

## ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ І МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ X

Івано-Франківська державна медична академія

ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ X – При дослідженні гемодинамічних особливостей та стану скоротливості серця у 63 хворих на хронічну застійну серцеву недостатність (ХЗСН) з метаболічним синдромом X без цукрового діабету виявлено переважання у них прогностично несприятливих типів ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) – концентричної та ексцентричної його гіпертрофії. Поєднане застосування еналаприлу з лозартаном призводить до значної корекції геометричної структури та кардіогемодинаміки, систолічної і діастолічної функції та регресії гіпертрофії ЛШ, порівняно з монотерапією еналаприлом.

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ НА ХРОНИЧЕСКУЮ СЕРДЕЧНУЮ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ X – При исследовании гемодинамических особенностей и состояния сократимости сердца у 63 больных с хронической застойной сердечной недостаточностью (ХЗСН) и метаболіческим синдромом X без сахарного диабета установлено преобладание прогностически неблагоприятных типов ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) – его концентрической и эксцентрической гипертрофии. Комбинированное применение эналаприла с лозартаном приводит к более значительной коррекции геометрической структуры и кардиогемодинамики, систолической и диастолической функции с регрессией гипертрофии ЛЖ, чем монотерапия эналаприлом.

FEATURES REMODELING OF HEART AND ITS CORRECTION AT THE PATIENTS ON CHRONIC HEART FAILURE WITH METABOLIC SYNDROME X – At a research hemodynamics features and state contractility heart at 63 patients with chronic heart failure (CHF) and metabolic syndrome X without diabetes mellitus places predominance prognostic of unfavorable types remodeling left ventricular (LV) – its concentric and exentric hypertrophy. The combined application enalapril with losartan results in more significant correction of geometrical structure and cardiohemodynamics, systolic and diastolic function with regression hypertrophy LV, than monotherapy of enalapril.

**Ключові слова:** серцева недостатність, метаболічний синдром X, ремоделювання серця, лікування.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, метаболіческий синдром X, ремоделирование сердца, лечение.

**Key words:** heart failure, metabolic syndrome X, remodeling of heart, treatment.

В останні роки особливе значення надається структурно-геометричним змінам серця – “ремоделюванню серця” внаслідок змін його форми, величини порожнин і маси міокарда, які виникають у відповідь на неадекватні гемодинамічні умови функціонування серця при артеріальній гіпертензії (АГ) або його пошкодження [1,

5]. Багатоцентрове дослідження SOLVD [7] підтверджує концепцію про те, що ремоделювання серця є прогресуючий процес, не обов'язково пов'язаний з додатковими інфарктами, інфекціями чи інтоксикаціями, що призводить до появи і розвитку ХЗСН. Залишається невивченим питання особливостей ремоделювання ЛШ та можливості його медикаментозної корекції у хворих на ХЗСН з метаболічним синдромом Х.

**МЕТОЮ РОБОТИ** було вивчення особливостей ремоделювання серця у хворих на ХЗСН з метаболічним синдромом Х та впливу диференційованого лікування із застосуванням еналаприлу чи поєднання еналаприлу з лозартаном.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 63 хворих (38 жінок, 25 чоловіків) на ХЗСН III ФК (NYHA), AG II-III стадії з метаболічним синдромом Х без цукрового діабету [10], віком 48-76 років, при середній тривалості захворювання ( $10,8 \pm 4,3$ ) років. Контроль – 10 здорових осіб.

Крім ретельного загальноклінічного обстеження проводили ехокардіографію (ЕхоКГ) за допомогою апаратів "Shimadzu-500" (Японія) та "Sonoase-48000", ("Medison" Корея) в М-режимі за стандартною методикою з комп'ютерною обробкою результатів у вихідному стані, через 2-3 тижні і через 3-5 місяців. Визначали діаметр лівого передсердя (ЛП), кінцевий діастолічний розмір (КДР) лівого шлуночка, кінцевий систолічний розмір (КСР), кінцевий діастолічний об'єм (КДО), кінцевий систолічний об'єм (КСО), гемодинамічні індекси КДО/м<sup>2</sup> і КСО/м<sup>2</sup>, товщину міжшлуночкової перетинки в діастолу (ТМШПд), товщину задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (ТЗСЛШд), фракцію викиду (ФВ), масу міокарда ЛШ (ММЛШ) та індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ). За показниками ІММЛШ та відносної товщини стінки ЛШ (ВТСЛШ) були виділені наступні типи геометрії ЛШ: нормальна, концентричне ремоделювання (КРЛШ), концентрична гіпертрофія (КГЛШ), ексцентрична гіпертрофія (ЕГЛШ) [5].

