

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М. Д. СТРАЖЕСКА»**

ЯРОШ ВІТАЛІНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: 616.12–008.331.1-053.9: 616.12–008.46–08:615.22

**ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ
ВИКИДУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОХИЛОМУ ВІЦІ:
ВПЛИВ ДОВГОТРИВАЛОЇ ТЕРАПІЇ СПРОНОЛАКТОНОМ
ТА ТРИМЕТАЗИДИНОМ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2017

Дисертація на правах рукопису

Робота виконана в Державній установі «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України», м. Київ

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор **Єна Лариса Михайлівна**, Державна установа «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України», м. Київ, завідувач відділом клінічної та епідеміологічної кардіології.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Свіщенко Євгенія Петрівна**, Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, м. Київ, завідувача відділом гіпертонічної хвороби;

доктор медичних наук, професор **Долженко Марина Миколаївна**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України, м. Київ, завідувач кафедри кардіології.

Захист відбудеться « 26 » вересня 2017 р. о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 у Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (03680, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (03680, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5).

Автореферат розісланий «_____» _____ 2017 р.

**Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради**

Деяк С. І.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Пандемічне поширення синдрому хронічної серцевої недостатності (ХСН) пов'язують з постарінням населення та успіхами в лікуванні гострої серцевої патології (Roger V. L., 2013). Вагомий внесок в цю динаміку здійснює артеріальна гіпертензія (АГ), що є найбільшим популяційним фактором ризику ХСН зі збереженою фракцією викиду (ХСНЗФВ) (Samson R. et al., 2016; Коваленко В. М. та співавт., 2013). Стратегія фармакотерапії високоефективна при ХСН зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) виявилась недієвою у покращенні прогнозу пацієнтів з ХСНЗФВ, здійснюючи вплив лише на клінічну симптоматику та знижуючи рівні госпіталізацій (McMurray J. J. et al., 2008; Oghlakian G. O. et al., 2011; Воронков Л. Г., 2013). Як перспективний шлях лікування ХСНЗФВ розглядають блокаду мінералокортикоїдних рецепторів у зв'язку з плейотропністю ефектів – гальмування запалення та активації вільнорадикальних процесів, регрес гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), покращення еластичності судин та міокардіальної перфузії (Kurrelmeier K. et al., 2014).

Використання триметазидину у хворих з ХСН зі зниженою ФВ за даними мета-аналізу призводило до збільшення тривалості виконання навантажувальних тестів, покращення функціонального класу (ФК) та систолічної функції міокарду (Gao D. та співавт., 2011 р.), що супроводжувалось зниженням загальної смертності, частоти серцево-судинних ускладнень та госпіталізацій. Окрім вказаних вище позитивних впливів, при використанні триметазидину у хворих з ХСН спостерігалось зниження рівня мозкового натрійуретичного пептиду – лабораторного маркера важкості ХСН. На фоні зниження частоти госпіталізацій, триметазидин не здійснював вплив на рівень загальної смертності (Zhang L. et al., 2012). У багатоцентровому ретроспективному дослідженні встановлено зниження рівнів госпіталізацій, загальної та серцево-судинної смертності у хворих з ХСН, що отримували триметазидин (Fragasso G. et al., 2013). Однак, вищезазначені дослідження не стосувались хворих ХСНЗФВ. Існують нечисельні дані позитивного впливу триметазидину у хворих з ХСНЗФВ у віці 75–89 років (Єна Л. М., Грушовська В. М., 2010) та при ХСН неішемічного генезу (Winter J. et al., 2014, Zhou X. et al., 2014). Відсутність даних про можливі позитивні ефекти та доцільність одночасного застосування спіронолактону та триметазидину з метою оптимізації лікування хворих з ХСНЗФВ визначила основне завдання нашого дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційну роботу виконано в рамках науково-дослідної роботи відділу клінічної та епідеміологічної кардіології Державної установи «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України» «Розробка нових методів лікування хворих літнього та старечого віку з артеріальною гіпертензією, асоційованою з серцево-судинною патологією з використанням препаратів метаболічної та антифібротичної дії» (номер державної реєстрації 0112U000525). Автор була співвиконавцем зазначеної науково-дослідної роботи.

Мета і завдання дослідження. Підвищити ефективність лікування хворих похилого віку на гіпертонічну хворобу (ГХ), ускладнену ХСНЗФВ шляхом вивчення особливостей клінічного статусу, структурно-функціонального стану серця,

магістральних артерій, системної гемодинаміки, показників добового моніторингу артеріального тиску (АТ), судинно-рухової функції ендотелію та впливу на вказані параметри додаткового призначення спіронолактону та його комбінації з триметазидином.

Для досягнення мети були сформульовані наступні завдання:

1. Визначити особливості циркадного ритму АТ та показників добового моніторингу АТ, якість контролю офісного АТ у хворих на ГХ, перебіг якої ускладнився ХСН зі збереженою ФВ.

2. Дослідити морфофункціональний стан серця та системної гемодинаміки у хворих на неускладнену ГХ та ГХ, перебіг якої ускладнився ХСН зі збереженою ФВ.

3. Оцінити пружно-еластичні властивості артерій та функціональний стан ендотелію у хворих на ХСН зі збереженою ФВ.

4. Встановити зв'язок структурно-функціонального стану серця, параметрів пружно-еластичного стану артерій та ендотеліальної функції з якістю життя та переносимістю фізичних навантажень у хворих на ГХ похилого віку з ознаками ХСН зі збереженою ФВ.

5. Провести порівняльну оцінку впливу тривалої терапії спіронолактоном та його комбінації з триметазидином на морфо-функціональний стан серця, магістральних артерій, пружно-еластичні властивості артерій, добову динаміку АТ, якість життя, переносимість фізичних навантажень у хворих на ГХ, ускладнену ХСН зі збереженою ФВ.

Об'єкт дослідження: гіпертонічна хвороба, хронічна серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду.

Предмет дослідження: структурно-функціональний стан серця, магістральних артерій, системної гемодинаміки, ендотеліальна дисфункція, показники добового моніторингу АТ (ДМАТ), рівень N-термінального мозкового натрійуретичного пропептиду (Nt-proMНУП), якість життя хворих з ХСНЗФВ в похилому віці.

Методи дослідження: загальноклінічні, антропометричні, анкетування за Міннесотським опитувальником якості життя (МОЯЖ) для хворих з ХСН, тест 6-хвилинної ходьби з метою оцінки переносимості фізичних навантажень та встановлення ФК ХСН за класифікацією NYHA, інструментальні (трансторакальна ехокардіографія (ЕхоКГ) з тканинною доплерографією для визначення параметрів морфофункціонального стану серця, ДМАТ, дуплексне сканування загальних сонних артерій для оцінки товщини комплексу інтима-медіа, неінвазивне дослідження пружно-еластичних параметрів артерій з визначенням центрального аортального тиску та розрахункової швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ), проба на ендотелійзалежну вазодилатацію (ЕЗВД) для оцінки вазомоторної функції ендотелію), лабораторні (визначення плазмового рівня Nt-proMНУП як лабораторного маркера ХСНЗФВ, біохімічне дослідження крові, розрахунок швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-ЕРІ для оцінки функціонального стану нирок), параметричні та непараметричні методи статистичної обробки отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше представлено комплексну характеристику хворих на ГХ, ускладнену ХСНЗФВ, що дало можливість поглибити уявлення про патофізіологічні механізми формування «гіпертензивного фенотипу» ХСН зі збереженою ФВ в похилому віці.

