

характеризувалася підвищенням активності ферменту, наявність фіброзного компонента супроводжувалася їх зниженням. Тому, зниження Ca^{2+} , Mg^{2+} - АТФ-азної активності та позитивні перетворення ендометрію при застосуванні гестагенних препаратів у жінок з гіперплазіями ендометрію вказують на їх ефективність і можуть розглядатися як прогностичні критерії.

Висновки

1. Існує кореляційний зв'язок між показниками Ca^{2+} , Mg^{2+} - АТФ-азної активності ендоплазматичного ретикулула клітин і змінами морфологічної структури ендометрію.

2. Зростання показників Ca^{2+} , Mg^{2+} - АТФ-азної активності клітин ендометрію вказують на підвищену проліферативну здатність і несприятливий прогноз захворювання.

3. Зміни показників Ca^{2+} , Mg^{2+} - АТФ-азної активності ендоплазматичного ретикулула гіперплазованого ендометрію можливо розглядати як діагностичний тест і прогностичний фактор ефективності диференційованого застосування гормонотерапії.

Перспективи подальших досліджень

Подальше вивчення ролі біофакторів на клітинному та субклітинному рівнях дозволить вчасно діагностувати, а також і оцінювати патологічні зміни в ендометрії. Вивчення змін показників Ca^{2+} , Mg^{2+} - АТФ-азної активності ендоплазматичного ретикулула гіперплазованого ендометрію обґрунтує створення алгоритму ведення хворих з гіперпла-

тичними процесами ендометрію залежно від морфологічної характеристики патологічно зміненого ендометрію.

Література

1. Бабич Л.Г. Мембранні механізми регуляції концентрації іонів Са у гладенько м2 язових клітинах.//Український біохімічний журнал. – 1999. - №75(5). – С.10-19.

2. Сухих Г.Т., Серов В.Н., Дементьева М.М., Колобова Э.А. Активность Ca^{2+}/Mg^{2+} -зависимой эндонуклеазы как биологического маркера апоптоза при гиперпластических процессах и раке эндометрия.//Акушерство гинекология. – 2000. - №4. – С.41-45.

3. Татарчук Т.Ф., Педаченко Н.Ю., Хомінська З.Б. Метаболічний синдром та гіперпроліферативні процеси ендометрію.//Репродуктивна ендокринологія. – 2014. - №2(16). – С.61-72.

4. Шиманска Б., Гардышевска А., Пабих Й., Чайковски К. Гиперплазия эндометрия: эффективность лечения при помощи натурального микронизированного прогестерона, применяемого вагинально.//Обзор менопаузальный. – 2006. - №2. – С.75-79.

5. Clark T.J., Voit D., Gupta J.K. et al. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. J Am Med Assoc. 2002; 288:1610-1621.

6. Goldstein S.R., Monteagudo A., Popiolek D. et al. Evaluation of endometrial polyps. Am J Obstet Gynecol. 2002; 186: 669-674

7. Okaro E., Condous G., Bourne T. The role of transvaginal ultrasound in the management of abnormal uterine bleeding. Gynecological Surgery. 2004; 1(2): 119-126.

Одержано 20.04.2015 року.

УДК: 616.127-005.8-06-004-085.217.24

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ МОДУЛЯТОРІВ НЕЙРОГОРМОНАЛЬНИХ ВАЗОКОНСТРИКТОРНИХ СИСТЕМ У ХВОРИХ З ПОСТІНФАРКТНИМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ

П.П. Кравчун

Харківський національний медичний університет

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МОДУЛЯТОРОВ НЕЙРОГОРМОНАЛЬНЫХ ВАЗОКОНСТРИКТОРНЫХ СИСТЕМ У БОЛЬНЫХ С ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ

