентровых исследований свою способность улучшать прогноз больных с ХСН (COPERNICUS, MERIT-HF, SOLVD, SAVE, CONSENSUS I) [21, 40].

Тем не менее влияние этих препаратов на общую эпидемиологическую картину по выживаемости больных с ХСН в условиях реальной повседневной жизни исследовалось недостаточно.

По мнению большинства исследователей, снижение смертности и улучшение КЖ пациентов - это те важнейшие задачи, которые должны решаться в процессе лечения [16,21,55]. Не вызывает сомнения приоритетная роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении ХСН [7]. Однако не до конца изученным остается вопрос о влиянии иАПФ на КЖ больных ХСН. Так, в ряде исследований лечение иАПФ существенно

улучшало показатели КЖ пациентов с ХСН [8,9], в других - влияние этих препаратов на КЖ было незначительным или отсутствовало [10,11]. Крайне мало публикаций о влиянии на КЖ больных ХСН такого широко используемого иАПФ, как эналаприл.

Сегодня неоспоримо значение нарушения равновесия РААС в патогенезе развития ХСН. Существующие рекомендации по лечению ХСН наряду с сердечными гликозидами, диуретиками, β -адреноблокаторами включают и средства, влияющие на РААС – ингибиторы АПФ и сартаны. Известно также, что при длительно текущей ХСН происходит частичная смена пути превращения ангиотензина I в ангиотензин II с системного (при помощи АПФ) на химазный (происходящий непосредственно в тканях), в связи с чем применение АРА предпочтительно. Валсартан стал первым препаратом из класса АРА, который был зарегистрирован для лечения больных ХСН [41,42].

В ходе проведения исследования были изучена эффективность лечения больных с ХСН и МС, где на фоне проводимой стандартной терапии (дезагреганты, β -адреноблокаторы, диуретики, спиронолактон, статины, нитраты) в I группе (n=23) дополнительно назначали препарат группы иАПФ – эналаприл (Энап, КРКА,Славения), во II группе (n=25) – препарат группы АРА – вальсартан (Вальсакор, КРКА,Славения). Титрование дозы эналаприла проводили с 2,5 до 10 мг/сут, средне-суточная доза для которого при ФК II составляла $5,5 \pm 2,3$ мг/сут и при ФК III $7,4 \pm 1,3$ мг/сут. Для вальсартана титруемая доза составила с 40 мг/сут до 160 мг/сут целевой дозы, средне-суточная доза для которого при ФК II составляла $125,5 \pm 25,3$ мг/сут и при ФК III $147,4 \pm 15,3$ мг/сут.

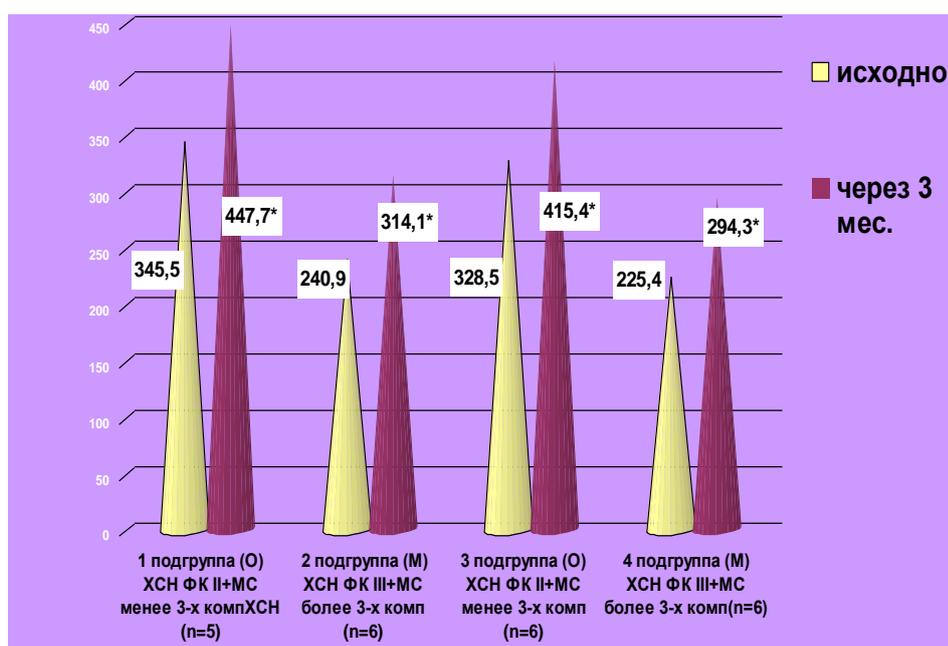
При оценке эффективности лечения эналаприлом и вальсартаном исследуемые группы были подразделены на следующие группы: I группа - (+ эналаприл) (n=23) и II группа (n=25) –(+ вальсартан) . В зависимости наличия компонентов метаболического синдрома (МС) обе группы исследования были разделены на 2 подгруппы: подгруппы О (1-я и 3-я подгруппа) -

пациенты с ХСН II-III ФК, а также с наличием менее 3-х компонентов МС; подгруппы М (2-я и 4-я подгруппа) - пациенты с ХСН II-III ФК и наличием более 3-х компонентов МС.

Через 3 месяца лечения больных с ХСН ФК II-III и МС эналаприлом и вальсартаном результаты ТШХ показали увеличение дистанции у всех обследованных больных. В группе эналаприла (О) у больных с ХСН и наличием менее 3-х компонентов МС дистанция ТШХ достоверно увеличилась на 28,7% при ФК II, а также на 30,3% при ФК III. Через 3 мес. лечения эналаприлом в подгруппе М также наблюдалось увеличение параметров ТШХ на 26,5% при ФК II и на 28,7% при ХСН ФК III, однако эти значения не имели достоверный характер (рис. 3.3.1).

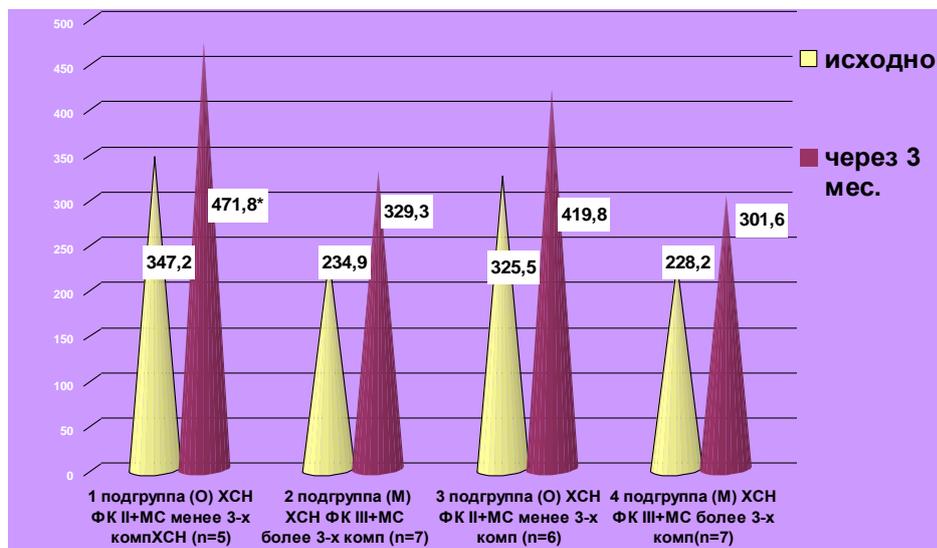
Диаграмма. 3.3.1.

Показатели ТШХ в динамике лечения 1 группа (+эналаприл)



Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения

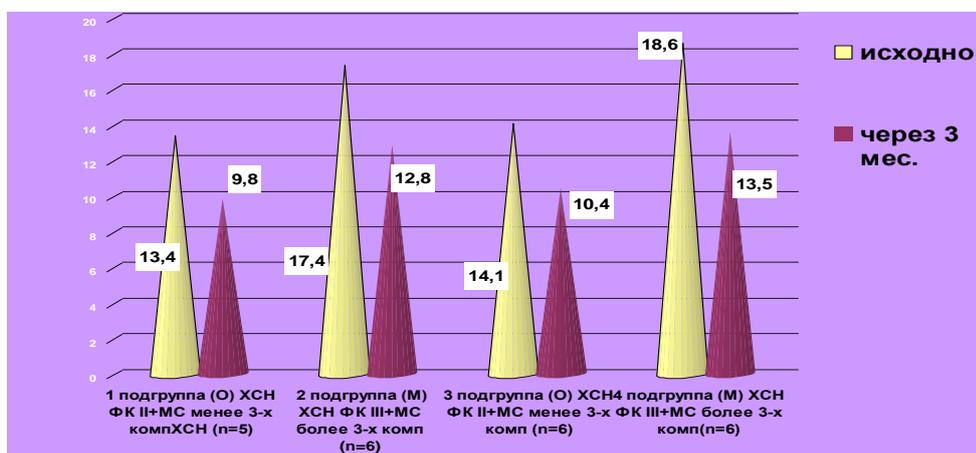
Показатели ТШХ в динамике лечения 2 группа (+вальсартан).



