

Винахід відноситься до медицини, а саме, до кардіології і може бути використаним для лікування гіпертрофічної кардіоміопатії.

Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП) є генетичне детерміноване захворювання, що має характер аутосомно-домінантного типу спадкування. Дотепер виявлено 9 генів, близько 150 мутацій яких асоційовані з ГКМП. Усі ці гени кодують білки, що формують саркомер. Тому що мутації цих генів відповідальні за розвиток одного і того ж фенотипу ГКМП, - можна зробити висновок, що це - "за захворювання саркомера".

ГКМП являє собою патологію серця з досить широким спектром специфічних клінічних проявів. Це - синдром стенокардії, схильність до непритомностей і порушень мозкового кровообігу, фатальні шлуночкові аритмії і раптова серцева смерть. Остання, на жаль, займає важливе місце серед усіх причин смерті молодих людей, включаючи професійних спортсменів.

Патоморфологічним субстратом захворювання є гіпертрофія міокарда різних відділів міжшлункової перегородки (МШП), часто з залученням вільної стінки лівого шлуночка (ЛШ), верхівки. Типові патогістологічні зміни при ГКМП включають гіпертрофію кардіоміоцитів від 14 до 100мкм у деяких випадках. Підвищення навантаження на інтактні частини міофібрилл супроводжується збільшенням сили скорочення і стимулює компенсаторну гіпертрофію кардіоміоцитів. Зміна навантаження на міокард викликає реактивний фіброз. Останній, у свою чергу, сприяє тривалій ішемії міокарда, унаслідок чого розвивається замісний фіброз і фіброеластоз.

Ці механізми безпосередньо впливають на збільшення твердості міокарда, що сприяє підвищенню усередині міокардіальної напруги. Гіпертрофія міокарда, поширення замісного фіброеластозу зменшення обсягу порожнини ЛШ - усе це у сукупності призводить до вираженого порушення піддатливості міокарда. Остання, поряд із підвищеною твердістю міокардіальної стінки, безпосередньо впливає на механізм розвитку діастолічної дисфункції ЛШ, аж до розвитку гіпертензії малого кола кровообігу і набряку легень.

У такий спосіб гіпертрофія ЛШ є предиктором розвитку діастолічної серцевої недостатності, а також може індукувати небезпечні для життя аритмії, виражені порушення гемодинаміки (непритомності), аж до інфарктів міокарда й інсультів.

Виходячи з вищевикладеного, терапія ГКМП повинна бути спрямована на поліпшення якості життя хворого, запобігання прогресування захворювання і поліпшення прогнозу (зниження ризику раптової смерті).

В даний час знайшли застосування дві стратегії лікування ГКМП:

хірургічна - для обструктивної форми з великим систолічним градієнтом тиску на вихідному тракті ЛШ (ВТЛШ) - 50мм.рт.ст. і вище, і консервативна - медикаментозна терапія.

Хірургічний метод лікування містить у собі кілька підходів до корекції обструкції ВТЛШ. Це міотом - міоектомія, що часто сполучається з вальвулопластикою мітрального клапана; у деяких хворих - протезування мітрального клапана (Кнышов Г.В., Распутняк О.В., Залевский В.П. и др. Проблема гипертрофической кардиомиопатии: шаги к пониманию и решению. // Международный медицинский журнал. - №1-2, 2002. - с.11-20.).

Наступний спосіб хірургічного лікування - алкогольна абляція МШП -уведення чистого етанолу в септальну галузь лівої передньої септальної артерії, що постачає базальну частину МШП. Тим самим викликається інфаркт і витончення ділянки МШП, залучення в обструкцію ВТЛШ [Welge D., Faber L., Werlemann B., Krater L. et.al. Long-term outcome after percutaneous septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Eur Heart J, Vol.22, Abstr. Suppl. September 2001, P.408.].

Хірургічне лікування покращує якість життя, але не впливає на прогноз, є травматичним і не завжди можливо його застосування у хворих з супутньою патологією.