Вперше, поряд з концентричною ГЛШ та діастолічною дисфункцією, з'ясовано роль судинного фактора – пружно-еластичних властивостей аорти та ендотеліальної дисфункції – як важливих складових формування ХСНЗФВ у хворих на ГХ в похилому віці. Зростання системної артеріальної, регіональної та локальної аортальної жорсткості при ХСНЗФВ відбувається паралельно з погіршенням діастолічної функції серця. Виявлено значущість метаболічних порушень – гіперурикемії та гіперглікемії – в поглибленні ендотеліальної дисфункції при «гіпертензивному фенотипі» ХСНЗФВ. Недостатній контроль АТ за даними ДМАТ асоціює з високою швидкістю ранкового підйому АТ та порушеннями циркадного ритму АТ з домінуванням типу non-dipper.

Аналіз тривалого лікування в трьох паралельних групах визначив роль як суто контролю АТ, так і фармакодинамічної специфіки препаратів в позитивній динаміці клінічного перебігу, зворотного ремоделювання серця та судин. На тлі співставного з базисною терапією зниження офісного АТ, лікування з додаванням спіронолактону призводило до більшого зростання толерантності до фізичного навантаження, покращення якості життя хворих з ХСН, більшої частоти відновлення порушеного циркадного ритму АТ, виразного зменшення ГЛШ, дилатації лівого передсердя (ЛП), систолічного АТ в легеневій артерії (САТ_{ЛА}) за рахунок суттєвого покращення діастолічної функції ЛШ. Приєднання триметазидину до спіронолактону дозволило досягти зменшення ФК за NYHA у 66,7 % та зростання ШКФ. Нефропротекторні властивості триметазидину підтверджує факт переходу 80 % хворих до менших стадій хронічної хвороби нирок (ХХН).

Практичне значення отриманих результатів. Практична значущість дослідження визначається можливістю підвищення ефективності лікування хворих на ГХ, що ускладнилась ХСНЗФВ. Додаткове призначення спіронолактону та спіронолактону з триметазидином у хворих з ХСНЗФВ призводить до більш виразного зростання толерантності до фізичного навантаження та якості життя, в разі комбінації – зменшення ФК ХСН через 12 місяців лікування.

Базисна терапія та терапія з включенням спіронолактону та триметазидину дозволяє ефективно контролювати АТ та відновлювати фізіологічний циркадний ритм АТ. Однак, тільки додаткове призначення спіронолактону та його комбінації з триметазидином призводило до статистично значущого зростання частки dippers та зменшення частки non – dippers через 12 місяців лікування з повною ліквідацією інших патологічних профілів АТ.

Визначено чинники, що обумовлюють позитивну клінічну динаміку - зміни в структурно-функціональному стані серця, магістральних артерій та нирок. Регрес ГЛШ, зменшення об'єму ЛП та поліпшення діастолічної функції ЛШ відбувались кількісно більш виразно в разі додаткового використання спіронолактона та його комбінації з триметазидином. Встановлено, що статистично значуще зниження САТ_{ЛА} до нормальних значень відбувається лише в разі лікування з додаванням спіронолактону. Додавання комбінації спіронолактону та триметазидину до базисного лікування призводило до зростання ШКФ на 24,0 % через 12 місяців лікування.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дисертаційної роботи впроваджено в практику роботи терапевтичного відділення госпіталю «Печерський» для інвалідів та ветеранів Великої Вітчизняної Війни Печерського району м. Києва (08.12.2016 р.), Всеукраїнського центру професійної реабілітації інвалідів міністерства соціальної політики (с. Лютіж) (13.02.2017 р.), консультативно-діагностичного відділення Державної установи «Інститут серця МОЗ України» (12.01.2017 р.), відділення клінічної та епідеміологічної кардіології Державної установи «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України» (17.01.2017 р.) та в навчальний процес кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (01.03.2017 р.), що підтверджено актами впровадження.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою працею здобувача. Автором обґрунтовані актуальність даного дослідження, проведено патентний пошук, здійснено аналіз наукової літератури, визначено його обсяг та відібрано тематичних хворих. Основний внесок дисертанта полягає в проведенні комплексного клініко-інструментального дослідження. Самостійно проведено обстеження хворих, включаючи ЕхоКГ у В- та М-режимах, доплерівське дослідження в імпульсному режимі внутрішньосерцевої гемодинаміки та загальних сонних артерій, визначено ЕЗВД та ШППХ в обстежуваних хворих. Дисертантом створено базу даних на персональному комп'ютері, проведено математичну та статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз, узагальнення та написання розділів дисертації, підготовлено до друку наукові статті у фахових виданнях та тези наукових доповідей. Мета, завдання дослідження, висновки та практичні рекомендації сформульовані автором разом з науковим керівником. Здобувачем написаний та оформлений текст дисертаційної роботи. Запозичень ідей або розробок співавторів публікацій не було.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи були представлені на Науково-практичній конференції та школі з міжнародною участю «Актуальні проблеми геронтології та геріатрії: від теорії до практики», присвяченій пам'яті академіка В. В. Фролькіса, Київ, 16–17 травня 2013 р.; Науково-практичній конференції та школі з міжнародною участю «Сучасні аспекти геронтології та геріатрії: від теорії до практики», присвячена 90-річчю з дня народження академіка В. В. Фролькіса, Київ, 26–27 травня 2014 р.; на міжнародному конгресі «Людина та ліки» – Україна 2015, Київ, 10–11 вересня 2015 р.; XVI Національному конгресі кардіологів України, Київ, 23–25 вересня 2015 р.; VI Національному конгресі геронтологів і геріатрів України, Київ, 19–21 жовтня 2016 р. – стендова доповідь; IV Світовому конгресі з гострої серцевої недостатності, Париж – Франція, 29 квітня – 2 травня 2017 р. (Heart Failure 2017 – 4th World Congress on Acute Heart Failure, Paris – France) – стендова доповідь. Апробація дисертації відбулася на засіданні Наукової ради сектору клінічної геронтології та геріатрії Державної установи «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України» (протокол № 1/17 від 14 березня 2017 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць, з них 5 статей у наукових спеціалізованих виданнях, що внесені до переліку фахових видань України (у тому числі 1 одноосібна, 3 у виданнях включених до

міжнародних наукометричних баз); 1 стаття у закордонному спеціалізованому журналі, 2 статті в інших періодичних виданнях України; 6 тез доповідей в матеріалах вітчизняних та міжнародних наукових конгресів та конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційну роботу викладено українською мовою на 183 сторінках машинописного тексту. Робота ілюстрована 24 таблицями та 16 рисунками. Складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків, списку використаних літературних джерел, що містить 189 джерел: кирилицею – 41, латиницею – 148.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. В дослідження включено 132 пацієнта віком від 60 – 74 років ($68,7 \pm 1,2$ років) з ГХ II стадії, що знаходились на лікуванні у відділенні клінічної та епідеміологічної кардіології Державної установи «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України» та підписали інформовану згоду на проведення обстежень та лікування. Діагноз ГХ та ХСН верифіковано згідно рекомендацій Української асоціації кардіологів з діагностики та лікування АГ та ХСН. В послідовному 12 пацієнтів було виключено у зв'язку з рівнем Nt-proMНУП < 125 пг/мл. Концентрація Nt-proMНУП у хворих з ХСНЗФВ становила $249,5 \pm 36,4$ пг/мл проти $86,1 \pm 15,7$ пг/мл у хворих з ГХ.