Всі пацієнти були розподілені на дві клінічні групи залежно від комплексного лікування. В I групу ввійшло 34 хворих (група порівняння), які отримували стандартне лікування ХЗСН – фуросемід по 40-120 мг/2-4 рази/тиж., дігосин по 0,25-0,5 мг/добу та інгібітор АПФ групи еналаприлу едніт ("Gedeon Richter", Угорщина) по 5-20 мг/добу, в II групу – 29 хворих, яким додатково призначали АІІРА козаар ("Merck, Sharp & Dohme", США) по 50 мг/добу. Курс лікування тривав від 3 тижнів до 3-5 місяців.

Статистичну обробку результатів дослідження проведено за допомогою комп'ютерного пакету статистичних програм Statistica for Windows v.4.3 (Stat Soft, США) з використанням t-критерію Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Результати дослідження свідчать, що для хворих з метаболічним синдромом Х характерним є збільшення ризику рефрактерної ХЗСН та важкого перебігу АГ, що обумовлено переважанням у них прогностично несприятливих типів ремоделювання ЛШ – КГЛШ та ЕГЛШ (табл. 1). Зокрема, тип КРЛШ виявлено лише у 1/4 хворих, більш часто зустрічалася КГЛШ – у 33,33 % випадках і найчастіше ЕГЛШ – у 39,68 % випадках. Останній тип супроводжувався розвитком систолічно-діастолічної дисфункції ЛШ, в тому числі у 20,63 % випадках з вираженою дилатацією порожнин серця. Нормальна геометрія ЛШ не виявлена у жодному випадку. Наші результати співзвучні з існуючою думкою [2] про те, що у хворих на АГ II-III стадії з однаковою

частотою зустрічається переважно концентрична та ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ), причому ексцентрична дилатаційна ГЛШ – у 13-20 % випадках. Інші автори зазначають, що у хворих на АГ і ХЗСН зустрічається переважно КГЛШ [5]. Переважання ексцентричної ГЛШ при поєднанні ХЗСН, АГ у хворих з метаболічним синдромом Х, можливо, пояснюється більш вираженою активацією пресорних нейрогуморальних систем, зокрема, РААС [8], що обумовлює хронічне перевантаження ЛШ не тільки тиском але і об'ємом [1].

Як в I, так і в II групі хворих з метаболічним синдромом Х переважав діастолічний варіант ХЗСН. Так, у 21 (61,76 %) хворого I групи та у 18 (62,07 %) хворих II групи з КРЛШ та КГЛШ спостерігались застійні вологі хрипи в легенях, показники кардіогемодинаміки відповідали діастолічній дисфункції ЛШ і ФВ була більше 55 %. У 14 (41,18 %) пацієнтів I групи та у 11 (37,93) пацієнтів II групи з ЕГЛШ спостерігалась ХЗСН за невизначеним, змішаним варіантом, з кардіогемодинамікою за дилатаційним типом та ФВ >40 % і <50 %.

I групі хворих з монотерапією еналаприлом (I група) позитивні зміни спостерігались лише у 17 (62,96 %) хворих з КРЛШ та КГЛШ. У решти 10 (37,04 %) пацієнтів з ЕГЛШ такої вираженої позитивної динаміки показників Ехо КГ не спостерігалось. Виявлена лише тенденція до зменшення діаметра ЛП ( $p > 0,05$ ) при КРЛШ та достовірне його зменшення ( $p < 0,05$ ) при КГЛШ. При змішаній дисфункції та ЕГЛШ діаметр ЛП вірогідно зростав на  $(7,76 \pm 1,36)\%$  ( $p < 0,05$ ), що свідчить про недостатню ефективність еналаприлу при даному типі ремоделювання серця. Це підтверджується іншими показниками кардіогемодинаміки. Зокрема, показники КДР, КСР та КДО, КСО мали лише тенденцію до зменшення ( $p > 0,05$ ) у хворих з КРЛШ. При КГЛШ спостерігалось достовірне зменшення КДО і КСО, КДО/м<sup>2</sup> і КСО/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), порівняно з їх вихідними значеннями, що свідчить про зниження перед – і післянавантаження. При ЕГЛШ не спостерігалось вираженої позитивної динаміки змін геометрії ЛШ. При цьому метричні та об'ємні показники ЛШ мали тенденцію до зростання ( $p > 0,05$ ).

Як позитивне, слід зазначити явище регресії ГЛШ під впливом монотерапії еналаприлом при всіх типах ремоделювання ЛШ. Так, показник ІММЛШ після лікування зменшувався на  $(9,87 \pm 1,04) - (12,68 \pm 3,57) \%$  ( $p < 0,05$ ).

Після монотерапії еналаприлом відзначалось незначне покращення систолічної функції ЛШ. Так, показник ФВ мав лише тенденцію до зростання ( $p > 0,05$ ) при КРЛШ і КГЛШ та практично не змінювався ( $p > 0,05$ ) при ЕГЛШ, порівняно з їх вихідними значеннями.

Відомо, що еналаприл сприяє нормалізації кардіогемодинаміки у хворих на АГ [3]. Недостню ефективність цього препарату у обстежених нами хворих можна пояснити наявністю вираженої ХЗСН і метаболічного синдрому Х.