Примечание: * p<0,05 по сравнению с показателями до лечения

При оценке эффективности лечения вальсартаном у больных ХСН также наблюдалось удлинение дистанции ТШХ (рис. 3.3.2). У больных с ХСН ФК II в подгруппе О отмечалось достоверное увеличение ТШХ на 35,9% и при ХСН ФК III на 40,6% соответственно (p<0,05). В подгруппе М – при наличии более 3-х компонентов МС, также наблюдалось удлинение пройденной дистанции у больных с ХСН ФК II-III на 29,2 и 32% соответственно, которые носили не достоверный характер (p>0,05).

Показатели выраженности симптомов в динамике лечения ХСН 1 группа (+эналаприл)

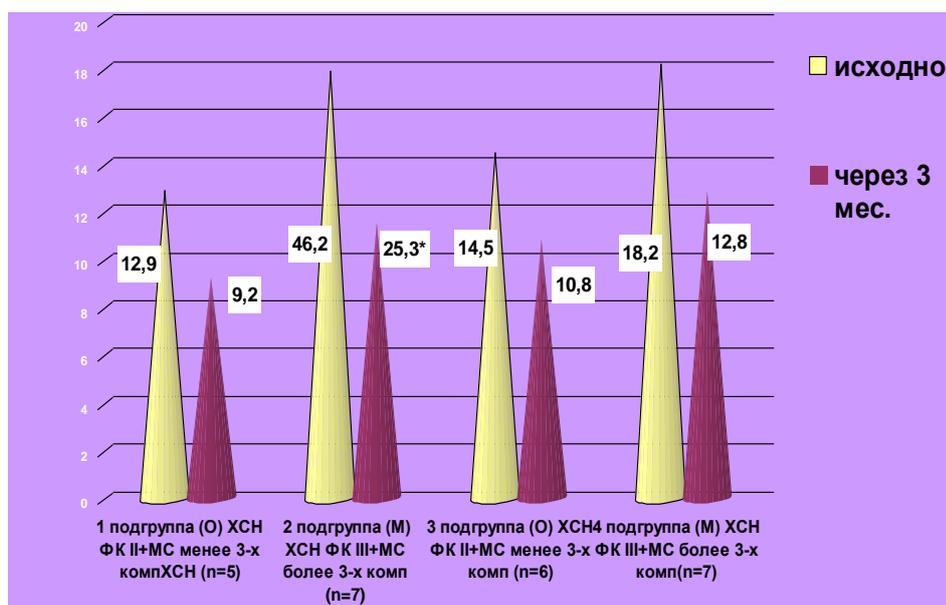


Примечание: * p<0,05 по сравнению с показателями до лечения

В динамике лечения эналаприлом и вальсартаном у всех больных к концу 3-го месяца достоверно снижалась выраженность симптомов СН. Через 3 мес. лечения эналаприлом выраженность симптомов СН снизилась на 36,7% ($p < 0,05$) и 35,9% в подгруппе О и на 34,6 и 37,8% в подгруппе М (рис. 3.3.3).

Диаграмма. 3.3.4.

Показатели выраженности симптомов ХСН в динамике лечения 2 группа (+вальсартан)

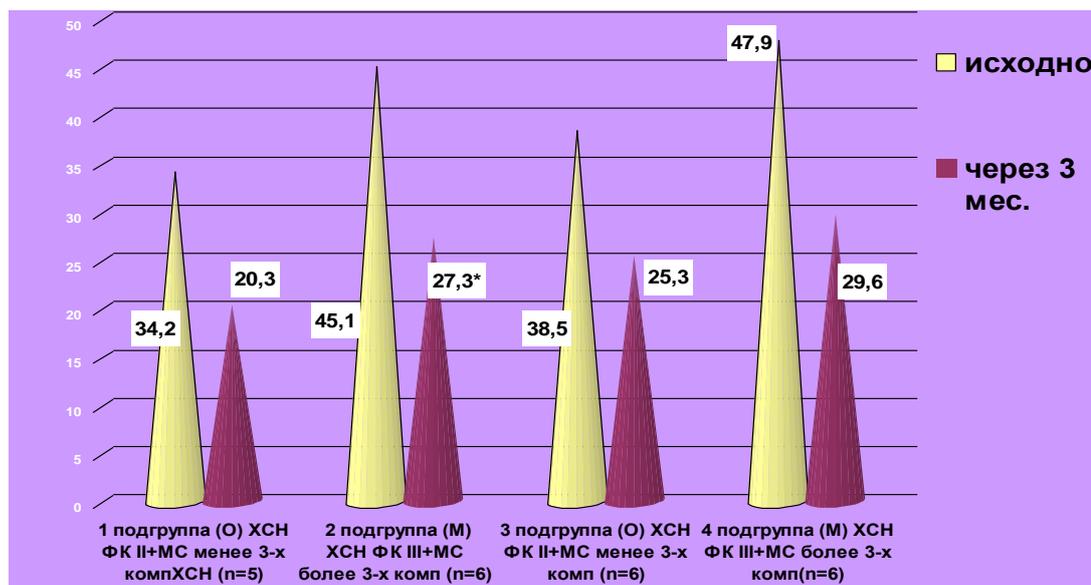


Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения

В группе вальсартана к концу лечения в подгруппе О суммарный индекс выраженности симптомов достоверно снизился на 40,2% и 55,6% при ХСН ФК II-III соответственно. В подгруппе М – при наличии более 3-х компонентов МС, также наблюдалось уменьшение выраженности симптомов СН у больных с ХСН ФК II-III на 34,4 и 42,2% соответственно, которые носили не достоверный характер ($p > 0,05$) (рис. 3.3.4).

Суммарный индекс КЖ в обеих группах с наличием менее 3-х компонентов МС к концу лечения также достоверно снизился: при ХСН ФК II и III – на 70 и 55,2% ($p < 0,05$), а также на 52,7 и 61% ($p < 0,05$) соответственно 1 и 2 группам.

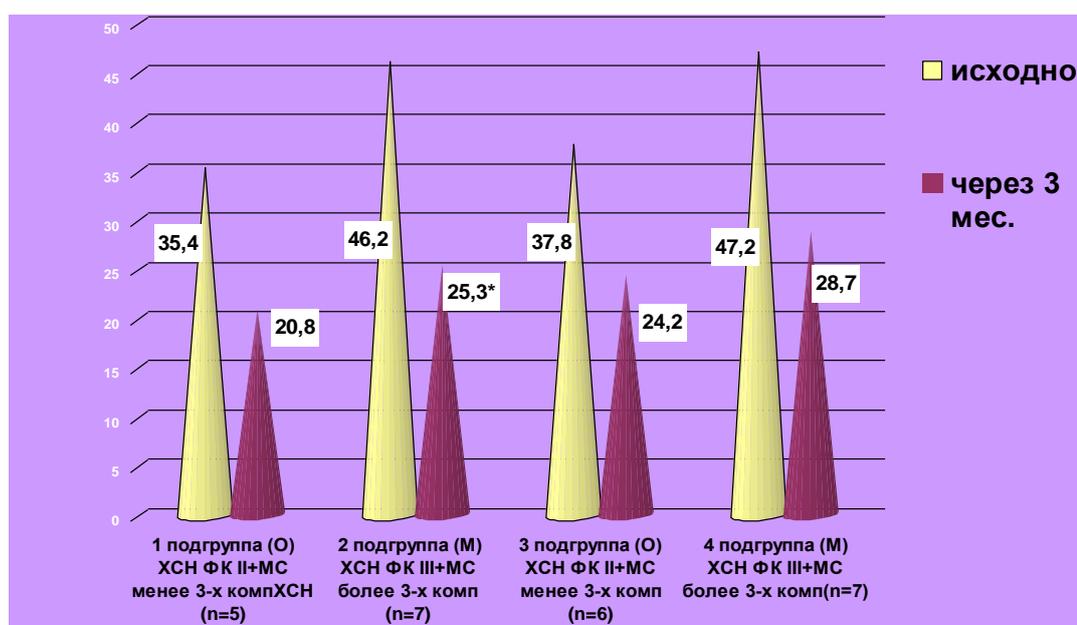
Показатели КЖ в динамике лечения 1 группа (+эналаприл)



Примечание: * p<0,05 по сравнению с показателями до лечения

У больных с ХСН ФК II-III и наличием более 3-х компонентов МС (подгруппа М) в обеих группах эналаприла и вальсартана отмечалось не достоверное снижение суммарного индекса КЖ (p>0,05) (рис 3.3.5. и 3.3.6.).