П.П. Кравчун

Харьковский национальный медицинский университет

EFFICACY OF VASOCONSTRICTOR AND NEUROHORMONAL MODULATORS IN PATIENTS WITH POSTINFARCTION CARDIOSCLEROSIS

P.P. Kravchun

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Резюме. Дана стаття присвячена визначенню ефективності застосування модуляторів нейрогормональних вазоконстрикторних систем у хворих з постінфарктним кардіосклерозом шляхом обстеження 80 хворих із зазначеною патологією. У результаті рандомізації було сформовано дві підгрупи спостереження: 1 підгрупа – 38 пацієнтів із постінфарктним кардіосклерозом, які отримували еналаприл у добовій дозі 20 мг, метопролол у добовій дозі 50 мг та спіронолактон у дозі 50 мг на добу; 2 підгрупа – 42 пацієнти з постінфарктним кардіосклерозом, які отримували раміприл у добовій дозі 10 мг, бісопролол у добовій дозі 10 мг та еплеренон у дозі 50 мг на добу. Застосування різних комбінацій модуляторів нейрогормональних вазоконстрикторних систем у хворих з постінфарктним кардіосклерозом позитивно впливало на ремоделювання лівого шлуночка, покращувало скорочувальну функцію міокарда, показники адипоцитокінового обміну, рівні фракталкіну та кластеріну, що призводить до сповільнення прогресування хронічної серцевої недостатності та розвитку декомпенсації. Комбінація раміприлу, бісопрололу та еплеренону мала деяку перевагу над комбінацією еналаприлу, метопрололу та спіронолактону за рахунок більш позитивного впливу на процеси ремоделювання лівого шлуночка,

здатність міокарда до скорочення, показники вуглеводного, ліпідного та адипоцитокінового обмінів, рівні фракталіну та кластерину; зниження абсолютного ризику загальної смертності на 4,3 %; покращення якості життя хворих у вигляді суттєвого зниження частоти госпіталізації на 15 %; переходу хронічної серцевої недостатності в більш низький функціональний клас. На підґрунті доведеної ефективності комбінованого лікування хворих з постінфарктним кардіосклерозом і даних літератури пропонується наступна схема: рамиприл у добовій дозі 10 мг, бисопролол у добовій дозі 10 мг, еплеренон у дозі 50 мг на добу.

Ключові слова: *постінфарктний кардіосклероз, модулятори нейрогормональних вазоконстрикторних систем, хронічна серцева недостатність.*

Резюме. Данная статья посвящена определению эффективности применения модуляторов нейрогормональных вазоконстрикторных систем у больных с постинфарктным кардиосклерозом путем обследования 80 больных с указанной патологией. В результате рандомизации были сформированы две подгруппы наблюдения: I подгруппа – 38 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, которые получали эналаприл в суточной дозе 20 мг, метопролол в суточной дозе 50 мг и спиронолактон в дозе 50 мг в сутки; 2 подгруппа – 42 пациента с постинфарктным кардиосклерозом, получавших рамиприл в дозе 10 мг, бисопролол в дозе 10 мг и эплеренон в дозе 50 мг в сутки. Применение различных комбинаций модуляторов нейрогормональных вазоконстрикторных систем у больных с постинфарктным кардиосклерозом положительно влияло на ремоделирование левого желудочка, улучшало сократительную функцию миокарда, показатели адипоцитокінового обмена, уровни фракталина и кластерина, что ведет к замедлению прогрессирования хронической сердечной недостаточности и развития декомпенсации. Комбинация рамиприла, бисопролола и эплеренона имела некоторое преимущество над комбинацией эналаприла, метопролола и спиронолактона за счет более позитивного влияния на процессы ремоделирования левого желудочка, способность миокарда к сокращению, показатели углеводного, липидного и адипоцитокінового обменов, уровни фракталина и кластерина; снижения абсолютного риска общей смертности на 4,3%; улучшения качества жизни больных в виде существенного снижения частоты госпитализации на 15%; перехода хронической сердечной недостаточности в более низкий функциональный класс. На основе доказанной эффективности комбинированного лечения больных с постинфарктным кардиосклерозом и данных литературы предлагается следующая схема: рамиприл в суточной дозе 10 мг, бисопролол в дозе 10 мг, эплеренон в дозе 50 мг в сутки.

Ключевые слова: *постинфарктный кардиосклероз, модуляторы нейрогормональных вазоконстрикторных систем, хроническая сердечная недостаточность.*