При поєднаному застосуванні еналаприлу з лозартаном (II група) виявлено позитивні зміни геометрії і кардіогемодинаміки у всіх хворих незалежно від типу ремоделювання серця. Так, у пацієнтів з діастолічною дисфункцією та концентричними типами ремоделювання і змішаною дисфункцією та ЕГЛШ спостерігалось вірогідне зменшення діаметра ЛП, КДР, КСР та КДО, КСО, КДО/м<sup>2</sup>, КСО/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), порівняно з їх вихідними значеннями і з показниками в I групі.

За літературними даними, лозартан [6] призводить до вірогідного зменшення діаметра ЛП, метричних та об'ємних показників ЛШ у хворих на ХЗСН вже через 3 тиж. – 6 міс. терапії. Отримані нами дані свідчать, що поєднане застосування еналаприлу з лозартаном, ймовірно, виявляє синергічний вплив на ці показники і корегує діастолічну дисфункцію в більшій мірі, ніж монотерапія еналаприлом.

Поєднане застосування еналаприлу з лозартаном сприяло регресії ГЛШ при всіх типах його патологічного ремоделювання, причому, більш виражено, ніж при монотерапії еналаприлом. Так, наприкінці лікування показник ІММЛШ зменшувався на  $(14,86 \pm 3,25) - (16,51 \pm 3,37) \%$  ( $p < 0,05$ ), порівняно з їх вихідними значеннями. Паралельно покращувалась систолічна функція серця при всіх типах ремоделювання, про що свідчить вірогідне зростання ФВ ( $p < 0,05$ ).

Про покращення скоротливої функції серця на тлі зменшення надмірної маси міокарда і, відповідно, стабілізації чи зворотного розвитку патологічного ремоделювання ЛШ та регресії клінічної симптоматики ХЗСН під впливом лозартану свідчать результати дослідження ELITE [9].

Виявлене нами більш виражене покращення геометричної структури ЛШ, кардіогемодинаміки, регресії ГЛШ, діастолічної та систолічної функції серця під впливом поєданого застосування еналаприлу з лозартаном порівнянно з монотерапією еналаприлом можна пояснити більш високим ступенем блокади РААС [4], як на рівні утворення АПФ, так і зв'язування АІІ з рецепторами І типу в міокарді та інших тканинах.

**ВИСНОВКИ** 1. Для хворих на хронічну застійну серцеву недостатність з метаболічним синдромом Х характерні прогностично несприятливі типи ремоделювання ЛШ – концентрична гіпертрофія із діастолічною дисфункцією ЛШ, ексцентрична гіпертрофія з дилатацією порожнин і змішаною систолічно-діастолічною дисфункцією ЛШ. 2. Монотерапія еналаприлом неспроможна зупинити подальше прогресування патологічного ремоделювання ЛШ у хворих на ХЗСН та метаболічний синдром Х з ексцентричною гіпертрофією і дилатацією порожнин серця. 3. У хворих на ХЗСН з метаболічним синдромом Х доцільним є поєднане довготривале застосування еналаприлу з лозартаном, що сприяє покращенню кардіогемодинаміки, геометричної структури ЛШ із стабілізацією патологічного ремоделювання ЛШ.

1. Воронков Л.Г., Коваленко В.Н., Рябенко Д.В. Хроническая сердечная недостаточность: механизмы, стандарты диагностики и лечения / Под ред. В.Н.Коваленко.– К.: Морион, 1999. – 128 с.

2. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь. – Санкт-Петербург: Сотис, 1995. – 202 с.

3. Середюк Н.М., Вакалюк І.П., Барила Г.Г. Нові аспекти фармакодинаміки інгібітора ангіотензинперетворюючого фермента групи малеата – препарату Едніт // Галицький Лікарський Вісник. – 1996. – Т.3. – Число1. – С.7-12.

4. Azizi M., Chatelier G., Guyene T. et al. Additive effects of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptors antagonism on blood pressure

and renin release in sodium-depleted normotensives // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – P. 825-834.

5. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J., et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 19. – P. 1550-1559.

6. Gottlieb S.S., Dickstein K., Fleck E et al. Hemodynamic and neurohormonal effects of the angiotensin II antagonist losartan in patients with congestive heart failure // *Circulation*. – 1993. – Vol. 88., pt.1. – P. 1602-1609.

7. Hayashida W., van Eyll C., Rossenau M.F., Pouleur H., et al. SOLVD Investigators. Regional remodeling and nonuniform changes in diastolic function in patients with left ventricular dysfunction: modification by long-term enalapril treatment // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1993. – Vol. 22. – P. 1403-1410.

8. Orynychak M. Variants of arterial hypertension current // *J.Hypertension*. – 1997. – Vol.15, Suppl.4. – P.250.

9. Pitt B., Segel R., Martinez F. et al. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in Elderly Study, ELITE) // *Lancet*. – 1997. – Vol. 349. – P. 747-752.

10. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. – 1988. – Vol.37. – p.1595-1607.