оказатели КЖ в динамике лечения 2 группа (+вальсартан)

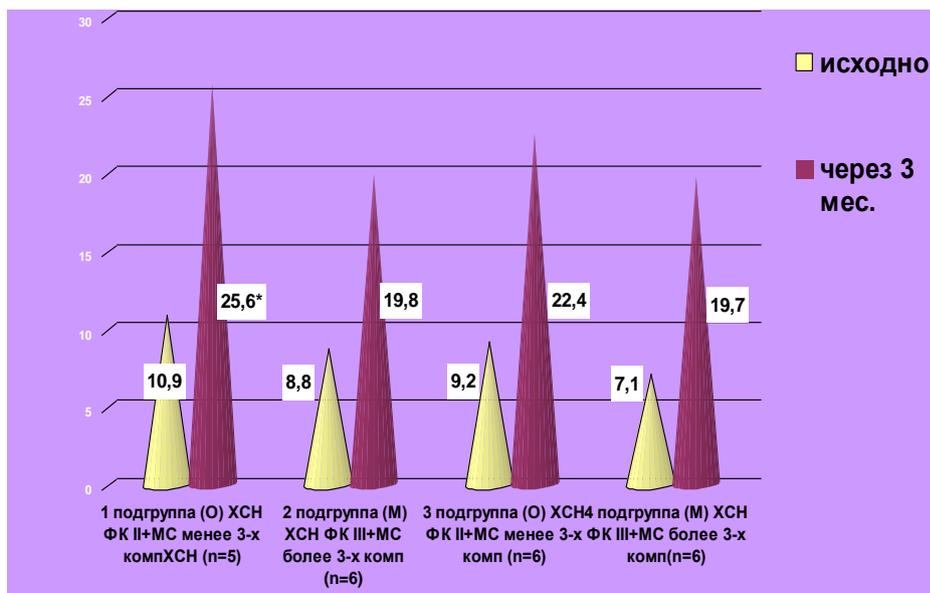


Примечание: * p<0,05 по сравнению с показателями до лечения

Уменьшение симптомов СН сопровождалось увеличением индекса активности по результатам опросника DASI у больных обеих групп к концу 3 мес. наблюдения.

Диаграмма.3.3.7.

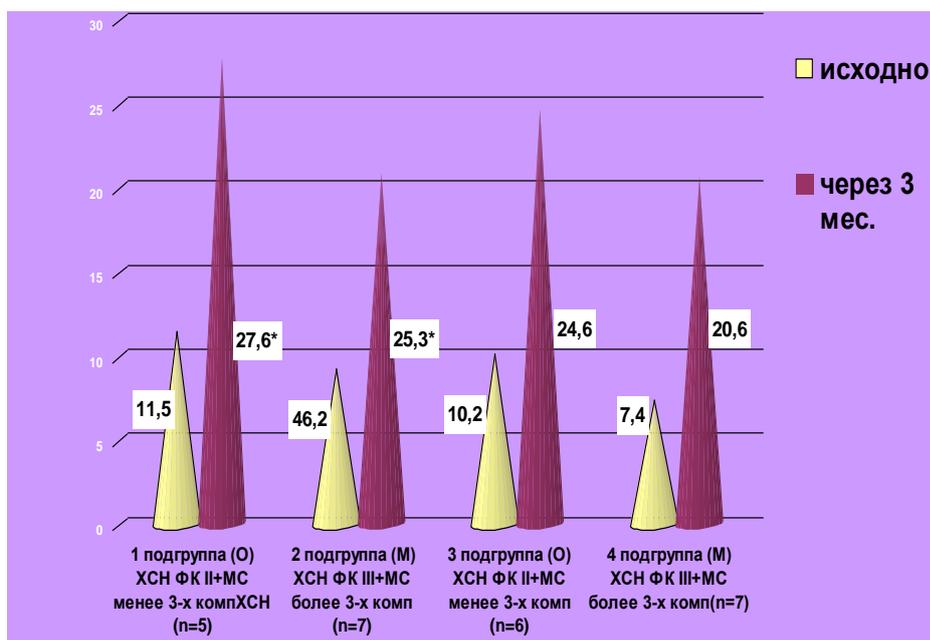
Показатели индекса активности в динамике лечения 1 группа (+эналаприл)



Примечание: * p<0,05 по сравнению с показателями до лечения

Диаграмма. 3.3.8.

Показатели индекса активности в динамике лечения 2 группа (+вальсартан)



Примечание: * p<0,05 по сравнению с показателями до лечения

Отмечалось достоверное увеличение индекса активности у больных с ХСН ФК III с наличием менее 3-х компонентов МС (подгруппа О) на 55,2 и 61% соответственно I и II группам ($p < 0,05$). Значения остальных показателей носили недостоверный характер ($p > 0,05$) (рис. 3.3.7. и 3.3.8.).

Таким образом, лечение препаратом эналаприлом и вальсартаном сопровождалось положительной клинической динамикой. При этом улучшилось КЖ больных, что представляется нам закономерным отражением клинической динамики пациентов. Представляется важным тот факт, что улучшение показателей КЖ наблюдалось у больных, демонстрирующих и отчетливое клиническое улучшение, снижением выраженности симптомов СН и повышением индекса активности.

Анализ полученных результатов исследования характера ремоделирования ЛЖ, после проведенной 3-х месячной терапии эналаприлом у больных с ХСН и МС показал положительную динамику (табл. 3.3.1.).

Таблица 3.3.1.

**Влияние эналаприла на показатели ЭхоКГ у пациентов
I группы с ХСН ФК II и МС (n=11)**

| Показатели | 1 подгруппа (О) (n=5) | | 2 подгруппа (М) (n=6) | |
|------------|-----------------------|---------------|-----------------------|---------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| ЛП см | 37,6±0,1 | 35,5±0,1 | 38,5±0,1 | 37,3±0,1 |
| ММЛЖ г | 146,9±7,1 | 136,3±4,4* | 171,5±5,4 | 160,3±4,3* |
| ИМЛЖ | 75,8±3,2 | 68,4±2,3* | 87,8±2,3 | 78,7±2,5* |
| КДР см | 4,82±0,1 | 4,34±0,1* | 5,34±0,1 | 4,8±0,1* |
| КСР см | 2,93±0,1 | 2,53±0,1* | 3,43±0,1 | 3,05±0,1 |
| КДО мл | 140,4±5,1 | 132,9±4,9* | 156,9±4,9 | 148,1±3,9 |
| КСО мл | 43,9±2,7 | 38,4±2,6* | 45,4±2,6 | 43,4±2,2 |
| УО мл | 76,6±2,9 | 78,2±3,1 | 84,2±3,1 | 87,2±3,1 |
| ФВ% | 55,6±1,3 | 60,7±4,0 | 50,7±4,0 | 55,2±3,4 |
| ТМЖП см | 1,05±0,01 | 1,0±0,01 | 1,15±0,01 | 1,08±0,01 |
| ТЗСЛЖ см | 1,05±0,01 | 1,02±0,05 | 1,14±0,05 | 1,06±0,04 |

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения

В частности, в I группе дополнительное включение эналаприла выявил улучшить структурно-функциональное состояние миокарда. Было выявлено

уменьшение размеров ЛП ($p>0,05$), ММЛЖ ($p<0,05$) и ИМЛЖ ($p<0,05$) в 1-й и во 2-й подгруппах исследования. Отмечалось снижение КДР, КСР на 11,6 и 16% соответственно в 1-й подгруппе ($p<0,05$) и на 11,2 и 14% соответственно во 2-й подгруппе ($p<0,05$) исследования. Наблюдалось также уменьшение КДО и КСО в 1-й подгруппе на 5,2 и 15,7% в 1-й подгруппе больных с ХСН и наличием менее 3-х компонентов МС ($p<0,05$).

Во 2-й подгруппе больных с ХСН и наличием более 3-х компонентов МС также наблюдалось уменьшение параметров КДО и КСО, которые носили недостоверный характер. После 3-х месячной терапии эналаприлом наблюдалось также уменьшение ТМЖП и ТЗСЛЖ, увеличение УО и ФВ в 1-й и во 2-й подгруппах исследования, однако значения данных показателей носили недостоверный характер ($p>0,05$).

Таблица 3.3.2.