Із включених в дослідження 120 пацієнтів контрольну групу склали 30 хворих на неускладнену ГХ (11 чоловіків – 36,7 % та 19 жінок – 63,3 %, середній вік – $67,7 \pm 1,4$ роки) та 90 – хворі з ХСНЗФВ (25 чоловіків – 27,8 % та 65 жінок – 72,2 %, середній вік – $69,6 \pm 1,5$ року), серед яких II ФК за NYHA реєструвався у 80,0 %, III ФК – у 20,0 %. Дистанція 6-хвилинної ходьби, як показник ФК ХСН, складала $368,6 \pm 5,3$ м у хворих з II ФК за NYHA та $249,3 \pm 12,6$ м – з III ФК за NYHA ($p < 0,001$). Пацієнти обох груп були співставними за віком та статтю, отримували сталу терапію (не менш як 3 місяці), що включала прийом інгібіторів системи ренін-ангіотензин – 100,0 %, β -блокатора – 67,8 %, діуретика – 79,5 %, антагоніста кальцію – 45,5 % в максимально толерантних дозах.

Критеріями виключення були верифікована гостра та хронічна форми ішемічної хвороби серця, фібриляція передсердь, вторинні артеріальні гіпертензії, ХСН I та IV ФК за NYHA, гостре порушення мозкового кровообігу, тяжка соматична патологія, некомпенсований цукровий діабет, психічні чи онкологічні захворювання, декомпенсація супутніх захворювань, хронічна хвороба нирок зі значеннями ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м², клінічно значущі зміни лабораторних аналізів, в тому числі рівень калія $\geq 5,5$ ммоль/л.

Дизайн дослідження передбачав вивчення патогенетичних механізмів «гіпертензивного фенотипу» ХСНЗФВ шляхом порівняння морфофункціонального стану серця і магістральних судин, системної гемодинаміки у хворих похилого віку з ГХ за умов відсутності та наявності ХСН та ефективність довготривалої терапії спіронолактоном та його комбінацією з триметазидином у хворих з ХСНЗФВ.

Обстеження проводились усім хворим первинно, через 6 та 12 місяців лише у групах хворих з ХСНЗФВ. Відповідно до режиму лікування хворих було

розподілено на 3 групи: 1) група Б (n=30) – виключно базисна терапія; 2) група С (n=30) – додатково спіронолактон (25 мг/добу); 3) група С+Т (n=30) – спіронолактон (25 мг/добу) в комбінації з триметазидином (35 мг двічі/добу). При надмірному зниженні АТ корекція відбувалась за рахунок зменшення дозувань гіпотензивних препаратів, окрім спіронолактона. Досліджувані групи були співставні за характером базисної терапії.

Оцінювалась динаміка клінічної симптоматики, толерантності до фізичного навантаження, якості життя, показників офісного та добового АТ, структури, систолічної та діастолічної функції ЛШ, САТ_{ЛА}, пружно-еластичних властивостей аорти, ШКФ.

Плазмова концентрація Nt-proMНУП визначалась методом імуноферментного аналізу з використанням тест – системи Biomedica (Німеччина) на аналізаторі Multiskan Ascent V1.24 (Labsystems, Фінляндія).

Транторакальна ЕхоКГ проводилась в М-, В-режимах, в режимі імпульсно-хвильової, тканинної доплерографії з використанням ультразвукового сканера Xario SSA-660A (Toshiba, Японія) за стандартною методикою. Виконувалось дуплексне сканування загальних сонних артерій (Лелюк В. Г., 2003).

ДМАТ з оцінкою центральної гемодинаміки та пружно-еластичних властивостей аорти (ШППХ) проводили шляхом аналізу контуру пульсової хвилі осцилометричним методом.

ЕЗВД оцінювали за зміною діаметра плечової артерії при реактивній гіперемії (Celermajer D., 1992 в модифікації Thijssen D. H. та співавт., 2011).

Аналіз та статистичну обробку отриманих даних проводили методами варіаційної статистики з використанням параметричних методів за допомогою пакету статистичної комп'ютерної програми «STATISTICA 6.1». Під час аналізу значущості розбіжностей між двома групами за виразністю показника, що вимірюється числом, використовували t-критерій Ст'юдента. Непараметричний критерій Манна-Уїтні застосовувався для визначення вірогідності різниці між середніми величинами двох неоднорідних вибірок. Кореляційний та регресійний аналіз використовували з метою встановлення наявності взаємозв'язку між окремими показниками. При значеннях $p < 0,05$ розбіжності вважали статистично значущими.

Результати дослідження. Для хворих з ХСНЗФВ характерним був більш тривалий перебіг захворювання ($14,1 \pm 0,9$ проти $6,4 \pm 0,8$ років у групі контролю, $p < 0,001$) та недостатній контроль АТ. Перевищення цільових рівнів АТ зафіксовані у 93,3 % хворих з ХСНЗФВ, на відміну від 70 % – у пацієнтів з ГХ ($\chi^2 = 11,2$; $p < 0,01$). Середні значення систолічного АТ (САТ) у групі ХСНЗФВ склали $154,3 \pm 1,4$ мм рт.ст. в порівнянні з $145,5 \pm 2,3$ мм рт.ст. у хворих з ГХ ($p < 0,01$); пульсового АТ (ПАТ) – $65,9 \pm 2,5$ мм рт.ст., що на 9,5 % вище, ніж у групі ГХ ($p < 0,05$).

При ДМАТ у хворих на ХСНЗФВ в порівнянні з групою контролю виявлено підвищення середньодобових ($141,0 \pm 1,5$ проти $131,6 \pm 1,9$ мм рт.ст., $p < 0,001$), денних ($144,6 \pm 1,5$ проти $136,7 \pm 2,03$ мм рт.ст., $p < 0,01$) та нічних ($134,0 \pm 1,8$ проти $121,5 \pm 3,2$ мм рт.ст., $p < 0,001$) значень САТ та ПАТ ($63,2 \pm 0,9$ мм рт.ст. проти $54,9 \pm 1,4$ мм рт.ст., $p < 0,05$). В обох групах реєструвалась кількісно співставна

підвищена варіабельність САТ в активний період доби, при цьому варіабельність ДАТ була підвищеною протягом доби. Швидкість ранкового підйому САТ перевищувала рекомендовані значення в 3,2 рази у хворих з ХСНЗФВ та у 2,4 рази у хворих з ГХ ($p < 0,01$).

Нормальний циркадний ритм АТ (dipper) реєстрували у 40,0 % хворих на неускладнену ГХ порівняно з суттєво меншою часткою в групі ХСНЗФВ – 17,8 % ($\chi^2=6,21$; $p < 0,05$). Порушення добового профілю АТ з недостатнім нічним зниженням (non-dipper) одночасно обох перемінних АТ реєстрували у 23,3 % хворих з ГХ та 21,1 % – з ХСНЗФВ, частка night-peaker склала 3,3 % та 5,6 %, відповідно, over-dipper – 6,7 % та 4,4 %, відповідно. Значною в обох групах була частка пацієнтів із різноспрямованими зрушеннями САТ та ДАТ – наприклад, non-dipper за рівнем САТ та over-dipper за рівнем діастолічного АТ (ДАТ), що були включені до групи «змішані» типи, та реєструвались у 51,1 % хворих з ХСНЗФВ в порівнянні з 26,7 % хворих з неускладненою ГХ ($\chi^2=5,43$; $p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на ХСНЗФВ зареєстровано недостатній контроль АТ за даними як офісного вимірювання, так і ДМАТ, що сполучається з підвищеною варіабельністю САТ та ДАТ, прискоренням ранкового підйому САТ, недостатнім ступенем нічного зниження САТ та ДАТ, зменшенням частки хворих з фізіологічним профілем циркадного ритму АТ.