Abstract. This article focuses on the definition of effectiveness of neurohormonal and vasoconstrictor systems modulators in patients with postinfarction cardiosclerosis. 80 patients with such pathology were examined. As a result of randomization two study groups were formed. I group included 38 patients with postinfarction cardiosclerosis treated with enalapril in a daily dose of 20 mg, metoprolol in a dose of 50 mg a day and spironolactone 50 mg a day. II group consisted of 42 patients with postinfarction cardiosclerosis treated with ramipril in a daily dose of 10 mg, bisoprolol in a daily dose of 10 mg and eplerenone in a dose of 50 mg a day. The use of different combinations of modulators of neurohormonal vasoconstrictor systems in patients with postinfarction cardiosclerosis showed positive effect on left ventricular remodeling, improved myocardial contractile function, adypocytokine exchange indices, clusterin and fractalkine levels leading to reduction of chronic heart failure progression and decompensation development. The combination of ramipril, bisoprolol and eplerenone had some advantage over the combination of enalapril, metoprolol and spironolactone due to a positive impact on the process of left ventricular remodeling, myocardial contraction ability, to carbohydrate, lipid and adypocytokine exchanges, clusterin and fractalkine levels; absolute risk reduction of total mortality by 4.3%; improvement of the patients' quality of life in terms of a significant reduction in the incidence of hospitalization by 15%; transition of chronic heart failure in a lower functional class. On the basis of proven efficacy of combined treatment of patients with postinfarction cardiosclerosis and literature data the following scheme was suggested: ramipril in a daily dose of 10 mg, bisoprolol in a daily dose of 10 mg, eplerenone 50 mg per day.

Keywords: *postinfarction cardiosclerosis, neurohormonal vasoconstrictor systems modulators, chronic heart failure.*

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. У сучасній фармакотерапії післяінфарктного ремоделювання серця основні позиції належать модуляторам нейрогормональних вазоконстрикторних систем (симптоадrenalової, ренін-ангіотензін-альдостеронової систем, передсердного натрійуретичного фактора, антидіуретичного гормону) – інгібіторам ангіотензиноперетворювального ферменту (іАПФ), І-адреноблокаторам, антагоністам альдостерону. Ефективність призначення цих груп препаратів, їх достовірний вплив на позитивний прогноз і профілактику розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН) доведені численними багатоцентровими рандомізованими дослідженнями [1,2].

Існуюча доказова база свідчить про те, що призначення препаратів зазначених класів сприяє не тільки поліпшенню якості, але і збільшенню тривалості життя пацієнтів з ХСН [3].

Однак, незважаючи на високу зацікавленість, цією проблемою науковців та практичних лікарів, а також велику кількість проведених досліджень, існує багато нерозв'язаних проблем та гострих кутів при лікуванні хворих на ХСН. Вони є приводом для нових наукових гіпотез, розробок, досягнень для ефективного лікування пацієнтів і покращення якості їх життя.

Мета – оцінити ефективності застосування модуляторів нейрогормональних вазоконстрикторних систем у хворих з постінфарктним кардіосклерозом.

Матеріал і методи

Відповідно до мети та задач дослідження проведено комплексне обстеження 80 хворих з постінфарктним кардіосклерозом, що знаходилися на лікуванні в кардіологічному

й інфарктному відділеннях КЗОЗ Харківська міська клінічна лікарня №27, яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України. Середній вік обстежених становив (63,47±1,28) роки, із них чоловіків було 42 (52,5 %), жінок – 38 (47,5 %). Діагноз встановлювали згідно з чинними критеріями.

З метою контролю вуглеводного обміну визначали рівень глюкози глюкозооксидантним методом. Визначення вмісту глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) у цільній крові проводили фотометричним методом за реакцією з тіобарбітуровою кислотою з використанням комерційної тест-системи фірми «Реагент» (Україна) відповідно з доданою інструкцією. Концентрацію інсуліну визначали імуоферментним методом із використанням комерційної тест-системи INSULIN ELISA KIT виробництва фірми «Monobind» (США).

Біохімічне дослідження включало визначення рівня загального холестерину (ЗХС) й ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), що проводили пероксидазним методом з використанням набору реактивів «Cholesterol Liquicolor» фірми «Human» (Німеччина) у сироватці крові, стабілізованого гепарином. Рівень тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним колориметричним методом з використанням набору реактивів «Triglycerides GPO» фірми «Human» (Німеччина). Проводили розрахунок коефіцієнта атерогенності (КА) за формулою Клімова А.М.: $КА = (ЗХС - ЛПВЩ) / ЛПВЩ$; рівень ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) = $ТГ / 2,2 \times 0,45$, (ммоль/л); рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) = $ЗХС - (ЛПДНЩ + ЛПВЩ)$, (ммоль/л).

Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою (індекс Кетгле): $ІМТ = вага(кг) / ріст(м^2)$.