Влияние вальсартана на показатели ЭхоКГ у пациентов

II группы с ХСН ФК II и МС ($n=11$)

| Показатели | 3 подгруппа (О) ($n=5$) | | 4 подгруппа (М) ($n=6$) | |
|------------|---------------------------|---------------|---------------------------|---------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| ЛП см | 35,7±0,1 | 33,5±0,1 | 37,6±0,1 | 37,3±0,1 |
| ММЛЖ г | 151,9±6,9 | 136,3±4,4* | 172,3±5,5 | 160,3±4,3* |
| ИМЛЖ | 75,2±3,3 | 64,4±2,3* | 86,7±3,5 | 78,7±2,5* |
| КДР см | 4,7±0,1 | 4,2±0,1* | 5,4±0,1 | 4,85±0,1* |
| КСР см | 2,88±0,1 | 2,43±0,1* | 3,38±0,1 | 3,05±0,1* |
| КДО мл | 142,6±4,9 | 132,5±4,9* | 157,1±3,9 | 146,3±3,9* |
| КСО мл | 41,6±3,4 | 36,4±2,6* | 43,4±2,2 | 39,4±2,2 |
| УО мл | 76,9±2,3 | 79,8±3,1 | 85,2±2,5 | 87,2±3,1 |
| ФВ% | 53,8±1,5 | 62,7±4,0 | 50,7±3,4 | 56,2±3,4 |
| ТМЖП см | 1,07±0,01 | 1,0±0,01 | 1,14±0,01 | 1,08±0,01 |
| ТЗСЛЖ см | 1,06±0,01 | 1,02±0,05 | 1,16±0,04 | 1,06±0,04 |

Примечание: * $p<0,05$ по сравнению с показателями до лечения

Результаты анализа показателей ЭхоКГ после проведенной 3-х месячной терапии вальсартаном у больных II группы исследования с ХСН и МС, также показал положительную динамику структурно-функциональных параметров ЛЖ. Было отмечено уменьшение размеров ММЛЖ ($p<0,05$) и ИМЛЖ

($p < 0,05$) в 3-й подгруппе на 11,7% и 16,8% соответственно и в 4-й подгруппе на 7,5% и 10% соответственно. Отмечалось снижение КДР, КСР на 11,9 и 17,5% соответственно в 3-й подгруппе ($p < 0,05$) и на 1,3 и 10,8% соответственно во 4-й подгруппе ($p < 0,05$) исследования (табл. 3.3.2.).

Наблюдалось также уменьшение КДО и КСО в 3-й подгруппе на 7,2 и 14,2% в 3-й подгруппе больных с ХСН и наличием менее 3-х компонентов МС ($p < 0,05$). В 4-й подгруппе больных с ХСН и наличием более 3-х компонентов МС также наблюдалось уменьшение параметров КДО и КСО, которые составили 7,2 и 10,1% соответственно. Через 3-х месячной терапии вальсартаном наблюдалось также уменьшение ТМЖП и ТЗСЛЖ, увеличение УО и ФВ в 3-й и в 4-й подгруппах исследования, однако значения данных показателей носили недостоверный характер ($p > 0,05$).

Курсовая терапия эналаприлом и вальсартаном у больных с ХСН ФК II-III и МС позволило улучшить структурно-геометрические параметры, гемодинамические показатели ЛЖ. Выявленные улучшения структурно-геометрических и гемодинамических параметров ЛЖ, улучшение систолической и диастолической функции ЛЖ после 3-х месячной терапии эналаприлом и вальсартаном носили более выраженный характер в подгруппе больных О – с наличием менее 3-х компонентов МС. Полученные данные позволяют обосновать неблагоприятное влияние компонентов МС на эффективности проводимой терапии и обосновать применение вальсартана в схеме лечения больных ХСН.

Таким образом, проведенное исследование показало, что терапия иАПФ эналаприлом и АРА II вальсартаном в течение 3 мес. оказывает положительное влияние на клинические показатели и качество жизни и процессы ремоделирования сердца больных ХСН с МС, что еще раз свидетельствует в пользу необходимости использования этих препаратов при лечении данной группы пациентов.

Вывод к главе III

Результаты проведенного исследования показали, что МС отягощает течение ХСН, ухудшая КЖ и ФР больных. у больных свидетельством значимости МС в характере клинических проявлений ХСН является установленная зависимость выявленных нарушений от выраженности МС.

Исходные показатели ТШХ показали снижение толерантности к физической нагрузке у всех больных: в I и во II группах при ХСН ФК III она была ниже на 1,4 и 1,5 раза ниже, чем при ХСН ФК II. Показатели ТШХ во II группе больных с ХСН и наличием более 3-х компонентов МС были достоверно ниже по сравнению с показателями ТШХ I группы с ХСН и наличием менее 3-х компонентов МС.

Анализ показателей опросников КЖ показал, что КЖ больных с ХСН и МС зависит от функционального класса ХСН: с его повышением увеличивался суммарный индекс КЖ, выраженность симптомов СН и снижалась функциональная активность больных.

Изучение характера ремоделирования сердца и диастолическую функцию у больных II группы исследования методом ЭхоКГ было выявлено увеличение размеров ЛП и ЛЖ ($p < 0,01$), толщины ТМЖП и ТЗСЛЖ ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами I группы исследования, что ассоциировалось с высокими КСР и КДР ($p < 0,05$). Оценка гемодинамических параметров ЭхоКГ II группы исследования показало достоверным увеличением показателей КСО и КДО ($p < 0,05$) по сравнению с данными I группы исследования.

При сравнительном анализе исходных данных ЭхоКГ было обнаружено увеличение ТЗСЛЖ ($p < 0,05$), ТМЖП ($p < 0,05$) в группе больных с ХСН II-III ФК и наличием более 3-х компонентов МС по сравнению с данными ХСН II-III ФК, с наличием менее 3-х компонентов МС. Данные показатели ассоциировались с высокими КСР и КСО ($p < 0,05$) и КДР и КДО ($p < 0,05$), что служило причиной увеличения ММЛЖ ($p < 0,05$). Однако показатели гемодинамики ФВ, УО во всех подгруппах исследования были сопоставимы и носили недостоверный характер ($p > 0,05$). Через 3 месяца лечения больных

с ХСН ФК II-III и МС эналаприлом и вальсартаном результаты ТШХ показали увеличение дистанции у всех обследованных больных. При оценке эффективности лечения вальсартаном у больных ХСН также наблюдалось удлинение дистанции ТШХ.

В динамике лечения эналаприлом и вальсартаном у всех больных к концу 3-го месяца достоверно снижалась выраженность симптомов СН. Суммарный индекс КЖ в обеих группах с наличием менее 3-х компонентов МС к концу лечения также достоверно снизился. У больных с ХСН ФК II-III и наличием более 3-х компонентов МС в обеих группах эналаприла и вальсартана отмечалось не достоверное снижение суммарного индекса КЖ ($p > 0,05$). Уменьшение симптомов СН сопровождалось увеличением индекса активности по результатам опросника DASI у больных обеих групп к концу 3 мес. наблюдения.

Анализ полученных результатов исследования после проведенной 3-х месячной терапии эналаприлом у больных с ХСН и МС выявил улучшение структурно-функциональное состояние миокарда. Было выявлено уменьшение размеров ЛП ($p > 0,05$), ММЛЖ ($p < 0,05$) и ИМЛЖ ($p < 0,05$), отмечалось снижение КДР, КСР, уменьшение КДО и КСО. Результаты анализа показателей ЭхоКГ после проведенной 3-х месячной терапии вальсартаном у больных II группы исследования с ХСН и МС, также показал уменьшение размеров ММЛЖ ($p < 0,05$) и ИМЛЖ ($p < 0,05$), снижение КДР, КСР в 3-й ($p < 0,05$) и в 4-й подгруппе ($p < 0,05$) исследования

Таким образом, МС отягощает течение ХСН, ухудшая КЖ и ФР структурно-геометрических и гемодинамических показателей больных с ХСН. Курсовая терапия эналаприлом и вальсартаном у больных с ХСН ФК II-III и МС позволило улучшить структурно-геометрические параметры, гемодинамические показатели ЛЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее десятилетие хроническая сердечная недостаточность стала одной из самых существенных проблем здравоохранения. Широкая распространенность и неблагоприятный прогноз определяют актуальность исследований, посвященных разработке новых подходов к реабилитации и лечению больных с СН [20,36].

Несмотря на достигнутый за последнее время значительный прогресс в изучении патогенеза, а также в лечении ХСН, статистические данные свидетельствуют о неуклонном росте частоты встречаемости этого заболевания во всех странах мира [28,45,61].

Наряду с большой распространенностью ХСН характеризуется неблагоприятным прогнозом. Летальность от ХСН превышает 450 тысяч случаев в год, что в 4 раза больше, чем 30 лет назад. Трехлетняя выживаемость больных с ХСН II-IV ФК равна 20 %. По данным Фремингенского исследования, средний период дожития для мужчин составил 1,66 года, а для женщин 3,27 года [60,69].