При вивченні морфо-функціонального стану серця виявлено високу частоту ГЛШ за наявної ХСН – 93,3 % проти 33,3 % у групі контролю ($\chi^2=47,7$; $p < 0,01$), що поєднувалась з більшим ступенем ГЛШ при співставних розмірах порожнини ЛШ (табл. 1).

Таблиця 1

Показники структурно-функціонального стану серця у хворих на ГХ та ХСНЗФВ, (М±m)

Показник	ГХ (n=30)		ХСНЗФВ (n=90)	
ЮЛП, мл/м ²	20,8±1,5		29,8±1,6*	
ВТС, ум.од.	0,48±0,02		0,47±0,01	
ФВ ЛШ, %	62,0±1,8		61,1±1,6	
ІКДО, мл/м ²	48,2±2,8		44,9±2,5	
ІКСО, мл	18,6±1,5		18,1±1,3	
ІММ ЛШ, г/м ²	115,7±6,1		133,4±3,3**	
ІММ ЛШ, г/м ²	чол.	жін.	чол.	жін.
	114,7±5,8	103,2±6,0	146,3±4,2**	128,3±2,9**
ПШ, мм	29,1±0,6		30,6±0,6*	
САТ _{ЛА} , мм рт.ст.	20,4±1,3		28,0±1,6**	
Е/А, ум. од.	0,87±0,04		0,92±0,06	
Е/Е', ум.од.	6,1±0,4		10,7±0,5*	
IVRT, мс	84,7±6,0		114,1±5,5*	
DT, мс	204,4±12,1		231,3±11,1*	

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ при порівнянні зі значеннями показників у групі ГХ

При аналізі за типом ремоделювання ЛШ у 43,3 % хворих на неускладнену ГХ виявлено концентричне ремоделювання, що реєструвалось в 6 разів частіше, ніж у хворих на ХСНЗФВ ($\chi^2=22,7$; $p<0,01$). Водночас у 68,9 % хворих з ХСНЗФВ превалюючим був концентричний тип ГЛШ.

Зростання індексу маси міокарда (ІММ) ЛШ відбувалось паралельно з достовірним збільшенням індексу об'єму ЛП (ІОЛП) та поглибленням діастолічної дисфункції ЛШ: E/E' у хворих з ХСНЗФВ на 75,4 % перевищував значення групи ГХ. При вивченні діастолічної функції за параметрами трансмітрального кровотоку не встановлено розбіжностей показника E/A , при цьому тривалість $IVRT$ у хворих з ХСН на 34,7 % перевищувала значення у групі контролю, тривалість DT – на 13,2 %. У 74,4 % пацієнтів з ХСНЗФВ встановлена діастолічна дисфункція за типом порушення релаксації, у 25,6 % – псевдонормалізація. В той же час у 30,0 % хворих на ГХ не зареєстровано порушень діастолічної функції, у 70,0 % реєструвалась діастолічна дисфункція за типом порушення релаксації. Кореляції між E/E' і $Nt\text{-proMНУП}$ ($r=0,22$, $p<0,01$), балами згідно МОЯЖ ($r=0,33$, $p<0,01$), ФК ХСН ($r=0,22$, $p<0,05$) віддзеркалюють поглиблення діастолічної дисфункції з наростанням тяжкості ХСНЗФВ.

Порівняно з хворими контрольної групи значення SAT_{LA} у хворих з ХСНЗФВ були вищими на 37,3 %, у 30,5 % з них реєструвалась легенева гіпертензія 1-го ступеня. SAT_{LA} зростав паралельно з поглибленням діастолічної дисфункції за E/E' ($r=0,24$, $p<0,05$) та з розширенням правого шлуночка (ПШ) ($r=0,32$, $p<0,01$).

Притаманна для ГХ підвищена жорсткість артерій зростала в разі ХСНЗФВ: системна артеріальна (підвищення ПАТ на $12,4\pm 0,5$ мм рт.ст.), регіональна та локальна жорсткість аорти (прискорення ШППХ на $1,30\pm 0,04$ м/с та збільшення індекса жорсткості аорти на 44,2 %). Визначено значення підвищеної жорсткості аорти як чинника зниження толерантності до фізичного навантаження – збільшення індекса жорсткості аорти асоціює зі скороченням дистанції 6-хвилинної ходьби ($r=-0,23$; $p<0,05$).

Встановлено поглиблення ендотеліальної дисфункції у хворих з ХСНЗФВ: зменшення ЕЗВД в 3,1 рази в порівнянні з неускладненою ГХ відбувається паралельно зі збільшенням ІММ ЛШ ($r=-0,25$; $p<0,05$) та прискоренням ШППХ ($r=-0,20$; $p<0,05$). Значимість ендотеліальної дисфункції в формуванні синдрому ХСНЗФВ засвідчує зв'язок ЕЗВД з ФК за NYHA ($r=-0,38$; $p<0,01$), з дистанцією 6-хвилинної ходьби та концентрацією $Nt\text{-proMНУП}$ ($r=0,37$; $p<0,01$ та $r=-0,30$; $p<0,1$ відповідно). Зниження ЕЗВД пов'язано з метаболічними порушеннями – гіперурикемією ($r=-0,25$; $p<0,05$) та гіперглікемією ($r=-0,23$; $p<0,05$). Реєструвалось потовщення комплексу інтима-медіа на $0,120\pm 0,006$ мм у хворих з ХСНЗФВ порівняно з неускладненою ГХ ($p<0,001$).

Довготривале лікування з використанням базисної терапії, додаткового призначення спіронолактону та його комбінації з триметазидином призводило до позитивної динаміки клінічного перебігу серцевої недостатності. Покращення якості життя хворих з ХСНЗФВ відмічалось в усіх групах через 6 та 12 місяців лікування (рис. 1А). Співставне зменшення кількості балів згідно МОЯЖ в групі спіронолактону (на 27,7 %) та комбінації спіронолактону з триметазидином

(на 24,2 %) було достовірно більшим в порівнянні з групою базисного лікування (на 15,4 %). Підвищення толерантності до фізичного навантаження реєструвалось в усіх групах вже через 6 місяців лікування (рис. 1Б). При цьому статистично значущі розбіжності між досліджуваними групами при проведенні тесту 6-хвилинної ходьби встановлені лише через 12 місяців. Найбільший приріст пройденої дистанції зафіксовано у групі С+Т (55 ± 8 м), що майже вдвічі більше ніж в групі базисного лікування (26 ± 9 м). Це знайшло своє відображення в покращенні функціонального стану хворих – достовірне зменшенням ФК за NYHA на 40 % відбувалось лише за умов додаткового застосування триметазидину.