Зміст васпіну в сироватці крові хворих визначали імуноферментним аналізом з використанням набору реактивів Human / Mouse / Rat Vaspin Enzyme Immunoassay Kit виробництва фірми «RayBio®» (Грузія). Для визначення рівня оментину був застосований імуноферментний аналіз з використанням комерційної тест-системи Human Omentin-1 ELISA виробництва фірми «BioVendor» (Чеська Республіка).

Визначення рівня кластерину проводили імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи Human Clusterin ELISA виробництва фірми «BioVendor» (Чеська Республіка). Визначення концентрації фракталкіна в сироватці крові пацієнтів здійснювали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів Human Fractalkine ELISA Kit виробництва фірми «RayBio®» (Грузія).

Усім хворим проводили загальноклінічні та інструментальні обстеження. Ехокардіографічні дослідження проводили за стандартною методикою Фейгенбаум Х. на ультразвуковому апараті RADMIR (Ultima PRO 30) (Харків, Україна). У М-режимі визначали наступні параметри лівого шлуночка (ЛШ): кінцевий діастолічний розмір (КДР) (см), кінцевий систолічний розмір (КСР) (см), товщину задньої стінки (ТЗСЛШ) (см), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) (см). Кінцевий діастолічний об'єм (КДО) і систолічний об'єм (КСО) (мл) ЛШ розраховували за методом Simpson (1991), після чого обчислювали фракцію викиду (ФВ) ЛШ (%). Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) обчислювали за формулою R. Devereux і співавт.: $1,04 \times [(ТМШП + ТЗСЛШ + КДР)^3] - [КДР]^3 - 13,6$. Також визначали ліве передсердя (ЛП) (см) за розміром між задньою стінкою ЛП і задньою стінкою аорти на парастернальному зображенні по довгій осі. Аорту (см) вимірювали на парастернальному зображенні по довгій осі до осі аорти в чотирьох місцях від переднього краю проксимальної стінки до переднього краю дистальної стінки в кінці систоли і в кінці діастолі. Розміри аорти проіндексовані до квадратного кореня з площі поверхні тіла пацієнта.

Отримані результати подано у вигляді середнього значення \pm стандартне відхилення від середнього значення ($M \pm m$). Для оцінки значущості «клінічних результатів» використовували програмний пакет для епідеміологічних досліджень Epi Info (ТМ) 3.5.1. Аналізували показники абсолютного ризику (АР, %), відносного ризику (ВР), відносини шансів (ВШ), з розрахунком довірчого інтервалу (ДІ) для ВР і ВШ, а також достовірності частотного розподілу за критерієм χ^2 з поправкою Мантеля-Хенцеля. Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6,0. Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Пірсона. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Проведено порівняльний аналіз ефективності різних модуляторів нейрогормональних вазоконстрикторних систем: іАПФ (еналаприл, раміприл), β -адреноблокаторів (метопролол, бісопролол), антагоністів альдостерону (спіронолактон, еплеренон).

Перед залученням до дослідження всі хворі отримували стандартизований лікувальний комплекс: фуросемід 60–100 мг на добу, при вираженій затримці рідини внутрішньовенно, деяким хворим в поєднанні з гідрохлоротіазидом в дозі 25–100 мг на добу, спіронолактон в дозі 25–100 мг на добу, еналаприл в дозі від 2,5 до 20 мг, аспірин у дозі 75 мг на добу, клопидогрель у дозі 75 мг на добу, аторвастатин у дозі 20–40 мг на добу. За наявності показань 38,75 % пацієнтів отримували ізосорбід динітрат у дозі 40–80 мг на добу, 6,25 % хворих – дигоксин у дозі 0,125–0,25 мг на добу та

7,5% пацієнтів – аміодарон у дозі 200–300 мг на добу.

У результаті рандомізації було сформовано дві підгрупи спостереження: 1 підгрупа – 38 пацієнтів із постінфарктним кардіосклерозом, які отримували еналаприл у добовій дозі 20 мг, метопролол у добовій дозі 50 мг та спіронолактон у дозі 50 мг на добу; 2 підгрупа – 42 пацієнти з постінфарктним кардіосклерозом, які отримували раміприл у добовій дозі 10 мг, бісопролол у добовій дозі 10 мг та еплеренон у дозі 50 мг на добу.