Успехи в изучении патогенетических механизмов ХСН предопределили появление новых лекарственных средств, способствующих замедлению ее прогрессирования и устранению симптомов [12,32]. (Однако, высокая смертность и частые повторные госпитализации указывают на недостаточную эффективность стандартной адекватной фармакотерапии, что объясняет необходимость поиска дополнительных лечебно-реабилитационных мероприятий [2,56].

В последние годы также значительно возрастает интерес к изучению взаимосвязи метаболических нарушений и ожирения с ростом сердечно-сосудистых осложнений [48]. Сочетание определенных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний объединяют в понятие метаболический синдром, распространенность которого приобретает в последнее время эпидемический характер и колеблется от 5 до 35% среди взрослого населения [69].

В настоящее время доказано негативное влияние МС на клиническое течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний [9,11]. Однако, значимость вклада компонентов МС в совокупность факторов, определяющих функциональные возможности и качество жизни пациентов с ХСН, а также ФР не определена.

Метаболические изменения, являющиеся следствием ИР и компенсаторной гиперинсулинемии, обладают прогипертензивным и атерогенным эффектами, приводят к структурным и функциональным изменениям миокарда, возникновению и прогрессированию АГ, а также высокому риску развития ишемической болезни сердца и ХСН. Все чаще результаты исследований свидетельствуют о том, что нормализация АД не всегда приводит к снижению уровня сердечно-сосудистых осложнений и степени метаболических нарушений [8,48].

В связи с этим поиск оптимальных путей коррекции ХСН и метаболических нарушений имеет большое значение. На настоящем этапе продолжается активный поиск и исследование препаратов, воздействующих не только на проявления ХСН, но и оказывающих положительный метаболический эффект, а также влияющих на процессы ремоделирования миокарда и его диастолическую функцию [6,24].

Метаболический синдром в последние годы привлекает пристальное внимание эндокринологов, кардиологов, врачей общей практики. Это обусловлено, в первую очередь, широким распространением данного симптомокомплекса, приобретающего характер эпидемии и в некоторых странах, достигающего 25-35% среди взрослого населения [8,23,29,49,68].

Выделение метаболического синдрома имеет большое клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым, т.е. при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений, с другой - оно предшествует возникновению таких болезней, как сахарный

диабет типа 2, артериальная гипертония, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца, являющихся в настоящее время основными причинами инвалидизации и смертности [6,45,59,64].

Учитывая характер патологического процесса, закономерен существенный интерес к изменениям метаболизма и функционального состояния сердечно-сосудистой системы организма под влиянием патогенетической терапии АРА II. Все вышесказанное диктует необходимость более детального изучения механизмов действия АРА II в лечении артериальной гипертонии у больных с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом типа 2, а также предупреждения развития или торможения сердечной недостаточности [34,42,70].

В изучении влияния любого лекарственного средства на состояние больного очень важным аспектом является субъективная оценка пациента, который должен определить, оказывает ли препарат благоприятное действие на его жизнь, т.е. предупреждает ли лечение декомпенсацию заболевания, ведет ли к уменьшению ограничений в повседневной жизни, влияют ли на больного побочные эффекты терапии [15]. Поэтому показатели КЖ - частые конечные точки большинства многоцентровых клинических исследований, в том числе и при оценке безопасности, переносимости и эффективности иАПФ.

В настоящей работе представлены данные о влиянии компонентов МС на клинические и гемодинамические параметры хронической сердечной недостаточности.

Для решения поставленных задач обследованы 50 больных, в возрасте от 45 до 65 лет, с постинфарктным кардиосклерозом с давностью перенесенного инфаркта миокарда от 6 мес. до 5 лет, с ХСН II-III ФК по NYHA. Все больные были разделены в зависимости от наличия компонентов метаболического синдрома на 2 группы: 1 группа - 25 больных с ХСН II-III ФК, с наличием менее 3-х компонентов МС; 2 группа - 25 больных с наличием более 3-х компонентов МС. При диагностике МС использованы

критерии диагностики МС Международной Федерации Диабета (IDF, 2009). В качестве основных компонентов МС рассматривались: абдоминальное ожирение (>94 см для мужчин); уровень ТГ ($>1,7$ ммоль/л); уровень ХСЛВП ($<1,03$ для мужчин); уровень АД (САД >130 мм.рт.ст; ДАД >85 мм.рт.ст), уровень глюкозы натощак ($>5,6$ ммоль/л) или наличие СД 2го типа.

Цифровые результаты подвергнуты статистической обработке и анализу с использованием пакета стандартной электронной программы «biostatic for Windows, версия 4,03». Параметры описывались в виде $M \pm \delta$. При распределении значений групповые сравнения количественных переменных проводили с использованием вариационного статистического критерия Стьюдента (t).

Изучение показателей ФР и качества жизни больных с ХСН, в зависимости от наличия компонентов метаболического синдрома показало, что исходные показатели ТШХ показали снижение толерантности к физической нагрузке у всех больных: в I и во II группах при ХСН ФК III она была ниже на 1,4 и 1,5 раза ниже чем при ХСН ФК II.

По результатам исследования физической работоспособности больных с ХСН и МС показатели ТШХ в I группе больных с ХСН ФК II составили $345,5 \pm 15,9$ метров; во II группе – $328,5 \pm 11,1$ метров ($p < 0,05$) соответственно.

У больных с ХСН ФК III I группы исследования показатели ТШХ составили $249,9 \pm 17,4$ метров. Показатели ТШХ у больных II группы с ХСН ФК III составили $225,1 \pm 12,6$ ($p < 0,05$) метров.

Таким образом, показатели ТШХ во II группе больных с ХСН и наличием более 3-х компонентов МС были достоверно ниже по сравнению с показателями ТШХ I группы с ХСН и наличием менее 3-х компонентов МС.

Анализ показателей опросников КЖ показал, что КЖ больных с ХСН и МС зависит от функционального класса ХСН: с его повышением увеличивался суммарный индекс КЖ, выраженность симптомов СН и снижалась функциональная активность больных.

Результаты анализа КЖ по Миннесотскому опроснику (сумма баллов) составили во II группе больных с ХСН сумма баллов было выше на 12,6% ($p < 0,05$) и 7% ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с данными I группы.

Анализ показателей выраженности симптомов ХСН показал, что во II группе больных сумма баллов выраженности симптомов ХСН превышало данные I группы на 8% и 7% ($p < 0,05$) соответственно.

Анализ результатов опросника DASI показал, что у больных с ХСН и наличием более 3-х компонентов МС индекс активности при ФК II на 18,5% и при ФК III на 24% ($p < 0,05$) ниже по сравнению с данными I группы.

Таким образом, МС отягощает течение ХСН, ухудшая КЖ и ФР больных. у больных свидетельством значимости МС в характере клинических проявлений ХСН является установленная зависимость выявленных нарушений от выраженности МС.

Изучение особенностей гемодинамических показателей у больных с хронической сердечной недостаточностью ФК II-III в зависимости от наличия компонентов метаболического синдрома показало, что у пациентов II группы исследования методом ЭхоКГ было выявлено увеличение размеров ЛП и ЛЖ ($p < 0,01$), толщины ТМЖП и ТЗСЛЖ ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами I группы исследования, что ассоциировалось с высокими КСР и КДР ($p < 0,05$). Оценка гемодинамических параметров ЭхоКГ II группы исследования показало достоверным увеличением показателей КСО и КДО ($p < 0,05$) по сравнению с данными I группы исследования. Значения УО и ФВ в обеих группах исследования носили не достоверный характер ($p > 0,05$).

Таким образом, полученные результаты структурно-геометрических и гемодинамических показателей у больных с ХСН демонстрируют неблагоприятное влияние компонентов МС на течение и прогноз ХСН.

При сравнительном анализе исходных данных ЭхоКГ было обнаружено увеличение ТЗСЛЖ ($p < 0,05$), ТМЖП ($p < 0,05$) во II группе больных с ХСН II-III ФК и наличием более 3-х компонентов МС по сравнению с данными I группы исследования, т.е. ХСН II-III ФК, с наличием менее 3-х компонентов

МС. Данные показатели ассоциировались с высокими конечным систолическим ($p < 0,05$) и конечным диастолическим размерами и объемами ($p < 0,05$), что служило причиной увеличения ММЛЖ ($p < 0,05$). Однако показатели гемодинамики ФВ, УО во всех подгруппах исследования были сопоставимы и носили недостоверный характер ($p > 0,05$).

Таким образом, полученные результаты структурно-геометрических и гемодинамических показателей у больных с ХСН демонстрируют неблагоприятное влияние компонентов МС на течение ХСН.