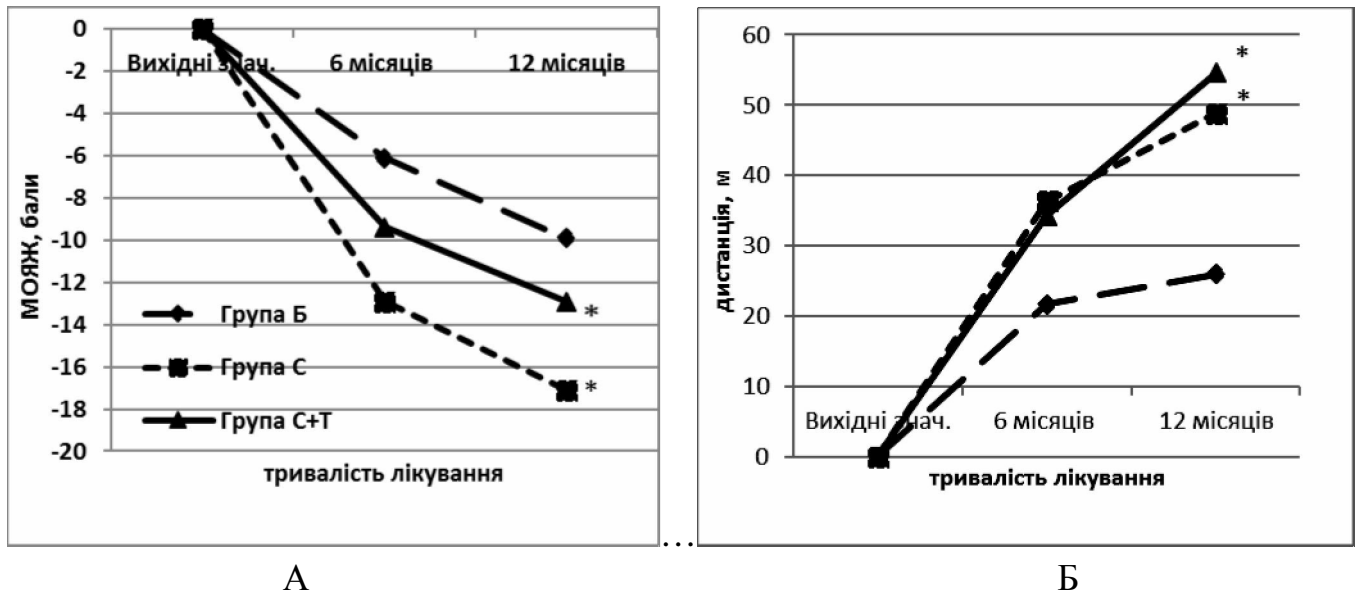


Рис. 1 Зміни якості життя за МОЯЖ (А) та дистанції 6-хвилинної ходьби (Б) під впливом різних видів лікування

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні зі значеннями показників у групі Б

Всі три види терапії призводили до достовірного зниження як офісного, так і амбулаторного АТ, вже через 6 місяців лікування, однак більш виразні зміни реєстрували через 12 місяців. Додаткове призначення спіронолактону та його комбінації з триметазидином здійснювало більш виразний вплив щодо зниження офісного САТ через 12 місяців лікування (на $21,5\pm 2,8$ мм рт.ст. та на $18,1\pm 2,5$ мм рт.ст. відповідно проти $14,6\pm 2,0$ мм рт.ст. у групі Б, $p < 0,05$). Це поєднувалось зі збільшенням добового індексу САТ та рівнозначним уповільненням швидкості ранкового підйому САТ. На цьому фоні вірогідне зростання частки пацієнтів з фізіологічним профілем АТ відбувалось лише в групі С та С+Т за рахунок збільшення частки *dippers* та зменшення частки *non-dippers* (відповідно $\chi^2=4,4$ та $\chi^2=5,6$; $p < 0,05$).

Суттєві розбіжності в залежності від типу лікування виявлено при оцінці регресу ГЛШ, що в разі призначення спіронолактону склав 8,8 % (з $126,8\pm 7,4$ до $115,6\pm 5,0$ г/м²), при застосуванні С+Т – 11,0 % (з $133,7\pm 6,0$ до $119,2\pm 4,9$ г/м²) та в групі Б – 3,9 % (з $130,1\pm 4,9$ до $124,9\pm 4,1$ г/м²). Зворотній розвиток ГЛШ супроводжувався паралельним зменшенням показника Е/Е' на 21,5 % (на $2,3\pm 0,8$ ум.од., $p < 0,05$), на 25,7 % (на $2,8\pm 0,5$ ум.од., $p < 0,001$) та на 11,4 %

(на 1,2 ум.од.) у відповідних групах. Якщо до лікування легенева гіпертензія 1 ст. реєструвалась у третини хворих з ХСНЗФВ, то в разі лікування спіронолактоном та його комбінацією з триметазидином відмічалась повна нормалізація рівня САТ_{ЛА} на противагу базисній терапії.

Динаміка зменшення ІОЛП була найбільш виразною в групі С – на 13,6 % (з 34,6±1,7 до 30,0±1,9 мл/м²) та С+Т – на 15,0 % (з 29,3±1,6 до 24,9±1,1 мл/м²), в той час як в групі Б – лише на 2,8 % (з 27,7±1,5 до 26,9±1,6 мл/м²). Частка хворих з ІОЛП>34 мл/м² у групі базисного лікування становила 20 % при первинному обстеженні та залишалась незмінною під впливом 6 та 12-місячного лікування. На противагу базисній терапії в групі С реєструвалось зменшення частки хворих зі збільшеним ІОЛП з 66,7 % до 40,0 % через 6 місяців лікування ($\chi^2=4,28$; $p<0,05$) та до 26,7 % через 12 місяців лікування ($\chi^2=9,64$; $p<0,001$). Схожі за динамікою зміни відмічено у групі С+Т, де ІОЛП>34 мл/ м² реєструвався у 33,3 % хворих при первинному обстеженні та виявлявся лише у 16,7 % хворих через 6 місяців лікування ($\chi^2=2,22$; $p>0,05$), зменшуючись до 6,7 % через 12 місяців лікування ($\chi^2=6,67$; $p<0,001$).

Додаткове призначення спіронолактону та його комбінації з триметазидином, на відміну від базисної терапії, призводило до покращення функціонального стану аорти: розрахункова ШППХ кількісно однаково знижувалась (на 0,50±0,07 м/с), зменшувався індекс жорсткості аорти (на 59,9 % та 71,7 %, відповідно). Це частково можна пов'язати зі зворотнім розвитком судинної гіпертрофії. Товщина комплексу інтима-медіа в разі використання С та С+Т достовірно зменшувалась вже через 6 місяців лікування, за умов базисної терапії – через 12 міс.

Закономірним наслідком покращення пружно-еластичних властивостей аорти було достовірне зниження САТ та ПАТ в аорті через 12 місяців лікування, що відбувалось виключно в групах С та С+Т: з 140,6±3,0 до 134,5±2,9 мм рт.ст. та з 60,4±2,4 до 53,5±2,2 мм рт.ст. відповідно у групі С; з 136,2±2,6 до 130,1±2,0 мм рт.ст. та з 58,5±1,9 до 52,5±2,2 мм рт.ст. у групі С+Т.

Зростання ЕЗВД під впливом додаткового призначення спіронолактону та його комбінації з триметазидином було суттєво більшим і супроводжувалось її нормалізацією у 80 % та у 70 % хворих ($\chi^2=21,60$; $p<0,01$; $\chi^2=15,15$; $p<0,01$ відповідно) на противагу базисній терапії – у 23,3 % хворих ($\chi^2=1,00$; $p>0,05$).