Слід зазначити, що лише після досягнення стану еуволемії через 7–8 днів від початку лікування додатково до стандартизованого комплексу призначали один із β -адреноблокаторів. Дозу β -адреноблокаторів обирали індивідуально, методом титрування, починаючи з 1/8 від середньої терапевтичної дози. Метопролол: початкова доза становила 6,25 мг 2 рази на добу після їжі, зі збільшенням на 12,5 мг через кожні 2 тижні, цільова доза – 50 мг. При задовільній переносності метопрололу допускалося подальше збільшення дози до 150 мг – рівня, рекомендованого робочою групою Європейського товариства кардіологів (2014 р.). Бісопролол: цільова доза становила 10 мг, початкова доза – 1,25 мг, кожні 2 тижні дозу збільшували на 1,25 мг.

Адекватною клінічною відповіддю на титраційні дози β -адреноблокаторів вважали відсутність таких проявів: зниження (сistolічного артеріального тиску) САТ нижче 90 мм. рт. ст., (частоти серцевих скорочень) ЧСС менше 55 на хвилину, поява задишки у спокої або явного її посилення при звичайному фізичному навантаженні, епізоди задухи, ортопноє. За необхідності у хворих з тяжкою ХСН титрування β -адреноблокаторів проводили дуже повільно, зі збільшенням інтервалів між черговими етапами титрування.

Вплив на досліджені показники поєданого застосування модуляторів нейрогормональних вазоконстрикторних систем у хворих з постінфарктним кардіосклерозом представлено в таблиці 1.

У хворих з постінфарктним кардіосклерозом як після лікування комбінацією еналаприл, метопролол, спіронолактон, так і після лікування комбінацією раміприл, бісопролол, еплеренон вірогідно знизилась рівні таких показників, як САТ (на 23,37% та 23,69% відповідно), діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) (на 17,45% та 18,31% відповідно), ЧСС (на 9,96% та 11,08% відповідно), КДО (на 31,28% та 32,36% відповідно), КСО (на 17,75% та 19,10% відповідно), КДР (на 24,48% та 29,61% відповідно), ММЛШ (на 6,71% та 7,71% відповідно), фракталкін (на 18,69% та 21,83% відповідно), васпін (на 27,25% та 27,68% відповідно) та збільшились ФВ (на 5,46% та 6,82% відповідно), кластерин (на 21,19% та 29,92% відповідно), оментин (на 5,91% та 6,48% відповідно у порівнянні з зазначеними показниками до лікування у першій та другій підгрупах відповідно ($p < 0,05$). Достовірних відмінностей не виявлено між такими показниками, як КСР, глюкоза, інсулін, ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА та ІМТ до та після лікування в жодній підгрупі ($p > 0,05$). Таким чином, застосування різних комбінацій модуляторів нейрогормональних вазоконстрикторних систем у хворих з постінфарктним кардіосклерозом позитивно впливало на ремоделювання ЛШ, покращувало скорочувальну функцію міокарда, показники адиопітокінового обміну, рівні фракталкіну та кластерину та не впливало на показники вуглеводного та ліпідного обміну.

Проте, порівнюючи результати, отримані в двох підгрупах залежно від застосування різних комбінацій препаратів, то достовірних відмінностей за всіма показниками, окрім фракталкіну та кластерину, виявлено не було ($p > 0,05$), відзначено лише тенденцію до більш значущих змін щодо всіх показників у хворих, які отримували комбінацію раміприл, бісопролол та еплеренон. Рівень фракталкіну у хворих другої підгрупи вірогідно знизився на 3,86%, порівняно зі значенням цього показника у хворих першої

Таблиця 1. Вплив на досліджені показники поєднаного застосування модуляторів нейрогормональних вазоконстрикторних систем у хворих з постінфарктним кардіосклерозом (M±m)