В ходе проведения исследования были изучена эффективность лечения больных с ХСН и МС, где на фоне проводимой стандартной терапии в I группе дополнительно назначали препарат группы иАПФ – эналаприл (Энап), во II группе препарат группы АРА – вальсартан (Вальсакор). Титрование дозы эналаприла проводили с 2,5 до 10 мг/сут, средне-суточная доза для которого при ФК II составляла $5,5 \pm 2,3$ мг/сут и при ФК III $7,4 \pm 1,3$ мг/сут. Для вальсартана титруемая доза составила с 40 мг/сут до 160 мг/сут целевой дозы, средне-суточная доза для которого при ФК II составляла $125,5 \pm 25,3$ мг/сут и при ФК III $147,4 \pm 15,3$ мг/сут.

При оценке эффективности лечения эналаприлом и вальсартаном исследуемые пациенты были подразделены на следующие группы: I группа - (+ эналаприл) ($n=23$) и II группа ($n=25$) -(+ вальсартан) . В зависимости наличия компонентов МС обе группы исследования были разделены на 2 подгруппы: подгруппы O (1-я и 3-я подгруппа) - пациенты с ХСН II-III ФК, а также с наличием менее 3-х компонентов МС; подгруппы M (2-я и 4-я подгруппа) - пациенты с ХСН II-III ФК и наличием более 3-х компонентов МС.

Через 3 месяца лечения больных с ХСН ФК II-III и МС эналаприлом и вальсартаном результаты ТШХ показали увеличение дистанции у всех обследованных больных.

В группе эналаприла (O) у больных с ХСН и наличием менее 3-х компонентов МС дистанция ТШХ достоверно увеличилась на 28,7% при ФК

II, а также на 30,3% при ФК III. Через 3 мес. лечения эналаприлом в подгруппе M наблюдалось не достоверное увеличение параметров ТШХ на 26,5% при ФК II и на 28,7% при ХСН ФК III.

При оценке эффективности лечения вальсартаном у больных ХСН также наблюдалось удлинение дистанции ТШХ. У больных с ХСН ФК II в подгруппе O отмечалось достоверное увеличение ТШХ на 35,9% и при ХСН ФК III на 40,6% соответственно ($p < 0,05$). В подгруппе M – при наличии более 3-х компонентов МС, наблюдалось не достоверное удлинение пройденной дистанции у больных с ХСН ФК II-III на 29,2 и 32% соответственно ($p > 0,05$).

В динамике лечения эналаприлом и вальсартаном у всех больных к концу 3-го месяца достоверно снижалась выраженность симптомов СН. Через 3 мес. лечения эналаприлом выраженность симптомов СН снизилась на 36,7% ($p < 0,05$) и 35,9% в 1-й подгруппе O и на 34,6 и 37,8% во 2-й подгруппе M.

В группе вальсартана к концу лечения в подгруппе O суммарный индекс выраженности симптомов достоверно снизился на 40,2% и 55,6% при ХСН ФК II-III соответственно. В подгруппе M – при наличии более 3-х компонентов МС, наблюдалось уменьшение выраженности симптомов СН у больных с ХСН ФК II-III на 34,4 и 42,2% соответственно ($p > 0,05$).

Суммарный индекс КЖ в обеих группах с наличием менее 3-х компонентов МС к концу лечения также достоверно снизился: при ХСН ФК II и III – на 70 и 55,2% ($p < 0,05$), а также на 52,7 и 61% ($p < 0,05$) соответственно 1 и 2 группам.

У больных с ХСН ФК II-III и наличием более 3-х компонентов МС (подгруппа M) в обеих группах эналаприла и вальсартана отмечалось не достоверное снижение суммарного индекса КЖ ($p > 0,05$).

Уменьшение симптомов СН сопровождалось увеличением индекса активности по результатам опросника DASI у больных обеих групп к концу 3 мес. наблюдения.

Отмечалось достоверное увеличение индекса активности у больных с ХСН ФК III с наличием менее 3-х компонентов МС (подгруппа О) на 55,2 и 61% соответственно I и II группам ($p < 0,05$).

Таким образом, лечение препаратом эналаприлом и вальсартаном сопровождалось положительной клинической динамикой. При этом улучшилось КЖ больных, что представляется нам закономерным отражением клинической динамики пациентов. Представляется важным тот факт, что улучшение показателей КЖ наблюдалось у больных, демонстрирующих и отчетливое клиническое улучшение, снижением выраженности симптомов СН и повышением индекса активности.

Анализ полученных результатов исследования после проведенной 3-х месячной терапии эналаприлом у больных с ХСН и МС показал положительную динамику. В частности, в I группе дополнительное включение эналаприла выявил улучшить структурно-функциональное состояние миокарда. Было выявлено уменьшение размеров ЛП ($p > 0,05$), ММЛЖ ($p < 0,05$) и ИМЛЖ ($p < 0,05$) в 1-й и во 2-й подгруппах исследования. Отмечалось снижение КДР, КСР на 11,6 и 16% соответственно в 1-й подгруппе ($p < 0,05$) и на 11,2 и 14% соответственно во 2-й подгруппе ($p < 0,05$) исследования. Наблюдалось также уменьшение КДО и КСО в 1-й подгруппе на 5,2 и 15,7% в 1-й подгруппе больных с ХСН и наличием менее 3-х компонентов МС ($p < 0,05$).

Во 2-й подгруппе больных с ХСН и наличием более 3-х компонентов МС также наблюдалось уменьшение параметров КДО и КСО, которые носили недостоверный характер. После 3-х месячной терапии эналаприлом наблюдалось также уменьшение ТМЖП и ТЗСЛЖ, увеличение УО и ФВ в 1-й и во 2-й подгруппах исследования, однако значения данных показателей носили недостоверный характер ($p > 0,05$).

Результаты анализа показателей ЭхоКГ после проведенной 3-х месячной терапии вальсартаном у больных II группы исследования с ХСН и МС, также показал положительную динамику структурно-функциональных параметров

ЛЖ. Было отмечено уменьшение размеров ММЛЖ ($p < 0,05$) и ИМЛЖ ($p < 0,05$) в 3-й подгруппе на 11,7% и 16,8% соответственно и в 4-й подгруппе на 7,5% и 10% соответственно. Отмечалось снижение КДР, КСР на 11,9 и 17,5% соответственно в 3-й подгруппе ($p < 0,05$) и на 1,3 и 10,8% соответственно во 4-й подгруппе ($p < 0,05$) исследования.

Наблюдалось также уменьшение КДО и КСО в 3-й подгруппе на 7,2 и 14,2% в 3-й подгруппе больных с ХСН и наличием менее 3-х компонентов МС ($p < 0,05$). В 4-й подгруппе больных с ХСН и наличием более 3-х компонентов МС также наблюдалось уменьшение параметров КДО и КСО, которые составили 7,2 и 10,1% соответственно. Через 3-х месячной терапии вальсартаном наблюдалось уменьшение ТМЖП и ТЗСЛЖ, увеличение УО и ФВ в 3-й и в 4-й подгруппах исследования ($p > 0,05$).

Таким образом, курсовая терапия эналаприлом и вальсартаном у больных с ХСН ФК II-III и МС позволило улучшить структурно-геометрические параметры, гемодинамические показатели ЛЖ. Выявленные улучшения структурно-геометрических и гемодинамических параметров ЛЖ, улучшение систолической и диастолической функции ЛЖ после 3-х месячной терапии эналаприлом и вальсартаном носили более выраженный характер в подгруппе больных О – с наличием менее 3-х компонентов МС. Полученные данные позволяют обосновать неблагоприятное влияние компонентов МС на эффективности проводимой терапии и обосновать применение вальсартана в схеме лечения больных ХСН.

Проведенное исследование показало, что терапия иАПФ эналаприлом и АРА II вальсартаном в течение 3 мес. оказывает положительное влияние на клинические показатели и качество жизни и процессы ремоделирования сердца больных ХСН с МС, что еще раз свидетельствует в пользу необходимости использования этих препаратов при лечении данной группы пациентов.

Курсовая терапия эналаприлом и вальсартаном у больных с ХСН ФК II-III и МС позволило улучшить структурно-геометрические параметры,

гемодинамические показатели ЛЖ. Выявленные улучшения структурно-геометрических и гемодинамических параметров ЛЖ, улучшение систолической и диастолической функции ЛЖ после 3-х месячной терапии эналаприлом и вальсартаном носили более выраженный характер в подгруппе больных О – с наличием менее 3-х компонентов МС.