Таким чином, включення спіронолактону та його комбінації з триметазидином до базисної терапії ХСН дозволяє досягти більш виразного зростання толерантності до фізичного навантаження, покращити якість життя хворих з ХСН. Про патогенетичну обґрунтованість такої терапії засвідчують позитивні зрушення в центральних ланках патогенезу ХСН: зниження центрального аортального тиску та САТ_{ЛА}, регрес ГЛШ, зменшення виразності діастолічної дисфункції, покращення пружно-еластичних властивостей судин та функціонального стану судинного ендотелію.

Проведеним аналізом встановлено, що приєднання триметазидину до спіронолактону поєднувалось з більш виразним покращенням перебігу ХСН – вірогідним зменшенням ФК за NYHA на 0,40±0,01 ум.од. з переходом 66,7 % хворих в менший ФК за NYHA. Також спостерігалось достовірне зростання ШКФ (на 14,9±0,8 мл/хв/1,73 м²) виключно при сумісному використанні спіронолактону з

триметазидином, що засвідчує позитивний вплив триметазидину на функціональний стан нирок. Ця позитивна динаміка ШКФ відобразилась у збільшенні частки хворих з I ст. ($\chi^2=1,46$; $p>0,05$) та II ст. ХХН ($\chi^2=5,71$; $p<0,05$ відповідно) в порівнянні з вихідним розподілом та відповідним зменшенням кількості хворих з III стадією ХХН через 12 місяців лікування ($\chi^2=12,27$; $p<0,01$), що є свідченням позитивного впливу триметазидину.

ВИСНОВКИ

На основі дослідження структурно-функціонального стану серця та артерій, системної гемодинаміки, рівнів мозкового натрійуретичного пропептиду, функціонального стану та якості життя хворих похилого віку з ГХ та ХСН зі збереженою ФВ II–III ФК за НУНА та їх змін на тлі лікування з додатковим використанням спіронолактону та його комбінації з триметазидином вирішено актуальну задачу кардіології – покращення лікування хворих з ХСН зі збереженою ФВ.

1. Більша тривалість АГ на тлі недостатнього її контролю призводить до розвитку ХСН зі збереженою ФВ та виступає, поряд з віком, чинником погіршення толерантності до фізичного навантаження (r з віком $-0,50$, $p<0,05$ та з дистанцією 6-хвилинної ходьби $-0,37$; $p<0,05$).

В порівнянні з хворими на неускладнену ГХ у хворих з ХСН реєструються більш високі рівні офісного, середньодобового, денного та нічного АТ, швидкості ранкового підйому АТ. Частота порушень циркадного ритму АТ складає 60 % в разі неускладненої ГХ та 82,2 % в разі ХСНЗФВ ($\chi^2=11,8$, $p<0,01$) з домінуванням патологічного типу циркадного ритму non-dipper в обох групах.

2. Концентрична гіпертрофія є переважним типом структурної перебудови ЛШ хворих з ХСН зі збереженою ФВ (68,9 %), концентричне ремоделювання – у хворих з неускладненою ГХ - 43,4 % ($\chi^2=13,7$; $p<0,01$). Збільшення ІММ ЛШ при ХСНЗФВ в порівнянні з неускладненою ГХ ($133,4\pm 3,3$ г/м² та $115,7\pm 6,1$ г/м², $p<0,05$) поєднується зі зростанням індексу об'єму ЛП ($29,8\pm 1,6$ мл/м² та $20,8\pm 1,5$ мл/м², $p<0,05$), виразністю діастолічної дисфункції за E/E' ($10,7\pm 0,5$ ум.од та $6,1\pm 0,4$ ум.од., $p<0,001$), підвищенням САТ в легеневій артерії ($28,0\pm 1,6$ мм рт.ст. проти $20,4\pm 1,3$ мм рт.ст., $p<0,001$) та розвитком легеневої гіпертензії 1 ступеня в 30,5 % хворих з ХСНЗФВ.

3. Для хворих з ХСН зі збереженою ФВ в порівнянні з неускладненою ГХ характерно достовірне зростання системної артеріальної жорсткості (підвищення ПАТ на $12,4\pm 0,5$ мм рт.ст.), регіональної (прискорення ШППХ на $1,30\pm 0,04$ м/с) та локальної аортальної жорсткості (збільшення індексу жорсткості аорти на 44,2 %). Збільшення індексу жорсткості аорти асоціює зі скороченням дистанції 6-хвилинної ходьби ($r=-0,23$; $p<0,05$).

Поглиблення ендотеліальної дисфункції у хворих з ХСН – зменшення ЕЗВД в 3,1 рази в порівнянні з неускладненою ГХ – відбувається паралельно зі збільшенням ІММ ЛШ ($r=-0,25$; $p<0,05$) та прискоренням ШППХ ($r=-0,20$; $p<0,05$). Значимість ендотеліальної дисфункції в формуванні синдрому ХСНЗФВ засвідчує зв'язок ЕЗВД з ФК за НУНА ($r=-0,38$; $p<0,01$), з дистанцією 6-хвилинної ходьби та концентрацією Nt-proMНУП ($r=0,37$; $p<0,01$ та $r=-0,30$; $p<0,1$ відповідно). Зниження ЕЗВД

пов'язано з метаболічними порушеннями – гіперурикемією ($r=-0,25$; $p<0,05$) та гіперглікемією ($r=-0,23$; $p<0,05$).

4. Клінічна ефективність 12-місячного лікування з додатковим застосуванням спіронолактону та його комбінації з триметазидином порівняно з базисною терапією виражалась у достовірно більшому прирості дистанції 6-хвилинної ходьби (на 13,4 %, 15,1 % та 6,8 % відповідно), зменшенні балів за Міннесотським опитувальником якості життя хворих з ХСН (на 11,8 % та 8,2 % відповідно). Це сполучалось зі зниженням офісного і середньоденного АТ, відновленням циркадного ритму АТ, зменшенням швидкості ранкового приросту САТ.

5. Додаткове призначення спіронолактону та його комбінації з триметазидином призводило до більш суттєвого зменшення ІММ ЛШ (на $11,2\pm 3,7$ та $14,7\pm 4,1$ г/м², відповідно) порівняно з базисною терапією – на $5,0\pm 2,1$ г/м² ($p<0,05$). Більший регрес ГЛШ на тлі лікування з включенням спіронолактону та його комбінації з триметазидином, на відміну від базисної терапії, супроводжувався достовірним зменшенням індексу об'єму ЛП (на $4,7\pm 1,2$ мл/м² та $4,4\pm 1,1$ мл/м²), покращенням діастолічної функції ЛШ (зменшення Е/Е' на $2,3\pm 0,8$ та $2,8\pm 0,5$ ум. од.), зниженням САТ_{ДА} (на $4,6\pm 2,1$ та $4,2\pm 1,8$ мм рт.ст.).

6. На відміну від базисної терапії додаткове призначення спіронолактону та його комбінації з триметазидином призводило до достовірного зниження систолічного та пульсового АТ в аорті, покращення функціонального стану аорти: розрахункова ШППХ кількісно однаково знижувалась (на $0,50\pm 0,07$ м/с), зменшувався індекс жорсткості аорти (на 59,9 % та 71,7 %, відповідно).

Зростання ступеня ЕЗВД під впливом додаткового призначення спіронолактону та його комбінації з триметазидином було більш суттєвим і супроводжувалось її нормалізацією у 80 % та у 70 % хворих ($\chi^2=21,60$; $p<0,01$; $\chi^2=15,15$; $p<0,01$ відповідно) на противагу базисній терапії – лише у 23,3 % хворих ($\chi^2=1,00$; $p>0,05$).