Показники	До лікування, (n=80)	Після лікування, (n=80)	
		1 підгрупа, (n=38)	2 підгрупа, (n=42)
САТ, мм рт. ст.	158,2±3,1	121,235±0,593	120,716±0,796
ДАТ, мм рт. ст.	91,6±2,1	75,617±0,585	74,826±0,842
ЧСС, уд. за 1 хв.	76,4±2,3	68,790±1,003	67,932±1,740
КДО, мл	178,26±3,1	122,501±5,488	120,618±4,525
КСО, мл	81,4±1,8	66,953±4,390	65,852±3,672
КДР, см	6,41±0,11	4,777±0,092	4,512±0,098
КСР, см	3,11±0,08	3,016±0,095*	3,010±0,095#
ФВ, %	48,12±0,8	50,901±0,980	51,642±0,813
ММЛШ, г	251,35±6,7	234,48±5,9	231,96±6,3
Фракталкін, пг/мл	717,960±5,354	583,774±10,107	561,222±7,265°
Кластерін, мкг/мл	80,115±0,209	101,659±0,669	114,324±0,412°
Васпін, пг/мл	422,278±3,195	307,200±4,618	305,412±3,992
Оменгін, нг/мл	519,657±1,321	552,320±1,479	555,645±1,289
Інсулін, мкОД/мл	8,705±0,241	8,689±0,183*	8,654±0,201#
Глюкоза, ммоль/л	4,498±0,082	4,393±0,058*	4,321±0,064#
ЗХС, ммоль/л	5,429±0,072	5,374±0,069*	5,293±0,082#
ТГ, ммоль/л	1,626±0,058	1,602±0,054*	1,598±0,069#
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,469±0,010	1,541±0,038*	1,587±0,029#
ХСЛПНЩ, ммоль/л	3,008±0,064	2,965±0,060*	2,930±0,058#
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,184±0,049	1,091±0,051*	1,082±0,047#
КА	3,347±0,071	3,328±0,062*	3,318±0,07#
ІМТ, кг/м ²	24,966±0,296	24,926±0,295*	24,741±0,302#

Примітка: # - між до лікування та після лікування в 2 підгрупі p>0,05, * - між до лікування та після лікування в 1 підгрупі p>0,05; ° - між 1 та 2 підгрупами після лікування p<0,05

підгрупи, а рівень кластерину підвищився на 11,08 % у хворих другої підгрупи, порівняно з хворими першої підгрупи (p<0,05). Отже, комбінація раміприлу, бісопрололу та еплеренону, що була застосована у хворих з ХСН, що виникла після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ), мала більш позитивний вплив на процеси ремоделювання ЛШ, здатність міокарда до скорочення, показники вуглеводного, ліпідного та адипоцитокінового обмінів, рівні фракталкіну та кластерину, ніж комбінація еналаприлу, метопрололу та спіронолактону, а найбільшу прогностичну значимість щодо ефективності лікування мали такі показники, як САТ, КДО, КДР, фракталкін, васпін та кластерін (відхилення > 20 %, p<0,05).

Ефективність еналаприлу, метопрололу та спіронолактону проти раміприлу, бісопрололу та еплеренону у хворих з постінфарктним кардіосклерозом порівнювали, використовуючи пропорційний регресійний аналіз Кокса (табл. 2).

При аналізі частоти серцево-судинної смертності і, відповідно, ймовірності виживання протягом 1-го року після лікування, встановлено, що в 2-й підгрупі абсолютний ризик загальної смертності знизився на 4,3 %, порівняно з 1 підгрупою, що склало так звану «терапевтичну користь» даного методу. Переважання «відносної ймовірності» і «шансів виживання» пацієнтів після лікування склало, відповідно, 0,86(0,78–0,94) і 0,91(0,85–0,97), що свідчить про деяку перевагу комбінації раміприлу, бісопрололу та еплеренону над комбінацією еналаприлу, метопрололу та спіронолактону. Виразний абсолютний ефект був встановлений щодо покращення якості життя хворих у вигляді суттєвого зниження частоти госпіталізації на 15 % в 2-й підгрупі, порівняно з 1-ю підгрупою, що підтверджується достовірним ВР 1,44 (1,11–1,85) та ВШ 3,22(1,58–7,49) на користь комбінації раміприлу, бісопрололу та еплеренону та більш високим ризиком і «Шансами» на повторну госпіталізацію у хворих 1 підгрупи (p<0,001). Клінічно важливим результатом для

аналізу якості життя хворих вважався перехід ХСН в більш низький функціональний клас (ФК) (IV в III, IV в II, III в II). Таким чином, хворі аналізувалися за принципом ефекту «є – немає». У підсумку нами отримані результати, що свідчать про більшу користь комбінації, що отримували хворі 2-ї підгрупи, порівняно з 1-ю підгрупою з даного результату. Так, позитивні результати в 2-й підгрупі були відзначені в 58 % клінічних спостережень, у той час як у 1-й підгрупі – тільки 48 %, тобто ефект комбінації раміприлу, бісопрололу та еплеренону склав 10 %. Ймовірність поліпшення класу ХСН була достовірною: ВР 1,67(1,33–2,08) та ВШ 3,46(1,82–7,73) (p<0,001).