ВЫВОДЫ

1. Установлено снижение КЖ и увеличение ФР больных ХСН, что наиболее было выражено у больных ХСН в сочетании с компонентами МС.
2. Развитие ХСН у больных с МС сопровождается более выраженными проявлениями ремоделирования сердца, свидетельством чего является сравнительно высокие показатели КДО, КСО, ММЛЖ, ТМЖП, ТЗСЛЖ и более низкие показатели ФВ у них.
3. Результаты сравнительного изучения выявили более выраженное антиремоделирующее действие вальсартана в сравнение с эналаприлом у больных ХСН и МС.
4. Установлено, что наличие компонентов МС у больных ХСН ослабляет анти ремоделирующее действие вальсартана и эналаприла. Это указывает на более длительное применение этих препаратов и сочетание их с препаратами для лечения МС.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется определять компоненты МС (АГ, гиперлипидемия, дислипидемия, гипергликемия, ожирение) у больных ХСН.
2. При лечении больных ХСН в сочетании с МС наряду препаратами основной группы, в частности иАПФ и АРА II рекомендуется проводить лечение, направленное на ликвидацию компонентов МС.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Статья. Оценка эффективности лечения эналаприлом и валсартаном у больных с хронической сердечной недостаточностью при метаболическом синдроме. Халимов А.А., Рахимов Ш.М., Атаходжаева Г.А., Пягай Л.А. Терапевтический вестник Узбекистана.-№1,2013. Стр. 42 - 46.
2. Тезис. Состояние качества жизни и толерантности к физической нагрузке больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом. Халимов А.А., Рахимов Ш.М. Магистратура резидентлари ва клиник ординаторларнинг X – илмий амалий анжумани. 2012. Стр. 160.
3. Тезис. Ремоделирование левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью с метаболическим синдромом под влиянием терапии. Халимов А.А., Рахимов Ш.М. «Илмий кашфиётлар йўлида» Ёш олимлар илмий-амалий анжумани. 2013. Стр. 435.
4. Тезис. Особенности гемодинамических показателей у больных с хронической сердечной недостаточностью ФК II-III и метаболическим синдромом. Халимов А.А. «Илмий кашфиётлар йўлида» Ёш олимлар илмий-амалий анжумани. 2013. Стр. 436.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Доклада Президента Республики Узбекистан Ислама Каримова на международном симпозиуме «Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: «Здоровая мать – здоровый ребенок».

Основная литература

2. Агеев Ф.Т., Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения // Рус. мед. журн. - 2000. — Т.8. — №15/16.- 26-28.
3. Альтшулер М.Ю. /Лабораторная диагностика эндотелиальной дисфункции при метаболическом синдроме // Клинич. лаб. диагностика. - М., 2005. - №10. - С. 42
4. Аляви А.Л. Д.К. Тулаганова, Ш. Ибабекова, Н.А. Мирхайтова /Особенности внутримозговой гемодинамики у больных метаболическим синдромом в сочетании с артериальной гипертонией с различными типами ремоделирования левого желудочка // Кардиология Узбекистана. - Т., 2007. - №3-4. - С. 123
5. Аляви А.Л. Ш. Ибабекова, Д.К. Туляганова /Состояние внутримозговой гемодинамики у больных метаболическим синдромом в сочетании с артериальной гипертонией с различными типами ремоделирования левого желудочка//Актуальные проблемы диагностики, лечения и медицинской реабилитации заболеваний внутренних органов: Тез. республ. науч. - практ. конф. (20-21 сент. 2007 г., г. Ташкент). - Т., 2007. - С. 39
6. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиолог и - М.: МЕД пресс-информ, 2002 - 295 с.
7. Байдина О.И. Клинико-гемодинамическая характеристика и терапия больных с хронической сердечной недостаточностью: возрастные аспекты / Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- М., 2002.- 26 с.

8. Бакерия Л.А., В.Ю. Мерзляков, И.В. Ключников, М.А. Метаболический синдром и его влияние на результаты реваскуляризации миокарда//Анналы хирургии. -М., 2007. -№1.- С.5-8.
9. Беленков Ю.Н., Агманова Э.Т. Диастолическая функция сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и методы диагностики ее нарушений с помощью тканевой миокардиальной доплер-эхокардиографии // Кардиология. - 2003. - Т.43, №11. - 58-65.
10. Белов Ю.В., Варакин В.А. Структурно-геометрические изменения миокарда и особенности центральной гемодинамики при постинфарктном ремоделировании левого желудочка// Журн. Сердеч. недостаточность. - 2003. — Т.4, №1.-С.25-28.
11. Бойцов А. Центральные и периферические механизмы патогенеза хронической сердечной недостаточности//Журн. Сердеч. недостаточность. — 2005.-Т.6, №2.-С.78-83.
12. Васюк Ю.А. Возможности и ограничения эхокардиографического исследования в оценке ремоделирования левого желудочка при ХСН // Журн. Сердеч. недостаточность. - 2003. - Т.4, №2. - 107-110.
13. Васюк Ю.А., Козина А.А., Ющук Е.Н. и др. Особенности систолической функции и ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Журн. Сердеч. недостаточность. - 2003.-Т.4, №2.-С.79-80.
14. Веселовская Н.Г. Г. А. Чумакова, А. А. Козаренко, О. В. Гриценко / Взаимосвязь эпикардального ожирения и коронарного атеросклероза у пациентов с метаболическим синдромом: научное издание // Российский медицинский журнал. - Москва, 2011. - №6. - С. 12-15.
15. Вигдорчик В. И. , В. Д. Прокопенко, Д. В. Симонов /Изменение суточной структуры артериального давления и морфо-функциональных характеристик сердца у больных с артериальной гипертензией, ассоциированной с метаболическим синдромом, в зависимости от

- приверженности к лечению в процессе трехлетнего наблюдения // Вестник новых медицинских технологий: периодический теоретический и научно-практический журнал. - Тула, 2005. - Том 12 N 3/4. - С. 80-82
16. Воевода М. И., Ю. И. Рагино [и др.] // Высокая распространенность метаболического синдрома у мужчин с коронарным атеросклерозом в Сибири: научное издание / // Российский кардиологический журнал. - Москва, 2010. - №1. - С. 65-69.
17. Глебовская Т. Д. Н. Н. Бурова, Н. В. Соловьева / Роль нарушения диастолической функции миокарда в развитии сердечной недостаточности у больных метаболическим синдромом, переносящих инфаркт миокарда без элевации сегмента ST // Артериальная гипертензия. - СПб., 2010. - Т16 N2. - С. 170-174
18. Горнякова Н.Б., Ботвин И.М., Сумароков А.Б. и др. Оценка жизнеспособности миокарда методом стресс-эхокардиографии с добутамином у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. - 2004. - Т.44, №7. - 29-34.
19. Громнацкий Н.И. Петрова Г. Д./Особенности поражения сердца при метаболической синдроме у пациентов молодого и среднего возраста : научное издание // Российский кардиологический журнал. - М., 2007. - №5. - С. 24-27
20. Евзерихина А.В., Тороп П.В., Дианкина М.С. Методические основы обучения в школе больных хронической сердечной недостаточностью // Журн. Сердеч. недостаточность. - 2005. - Т.6, №5. - 213-216.
21. Демин А. А., О. Ю. Шулятьева / Новые возможности блокатора рецепторов ангиотензина II телмисартана в лечении артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями // Клиническая медицина: ежемесячный научно-практический журнал / гл. ред. Ф. И. Комаров. - Москва : Медицина. - ISSN 0023-2149. - 2012. - Том 90 N 1. - С. 32-34

Дополнительная литература

22. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике : научное издание // Кардиология Узбекистана. - Ташкент, 2011. - N1-2. - С. 81-87
23. Евтерева Е. Д. , Стаценко М. Е./ Особенности морфофункциональных параметров сердца у больных хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом : научное издание // Кардиология Узбекистана. - Ташкент, 2010. - N2-3. - С. 308-309
24. Капелько В. И. Эволюция концепций и метаболическая основа ишемической дисфункции миокарда // Кардиология. - 2005. - Т.45, №9. 55-61.
25. Караева Е.В. , В.С. Волков / Изменение качества жизни у больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста с метаболическим синдромом : научное издание // Клиническая геронтология. - М., 2006. - №9. - С. 103
26. Караева Е.В., В.С. Волков / Качество жизни и комплайенс у больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста с метаболическим синдромом : научное издание // Клинич. геронтология. - М., 2006. - №7. - С. 56-58.
27. Караева Е.В. Морфологические изменения миокарда по данным эхокардиографии у больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста с метаболическим синдромом : научное издание // Морфология. - СПб., 2006. - №5. - С. 50
28. Карпов Ю.А. Роль нейрогуморальных систем в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: эндотелиальные факторы // Журн. Сердеч. недостаточность. - 2002. - Т.3, №1. - 22-24.
29. Каюмов У.К. Хатамова, М.Л. Саипова, М.Н. Бадритдинова и др /Продолжительность болевого приступа у больных ишемической болезнью сердца при наличии отдельных компонентов метаболического синдрома // Кардиология Узбекистана. - Т., 2007. - №3-4. - С. 47-50.