7. Приєднання триметазидину до спіронолактону поєднувалось з виразним покращенням перебігу ХСН – вірогідним зменшенням ФК за NYHA на $0,40\pm 0,01$ ум.од. з переходом 66,7 % хворих в менший ФК за NYHA. Достовірно зростання швидкості клубочкової фільтрації (на $14,9\pm 0,8$ мл/хв/1,73 м²) виключно при сумісному використанні спіронолактону з триметазидином засвідчує позитивний вплив триметазидину на функціональний стан нирок.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Застосування спіронолактону в дозуванні 25 мг/добу в доповненні до базисної терапії хворих похилого віку з ГХ, ускладненою ХСН зі збереженою ФВ, обґрунтовується більш виразним покращенням толерантності до фізичного навантаження, якості життя, забезпеченням ефективного контролю АТ з відновленням його циркадного ритму, регресом ГЛШ, покращенням діастолічної функції ЛШ, зниженням систолічного АТ в легеневій артерії, покращенням пружно-еластичних властивостей аорти, нормалізацією функції судинного ендотелію.

2. Спільне використання триметазидину (70 мг/добу) з спіронолактоном (25 мг/добу) на тлі базисної терапії дозволяє зменшити ФК за NYHA, покращити

функціональний стан нирок, що обґрунтовує його використання у хворих з більш високим ФК серцевої недостатності, та за умов зниженої швидкості клубочкової фільтрації.

СПИСОК ПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ярош В. О. Взаємозв'язок між рівнем мозкового натрійуретичного пропептиду та морфофункціональним станом серця у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка / В. О. Ярош // Україна. Здоров'я нації. – 2016. – № 3 (39). – С. 89–93.

2. Єна Л. М. Морфофункціональний стан серця у хворих похилого віку з гіпертонічною хворобою, ускладненою хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду / Л. М. Єна, В. О. Ярош // Кардіологія: от науки к практиці. – 2016. – № 2 (21). – С. 19–30. *(Автором проведено обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*

3. Єна Л. М. Ендотеліальна дисфункція і її взаємозв'язок із морфофункціональним станом серця та артерій у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, ускладненою хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка / Л. М. Єна, В. О. Ярош // Серце і судини. – 2016. – № 3 (55). – С. 71–76. *(Автором проведено інформаційний пошук та аналіз наукової літератури з проблеми, загальноклінічне та інструментальне обстеження пацієнтів, статистичну обробку отриманих даних, аналіз результатів та висновки сформульовано спільно з керівником).*

4. Ярош В. О. Добове моніторування артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду / В. О. Ярош, Л. М. Єна // Український медичний часопис. – 2016. – № 6 (116). – С. 86–89. *(Автор обстежила переважну більшість хворих, статистично проаналізувала отримані дані, узагальнила результати дослідження, підготувала статтю до друку).*

5. Єна Л. М. Аналіз впливу терапії спіронолактоном та його комбінації з триметазидином на динаміку клінічної симптоматики та параметрів морфофункціонального стану серця хворих з хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду / Л. М. Єна, В. О. Ярош // ScienceRise: Medical Science. – 2016. – № 12 (8). – С. 57–63. *(Автором проаналізовано літературні джерела, проведено загально-клінічне та інструментальне обстеження хворих, статистично проаналізовано отримані дані, аналіз результатів та висновки сформульовано спільно з керівником, написано статтю та підготовлено до друку).*

6. Зміни добового профілю артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду під впливом додаткового призначення спіронолактону та його комбінації з триметазидином / Л. М. Єна, В. О. Ярош, О. Г. Гаркавенко, І. В. Мудрук, Г. М. Христофорова // Sciences of Europe. – 2017. – № 11 (11), Vol. 2. – С. 89–95. *(Автором проведено аналіз наукової літератури з проблеми, інструментальне обстеження переважної більшості*

хворих, статистично проаналізовано та узагальнено отримані дані, написано статтю та підготовлено до друку).

7. Ена Л. М. Артериальная гипертензия в старости и ассоциированные с ней гипер-гипотензивные состояния / Л. М. Ена, В. О. Артеменко, В. А. Ярош // Кровообіг та гемостаз. – 2013. – № 3–4. – С. 112–121. *(Здобувач проаналізувала літературні джерела, приймала участь у підготовці тексту статті).*

8. Ена Л. М. Диагностика хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в пожилом и старческом возрасте. Обзор / Л. М. Ена, В. А. Ярош // Кровообіг та гемостаз. – 2014. – № 3–4. – С. 18–27. *(Автором проведено інформаційний пошук і аналіз наукової літератури з проблеми, написано статтю та підготовлено до друку).*

9. Ярош В. О. Толерантність до фізичного навантаження у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка / В. О. Ярош // Сучасні аспекти геронтології та геріатрії: від теорії до практики : матеріали наук.-практ. конф. та школи з міжнар. участю, (Київ, 26–27 трав. 2014 р.). – К., 2014. – С. 107–108.

10. Ена Л. М. Морфо-функціональний стан серця та показники центральної гемодинаміки у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену хронічною серцевою недостатністю в похилому віці / Л. М. Ена, В. О. Ярош // Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., (Львів, 26–27 груд. 2014 р.). – Львів, 2014. – С. 52–54. *(Автор провела обстеження хворих, створила базу даних, виконала статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, підготувала матеріали до друку).*

11. Ярош В. О. Оцінка якості життя хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду / В. О. Ярош, В. О. Артеменко // Х ювілейна південно-українська науково-практична конференція : матеріали наук.-практ. конф., (Одеса, 9 квіт. 2015 р.). – Одеса, 2015. – С. 50. *(Автор провела відбір та обстеження пацієнтів, аналіз отриманих даних, статистичну обробку, сформулювала висновки).*

12. Ярош В. О. Стан ендотеліальної функції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, ускладненою хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду та без такої / В. О. Ярош // Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології – діагностика, профілактика, лікування : матеріали конф., (Київ, 12–13 листоп. 2015 р.). – К., 2015. – С. 173–174.

13. Ена Л. М. Спіронолактон та його комбінація з триметазидином у лікуванні хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду / Л. М. Ена, В. О. Ярош // Матеріали VI Національного конгресу геронтологів і геріатрів України «Проблеми старения и долголетия», (Київ, 19–21 жовт. 2016 р. – К., 2016. – Т. 25 (прилож.) – С. 64. *(Автор провела відбір та обстеження пацієнтів, статистичний аналіз даних, сформулювала текст тез та підготувала стендову доповідь).*

14. Yarosh V. Ambulatory blood pressure monitoring in heart failure with preserved ejection fraction patients : Heart Failure 2017 – 4th World Congress on Acute Heart Failure, Paris, France, 29 April – 02 May 2017 / V. Yarosh, L. Yena, I. Mudruk // European Journal of Heart Failure. – 2017. – Vol. 19 (Suppl. S1). – P. 246. *(Автором*

самостійно сформовано вибірку пацієнтів, проведено інструментальне обстеження переважної більшості хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, підготовку тез та стендової доповіді).

АНОТАЦІЯ

Ярош В. О. Хронічна серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду у хворих на гіпертонічну хворобу в похилому віці: вплив довготривалої терапії спіронолактоном та триметазидином. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, Київ, 2017.