Отримані нами дані не суперечать результатам, отриманим у великих дослідженнях. Так, доказова база щодо застосування іАПФ при ХСН є у каптоприлу (SAVE), лізиноприлу (ATLAS), раміприлу (AIRE), традолаприлу (TRACE) й еналаприлу (CONSENSUS I, SOLVD, V-HeFT II). У дослідженні CONSENSUS I застосування еналаприлу 20 мг двічі на добу, порівняно з плацебо у хворих IV ФК за NYHA, спостерігалось зменшення однорічної смертності на 31%, смертності від прогресування ХСН – на 50% [4]. У дослідженні SOLVD Treatment Trial при застосуванні еналаприлу в дозі 10 мг двічі на добу у хворих II-IV ФК за NYHA і ФВ менше 35 % на 16 % зменшилася смертність протягом 3,5 року, на 26 % – смерть або госпіталізація з приводу ХСН [5]. У дослідженні SOLVD Prevention Trial еналаприл застосовувався по 10 мг двічі на день у пацієнтів I ФК по NYHA і ФВ менше 35 %. При цьому на 20 % зменшились показники смерті або госпіталізації внаслідок ХСН, на 29 % – смерті або розвитку ХСН [5].

Поліпшення прогнозу виживання пацієнтів, які страждають на ХСН, а також зниження частоти виникнення ІМ було показано в подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні AIRE, що включало 2066 пацієнтів. На 3-10-й день ІМ пацієнти були рандомізовані до застосування раміприлу в дозі 5 мг на добу (1014 осіб) або плацебо (992 людини). Первинною кінцевою точкою дослідження була загальна смертність, вторинними кінцевими точками – прогресуюча або резистентна до терапії ХСН, повторний ІМ, гостре порушення мозкового кровообігу. Тривалість прийому препарату – 6-15 місяців. Ризик раптової смерті в групі раміприлу знизився на 30%, порівняно з плацебо. Загальна смертність у ході цього дослідження зменшилася на 27 %, серцево-судинна – на 18 %, порівняно з плацебо, ризик розвитку вторинних кінцевих точок знизився на 19 % [6].

У кількох великих рандомізованих дослідженнях, здійснених у другій половині 90-х років (MERIT-HF, 1999; CIBIS II, 1998; COPERNICUS, 2000), доведена здатність селективних β-адреноблокаторів бісопрололу, метопрололу та карведилолу

Таблиця 2. Ефективність еналаприлу, метопрололу та спіронолактону проти раміприлу, бісопрололу та еплеренону у хворих з постінфарктним кардіосклерозом

Група	АР, %	ВР (95 % ДІ)	ВШ (95 % ДІ)
Виживаність			
2 підгрупа, (n=42)	99,7	0,86(0,78–0,94)	0,91(0,85–0,97)
1 підгрупа, (n=38)	95,4	p<0,05	p<0,05
Зменшення частоти госпіталізацій			
2 підгрупа, (n=42)	76	1,44(1,11–1,85)	3,22(1,58–7,49)
1 підгрупа, (n=38)	61	p<0,001	p<0,001
Зменшення ФК			
2 підгрупа, (n=42)	58	1,67(1,33–2,08)	3,46(1,82–7,73)
1 підгрупа, (n=38)	48	p<0,001	p<0,001

лолу попереджати виникнення декомпенсації кровообігу, поліпшувати функціональний стан ЛШ та перспективи виживання хворих з ХСН ішемічної та неішемічної етіології. У більшості рандомізованих досліджень ефективність β -адреноблокаторів переважно вивчалась у пацієнтів з ХСН II–III ФК NYHA (US Carvedilol, 1996; CIBIS II, 1998; MERIT-HF, 1999).