Альтернативою хірургічному лікуванню ГКМП є медикаментозна терапія.

Найбільш близьким та обраним за прототип є спосіб лікування гіпертрофічної кардіоміопатії при якому за показниками використовують  $\beta$ -адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів, антиаритмічні засоби (Г.В.Яновский. Клиника, диагностика, лечение гипертрофической кардиомиопатии.//Український кардіологічний журнал.- 1999. - №5.- С.82-86).

$\beta$ -адреноблокатори мають ряд позитивних ефектів у хворих ГКМП - поліпшення діастолічної функції, зниження потреби міокарда в кисні, сприятливий вплив на тромбоцитарний гомеостаз, антиаритмічна дія.

Однак тут варто враховувати недоцільність використання - блокаторів, що володіють вазодилатуючим ефектом (небіволл, целіпролол, карведілол) і тим самим посилюючих обструкцію ВТЛШ.

Антагоністи кальцію являють собою різномірну групу препаратів, що чітко просліджується на можливості їхнього застосування. При ГКМП абсолютно протипоказане застосування дегідроперидинових антагоністів кальцію в зв'язку з їх вираженою вазодилатуючою дією, збільшенням частоти серцевих скорочень, зменшенням ударного обсягу, зниженням перфузії тканин, і, отже, збільшенням ішемії. Позитивний вплив робить недегідроперидинова група антагоністів кальцію (верапаміл, ділтіазем), що підтверджується великою кількістю досліджень.

Недоліки лікування цими препаратами пов'язані з тим, що вони недостатньо впливають на діастолічну функцію, розслаблення та наповнення лівого шлуночка.

В основу винаходу поставлена задача удосконалення способу лікування гіпертрофічної кардіоміопатії, у якому за рахунок додаткового застосування блокаторів рецепторів АТ II (сартанів) досягається вплив на діастолічну функцію, покращення розслаблення та наповнення лівого шлуночка.

Поставлена задача вирішується в способі лікування гіпертрофічної кардіоміопатії, шляхом комплексного лікування, яке містить призначення  $\beta$ -адреноблокаторів, згідно з винаходом, додатково призначають апроверель перорально в дозі 75-150млмг однократно на добу.

Відомо, що маніфестація і клінічний плин захворювання істотно залежить від генетичного тла, на якому відбувається реалізація первинного генного дефекту. Для хворих ГКМП таким несприятливим тлом є мутація гена ферменту ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ). Хворі з DD генотипом мають великий ступінь гіпертрофії і більш піддані ризику раптової смерті. Мутація гена АПФ веде до збільшення рівня активності АПФ, стимуляції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, а звідси -гіперпродукції ангіотензину II (АТ II). Останній стимулює ріст міоцитів і фіброblastів, що сприяє гіпертрофії міокарда, порушенню функції ендотелію. Крім того, АТ II впливає на симпат-адреналову систему і підтримує процеси проліферації і фіброеластозу в міокарді.

Апровель (виробник фірма "Sanofi" - Франція) - Блокатор АТ II рецепторів, який не тільки пригнічує фактори росту, але і стимулює синтез АТ II рецепторів, тим самим сповільнює гіперплазію гладких м'язів судин і ендотеліальних кліток, пригнічуючи синтез колагену. Надалі, зменшується діастолічний перфузійний тиск, знижується кінцево-діастолічний тиск у ЛШ, тим самим покращується його діастолічна функція.

Хоча в доступній літературі приділяється багато уваги питанню про застосування блокаторів рецепторів АТ II у кардіології, ми не зустріли повідомлень про дослідження, що вказують на позитивний вплив цієї групи препаратів на плин ГМКП (у плані поліпшення діастолічної функції ЛШ), тим більше в зв'язку з поліморфізмом гена АПФ.

Спосіб, що заявляється, здійснюють таким чином. Хворому на ГМКП призначають комплексне лікування, до складу якого входить препарат апровель, який вживають перорально в дозі 75-150мг один раз на добу тривалий час.