Дисертаційна робота присвячена покращенню результатів лікування хворих на ГХ, ускладнену ХСН зі збереженою ФВ на основі визначення клініко-патогенетичної обґрунтованості терапії з додаванням спіронолактона та його комбінації з триметазидином. Додаткове призначення спіронолактона призводило до більшого зростання толерантності до фізичного навантаження, покращення якості життя, нормалізації циркадного ритму АД, виразного зменшення ГЛШ, ЛП та САТ в легеневій артерії. Призначення триметазидину дозволило досягти зменшенням ФК за NYHA та зростання швидкості клубочкової фільтрації.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду, гіпертонічна хвороба, спіронолактон, триметазидин.

АННОТАЦИЯ

Ярош В. А. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса у больных гипертонической болезнью в пожилом возрасте: влияние длительной терапии спиронолактоном и триметазидином. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Государственное учреждение «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, 2017.

Цель работы – улучшение результатов лечения больных гипертонической болезнью, осложненной хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Дополнительное назначение спиронолактона и его комбинации с триметазидином приводило к увеличению толерантности к физической нагрузке, улучшению качества жизни, нормализации циркадного ритма АД, уменьшения гипертрофии ЛЖ и левого предсердия, САД в легочной артерии. При добавлении триметазидина отмечено уменьшение ФК по NYHA, повышение скорости клубочковой фильтрации.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, гипертоническая болезнь, спиронолактон, триметазидин.

SUMMARY

Yarosh V. O. Chronic heart failure with preserved ejection fraction in elderly hypertensive patients: the influence of long-term therapy with spironolactone and trimetazidine. – Qualifying scientific work on rights of a manuscript.

Dissertation for scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.11 cardiology. – State Institution "National Scientific Center" Institute of Cardiology named after academician M. D. Strazhesko" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2017.

The thesis is aimed to define clinical efficacy and pathogenetic validity of therapy with additional appointment of spironolactone and its combination with trimetazidine in elderly patients (pts) with essential hypertension (EH) complicated by chronic heart failure (CHF) with preserved ejection fraction (HFpEF).

120 pts aged 60 – 74 ($68,7 \pm 1,2$ yrs), 90 pts – with EH complicated by HFpEF (80 % – NYHA II, 20 % – NYHA III) and 30 pts – with uncomplicated EH as control group were included in the study. Structural and functional parameters of the heart and main arteries in HFpEF pts were studied under 12-month treatment in three parallel groups: 1) stable base therapy; 2) therapy with the addition of spironolactone; 3) therapy with the addition of spironolactone and trimetazidine.

Longer EH duration and poor blood pressure (BP) control in elderly hypertensive's with HFpEF was combined with elevated morning systolic BP (SBP) surge and increased BP variability, abnormal pattern of daily BP with prevailing non-dipper type.

Higher incidence of left ventricular hypertrophy (LVH) – 93,3 % vs 33,3 % in the control group – was accompanied by higher LVH degree, left atrium enlargement and left ventricle (LV) diastolic function deterioration. There was close association of diastolic dysfunction progression with heart failure deterioration assessed by Nt-proBNP concentration, quality of life, CHF functional class. Increased systolic pressure in pulmonary artery (SBP_{PA}) was registered only in heart failure group and was combined with the diastolic dysfunction progression in association with the enlargement of right ventricle.

Characteristic for EH arterial rigidity increased in HFpEF pts at systemic level (the pulse BP (PBP) increase) and aorta regional and local level (pulse wave velocity acceleration and aorta stiffness index rise) and were accompanied by higher values of SBP and PBP in the aorta. Increased aorta stiffness associated with physical intolerance. Deterioration of endothelial function was characteristic for HF – flow-mediated dilatation was by 3,1 times lower compared EH – and appeared to be parallel with LVH and pulse wave velocity growth. The significance of endothelial dysfunction in the HF syndrome formation was approved by correlation of flow-mediated dilatation with NYHA functional class, Nt- proBNP concentration and 6-minute walk distance.

Most marked improvement of the quality of life was registered in spironolactone and its combination with trimetazidine groups. The greatest increase of exercise tolerance as well as significant decrease of HF functional class (by 40,0 %) was recorded only with trimetazidine addition.

Pronounced reduce of SBP and PBP in aorta, significant slowing of SBP morning surge, an increased proportion of pts with physiological profile "dipper" unlike base

therapy group were recorded in spironolactone and its combination groups. Positive impact of spironolactone and its combination with trimetazidine on artery functional improvements was evidenced by increased aorta elasticity and vascular endothelial function restoration and was accompanied by parallel improvement of LV diastolic function and complete normalization of SBP_{PA} .

Only treatment with trimetazidine addition led to the growth of glomerular filtration rate and the increase of pts with stage I and II chronic kidney disease with concomitant decrease of pts with stage III.

The scientific novelty of research is defined basing on a comprehensive study of the cardiovascular system, the pathophysiological mechanisms of HFpEF "hypertensive phenotype" formation in late ontogenesis. It was found that along with inadequate control of arterial hypertension and its longer duration, abnormal BP daily rhythm was associated with the development of HFpEF. For the first time, along with structural and functional cardiac remodeling there was determined the significance of vascular factor – increased aorta rigidity combined with vascular endothelial dysfunction – as an essential part of forming HF syndrome in elderly hypertensive's.

The value of research results for clinical practice is determined by approved clinical efficacy (the increase of exercise tolerance and the quality of life) and positive effect on the circadian rhythm of blood pressure, structure and function of the heart and main arteries, pulmonary systolic artery pressure of therapy included spironolactone and its combination with trimetazidine. Additional positive effects of trimetazidine were determined – the reduction of HF functional class and the improvement of renal function.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, essential hypertension, spironolactone, trimetazidine.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АТ	– артеріальний тиск
ВТС	– відносна товщина стінки лівого шлуночка
ГЛШ	– гіпертрофія лівого шлуночка
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДМАТ	– добове моніторування артеріального тиску
ЕЗВД	– ендотелійзалежна вазодилатація
ІММ	– індекс маси міокарда
ІОЛП	– індекс об'єму лівого передсердя
ЛП	– ліве передсердя
ЛШ	– лівий шлуночок
МОЯЖ	– Міннесотський опитувальник якості життя
ПАТ	– пульсовий артеріальний тиск
ПШ	– правий шлуночок
С	– спіронолактон
САТ	– систолічний артеріальний тиск
САТ _{ЛА}	– систолічний артеріальний тиск у легеневій артерії

C+T	– комбінація спіронолактону з триметазидином
ФВ	– фракція викиду
ФК	– функціональний клас
ХСН	– хронічна серцева недостатність
ХСНЗФВ	– хронічна серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду
ХХН	– хронічна хвороба нирок
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації
ШППХ	– швидкість поширення пульсової хвилі
DT	– час сповільнення потоку раннього наповнення ЛШ
A	– максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення
dipper	– тип циркадного ритму АТ з добовим індексом 10–20 %
E	– максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення
E'	– середнє арифметичне септально-латеральної ранньо-діастолічної швидкості руху фіброзного кільця мітрального клапана
IVRT	– тривалість ізовольмічної релаксації
NYHA	– New York Heart Association
night-peaker	– тип циркадного ритму з нічним підвищенням АТ
non-dipper	– тип циркадного ритму АТ з добовим індексом 0 – 10 %
Nt-proMНУП	– N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пропептиду
over-dipper	– тип циркадного ритму АТ з добовим індексом >20 %

Підписано до друку 27.07.2017 р. Формат 60x90/16.
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.
Тираж 100. Зам. 57.

«Видавництво “Науковий світ”»[®]
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.
200-87-15, 050-525-88-77
E-mail: nsvit23@ukr.net
Сайт: nsvit.cc.ua