До теперішнього часу накопичені дані про те, що ефективна блокада альдостерону в ранні терміни після ІМ (на додаток до стандартної терапії) може сприятливо впливати на процес ремоделювання ЛШ і суттєво покращувати прогноз пацієнтів, які перенесли ІМ і мають систолічну дисфункцію ЛШ і/або симптоми ХСН. У дослідженні M. Nayashi (2003) було показано, що рання блокада рецепторів альдостерону ефективно запобігає формуванню колагену в міокарді та розвитку дилатації ЛШ серця при передньому ІМ. Здатність селективного антагоніста альдостерону еплеренону суттєво покращувати прогноз пацієнтів даної категорії була доведена в ході подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study). Метою цього дослідження було вивчення впливу еплеренону на загальну, серцево-судинну смертність і частоту госпіталізацій, пов'язаних із серцево-судинними захворюваннями (ХСН, повторний ІМ, інсульт і шлуночкові аритмії), у хворих з ІМ. Результати аналізу даних EPHEUS, отримані вже за перші 30 днів, дозволяють високо оцінити здатність еплеренону знижувати ранню смертність після ІМ. Так, згідно з отриманими даними, застосування еплеренону сприяло суттєвому зниженню загальної смертності (на 31 %) у порівнянні з плацебо. Ризик серцево-судинної смерті знизився на 32 %, ризик раптової смерті – на 37 % [7].

Таким чином, на підґрунті доведеної ефективності комбінованого лікування хворих з постінфарктним кардіосклерозом і даних літератури пропонується наступна схема:

- 1) раміприл у добовій дозі 10 мг,
- 2) бісопролол у добовій дозі 10 мг,
- 3) еплеренон у дозі 50 мг на добу.

Висновки

1. Застосування різних комбінацій модуляторів нейрогормональних вазоконстрикторних систем у хворих з постінфарктним кардіосклерозом позитивно впливало на ремоделювання лівого шлуночка, покращувало скорочувальну функцію міокарда, показники адипоцитокінового обміну, рівні фракталкіну та кластеріну, що призводить до сповільнення прогресування хронічної серцевої недостатності та розвитку декомпенсації.

2. Комбінація раміприлу, бісопрололу та еплеренону мала деяку перевагу над комбінацією еналаприлу, мето-

прололу та спіронолактону за рахунок більш позитивного впливу на процеси ремоделювання лівого шлуночка, здатність міокарда до скорочення, показники вуглеводного, ліпідного та адипоцитокінового обміну, рівні фракталкіну та кластеріну; зниження абсолютного ризику загальної смертності на 4,3 %; покращення якості життя хворих у вигляді суттєвого зниження частоти госпіталізації на 15 %; переходу хронічної серцевої недостатності в більш низький функціональний клас.

3. На підґрунті доведеної ефективності комбінованого лікування хворих з постінфарктним кардіосклерозом і даних літератури пропонується наступна схема:

- 1) раміприл у добовій дозі 10 мг,
- 2) бісопролол у добовій дозі 10 мг,
- 3) еплеренон у дозі 50 мг на добу.

Перспективи подальших досліджень

Дослідження впливу тривалого (упродовж 6 місяців) застосування різних комбінацій модуляторів нейрогормональних вазоконстрикторних систем на функціональний стан і кардіогемодинаміку у хворих з коморбідною та синхронною патологією та розробка на цій основі лікувальних технологій, скерованих на сповільнення прогресування та розвитку серцевої недостатності у таких хворих.

Література

1. Післяінфарктне ремоделювання серця і дисфункція міокарда, вплив довготривалої медикаментозної терапії / Г.В. Дзяк, В.В. Сиволап // Мед. Перспективи. – 2012. – №1. – С: 11–15.
2. Cohn J.N. Structural basis for heart failure: Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition // Circulation. – 1995. – №91. – P: 2504–2507.
3. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев // Кардиология. – 2008. – № 48(2). – С: 6–16.
4. Heart failure drugs: what's new? // Drug Ther. Bull. – 2000. – Vol. 38 (4). – P. 25–27.
5. The SOLVD Investigators. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition with enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure: results of the Treatment Trial of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD): a randomized double blind trial. // N Engl J Med. – 1991. – №325. – P:293–302.
6. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) study: rationale, design, organization, and outcome definitions. / A. Hall, C. Winter, S. Bogle et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1991. – Vol. 18 (suppl. 2). – P.S105–S109.
7. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. [Текст] / B. Pitt, W. Remme, F. Zannad et al. // NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE. – 2003. – Vol.348, N14. – P. 1309–1321.

Одержано 27.04.2015 року.