- 30.Каюмов У.К. М.С. Адилова, Д.Т. Хатамова / Результаты многолетних исследований метаболического синдрома: научное издание// Кардиология СНГ. - Т., 2005. - №2, прилож. - С. 92
- 31.Кузнецов Г.Э. Динамика ремоделирования сердца в процессе формирования сердечной недостаточности и ее коррекция / Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Оренбург, 2004. - 34 с.
- 32.Маколкин В.И. . Подзолков В.И., Напалков Д.А. / Метаболический синдром с точки зрения кардиолога: диагностика, немедикаментозные и медикаментозные методы лечения : научное издание // Кардиология. - М., 2002. - №12. - С. 91-97.
- 33.Мамедов М.Н. /Возможны ли диагностика и лечение метаболического синдрома в реальной практике: научное издание // Леч. врач. - М., 2006. - №6. - С. 34-39.
- 34.Мамедов М.Н. О.В. Косматова, Л.А. Хадипаш, Н.В. Киселева, Р.Г. Оганов / Изменение суммарного коронарного риска на фоне монотерапии эндалаприлом: динамика корригируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с метаболическим синдромом : научное издание // Рос. кардиол. журн. - М., 2002. - №1. - С. 41-44. - Библиогр.: 21 назв.
- 35.Мазур Н.А. Диастолическая форма сердечной недостаточности (этиология, патогенез) // Рос. кардиол. журн. - 2002. - №2. - 58-61.
- 36.Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Перспективы в лечении хронической сердечной недостаточности // Журн. Сердеч. недостаточность. - 2002. — Т.3, № 3 . - 109-114.
- 37.Никифоров В.С. /Комплексная оценка дисфункции миокарда у больных с метаболическим синдромом // Эфферентная терапия. - СПб, 2007. - №1. - С. 99-100
- 38.Олейников В.Э., И.Б. Матросова, И.В. Елисеева, Ю.А. Томашевская/ Влияние карведилола на инсулинорезистентность как фактор, определяющий клиническую эффективность при метаболическом

- синдроме: научное издание / В.Э. Олейников, // Российский кардиологический журнал. - Москва, 2009. - №2. - С. 59-64
- 39.Ополонский Д.В. , Н.И. Максимов /Структурные и функциональные изменения артериальных сосудов у больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом : научное издание // Кардиология. - Москва, 2009. - №6. - С. 10-14.
- 40.Остроумова О.Д., Шорикова Е.Г., Мамаев В.И. Фармакоэкономические аспекты лечения больных с хронической сердечной недостаточностью в условиях стационара // Кардиология. - 2004. - Т.44, №2. - 108-110.
- 41.Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. - 3-е изд., испр. - М.: Миклош, 2004. — 319 с.
- 42.Тигай Ж.Г. , Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалава /Современные возможности профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных с метаболическим синдромом: обзор // Центрально-Азиатский медицинский журнал. - Бишкек, 2005. - №6. - С. 311-322.
- 43.Ускова О.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Ремоделирование левого желудочка у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью // Журн. Сердеч. недостаточность. - 2004. - Т.5, №3. - 136-139.
- 44.Шиллер Н.Б., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. — 2-е изд. - М.: Практика, 2005. - 344 с.
- 45.Шляхто Е.В., Галагудза М.М., Нифонтов Е.М. и др. Метаболизм миокарда при хронической сердечной недостаточности и современные возможности метаболической терапии // Журн. Сердеч. недостаточность. — 2005а. - Т.6, №4.-С.148-155.
- 46.Штегман О.А., Терещенко Ю.А. Систолическая и диастолическая дисфункции левого желудочка - самостоятельные типы сердечной недостаточности или две стороны одного процесса? // Кардиология- 2004. - Т.44, №2. — 82-86.

47. Abraham W.T., Hayes D.L. Cardiac resynchronization therapy for heart failure // *Circulation*. - 2003. - Vol. 108, №21. - P.2596-2603.
48. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* — 2005. - Vol.352, №3.-P.225-237.
49. Barrington S.F., Chambers J., Hallett W.A. et al. Comparison of sestamibi, thallium, echocardiography and PET for the detection of hibernating myocardium // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. - 2004. - Vol. 31, №3. - P.355-361.
50. Bella P.D., Carbucicchio C. Non-contact left ventricular endocardial mapping for cardiac resynchronisation therapy: a "slow conduction" towards the fast solution // *Heart*. - 2004. - Vol.90, №5. - P.483-484.
51. Chow A.W., Lane R.E., Cowie M.R. New pacing technologies for heart failure // *B.M.J.* 2003. -Vol. 326, №7398. - P . 1073-1077.
52. Dokainish H. Tissue Doppler imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function // *Curr. Opin. Cardiol.*-2004.-Vol. 19, №5.-P.437-441.
53. Emilsson K., Loiske K. Isovolumetric relaxation time of the right ventricle assessed by tissue Doppler imaging // *Scand. Cardiovasc. J.* - 2004. - Vol. 38, №5.-P.278-282.
54. Gaasch W.H., Zile M.R. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure // *Annu. Rev. Med.* - 2004. - Vol.55. - P.373-394.
55. Ghesani M., Depuey E.G., Rozanski A. Role of F-18 FDG positron emission tomography (PET) in the assessment of myocardial viability // *Echocardiography*. - 2005. - Vol. 22, №2. - P. 165-177.
56. Grassi G., Vincenti A., Brambilla R. et al. Sustained sympathoinhibitory effects of cardiac resynchronization therapy in severe heart failure // *Hypertension*. — 2004. - Vol. 44, №35. - P.727-731.
57. Kass D.A., Bronzwaer J.G.F., Paulus W.J. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? // *Circ. Res.* - 2004. - Vol. 94, №12. - P.1533-1542.

- 58.Kautzner J., Riedlbauchova L., Cihak R. et al. Technical aspects of implantation of LV lead for cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 2004. - Vol. 27, №6, pt. 1. - P.783-790.
- 59.Lane R.E., Chow A.W.C., Chin D. et al. Selection and optimisation of biventricular pacing: the role of echocardiography // *Heart.* - 2004. — Vol. 90, suppl.VI.-P.vilO-vil6.
- 60.McAlister F.A., Ezekowitz J.A., Wiebe N. et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure // *Ann. Intern. Med.*-2004.-Vol. 141, №5.-P.381-390.
- 61.Mehta D., Iskandrian A.E. Myocardial viability: nuclear assessment // *Echocardiography.* -2005. -Vol. 22, №2. - P . 155-164.
- 62.Miller D., Farah M.G., Liner A. et al. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* - 2004. - Vol. 17, №5. - P.443- 447.
- 63.Perna E.R., Macin S.M., Canella J.P.C. et al. High levels of troponin T are associated with ventricular remodeling and adverse in-hospital outcome in heart failure // *Med. Sci. Monit.* - 2004. - Vol. 10, №3. - P.CR90-CR95.
- 64.Pislaru C , Bruce C.J., Anagnostopoulos P.C. Ultrasound strain imaging of altered myocardial stiffness: stunned versus infarcted reperfused myocardium // *Circulation.* -2004. -Vol. 109, №23. -P.2905-2910.
- 65.Sato Y., Kita T., Takatsu Y. et al. Biochemical markers of myocyte injury in heart failure // *Heart.* - 2004. - Vol. 90, № 10. - P. 1110-1113.
- 66.Swedberg K., Cleland J., Dargie H. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005) // *Eur. Heart J.* - 2005. -Vol.26, №11.-P.1115-1140.
- 67.Yamaguchi H., Yoshida J., Yamamoto K. et al. Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol. 43, №1. - P.55-60.

68. Yang H.S., Kang S.J., Song J.K. et al. Diagnosis of viable myocardium using velocity data of Doppler myocardial imaging: comparison with positron emission tomography // J. Am. Soc. Echocardiogr. - 2004. - Vol. 17, №9. - P.933-940.
69. Yao S.S., Chaudhry F.A. Assessment of myocardial viability with dobutamine stress echocardiography in patients with ischemic left ventricular dysfunction // Echocardiography. - 2005. - Vol. 22, № 1.-P.71-83.
70. Yu CM., Bax J.J., Monaghan M. et al. Echocardiography evaluation of cardiac dyssynchrony for predicting a favourable response to cardiac resynchronisation therapy // Heart. - 2004b. - Vol. 90, suppl. VI. - P.vil7-22.
71. Zile M.R., Baicu C.F., Gaasch W.H. Diastolic heart failure - abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle // N. Engl. J. Med. - 2004. - Vol. 350, №19. - P. 1953-1959.
72. <http://lechenie-serdca.ru/ostryj-koronarnyj-sindrom/epidemiologiya-ostrogokoronarnogo-sindroma.html>
73. <http://meduniver.com/Medical/Neotlogka/544.html>
74. <http://www.who.int/publications/ru/>