Приводимо приклади власного клінічного спостереження.

Приклад 1. Хворий Іванов П.Н., 20 років, надійшов у ГKB№8 м.Харкова 17.12.02 зі скаргами на задишку, почуття недостатчі повітря при фізичному навантаженні, іноді в спокої, з іррадіацією в ліву лопатку, ліве плече, перебої в роботі серця, серцебиття, запаморочення, що триває до 3 хвилин, у 18-літньому віці однократна непритомність на тлі серцебиття.

З анамнезу відомо, що хворіє з 10 років, коли вперше став відчувати запаморочення; був оглянутий дільничним педіатром. Виявлено грубий систолічний шум, у зв'язку з чим для уточнення діагнозу дитина була спрямована в НДІ охорони здоров'я дітей і підлітків ім. Н.К.Крупської, де після УЗ дослідження серця був виставлений діагноз: ідіопатичний гіпертрофічний субаортальний стеноз. Надалі пацієнт неодноразово був обстежений у НДІ ОЗДП, НДІ терапії АМН України; діагноз ГМКП з обструкцією ВТЛЖ не викликав сумніву. У жовтні 1999 року хворий був консультований у НДІ серцево-судинної хірургії м.Києва, де йому була запропонована імплантація двужамерного ЕКС. Від операції хворий відмовився. В даний час пацієнт спостерігається в кардіологічному відділенні ГKB №8 м.Харкова.

При додаткових дослідженнях виявлено:

УЗД серця:

Кардіометрія, см				Скоритливість міокарду	
ЛП	4,1	D аорти	3	Передня стінка	норма
КДРлж	3,8	КСРлж	1,7	МЖП	гіпокінезія
ТЗСЛЖд	0,9	ТМЖПд	2,8	Верхівка	норма
ПЖ	1,7	ПП		Бічна стінка ЛШ	норма
ФВ (%)	86	ММлж(г)	248	Задня стінка ЛШ	норма
				Вільні стінки ПШ	норма

Висновок: асиметрична гіпертрофія МШП з ознаками обструкції ВТЛЖ, пролабірування передньої стулки мітрального клапана.

Допплер-ехокардіографічне дослідження серця: Тривалість ізовольмічного розслаблення IVRT-0,07

Максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення E-0,68

Максимальна швидкість передсерцевої систоли A-0,29

Відношення E/A-2,34

Час уповільнення DT-0,18

Загальний час трансмітрального потоку - 0,74

Кардіоцикл - 1,17

Висновок: рестриктивний тип порушення діастолічної функції ЛШ.

ЕКГ: ритм синусовий, виражена гіпертрофія ЛШ, субендокардіальна ішемія міокарда в області верхівки, перегородки, бічної стінки ЛШ.

Добове моніторування ЕКГ: виявлено 97 епізодів ішемії; найбільш тривалі ішемічні епізоди - 40,5 і 715,5 хвилин. Загальна тривалість ішемії 21 година.

Виходячи з вищевикладеного, хворому була призначена наступна терапія: Локрен - 5мг ранком, Апровель - 75мг на ніч, Аспірин - 125мг увечері після їжі - протягом 2-х місяців.

На тлі проведеної терапії стан значно покращився: запаморочення не відновляється, біль в серце турбує рідко, серцебиття не рецидивує. При повторному добовому моніторингу виявлено 29 епізодів ішемії; найбільш тривалі ішемічні епізоди - 11,0 і 42,0 хвилини, загальна тривалість ішемії - 2 години 35 хвилин.

При повторному УЗ дослідженні серця виявлена нормалізація розмірів лівого передсердя до 3,8см, збільшення розмірів кінцевого систолічного розміру ЛШ до 2,0см.

При повторному доплер-ехокардіографічному дослідженні відзначена виражена позитивна динаміка: зниження показника E до 0,50, збільшення швидкості передсердної систоли A до 0,49, нормалізація відношення E/A до рівня вікової норми - 1,02, часу уповільнення DT до 0,17. Загальний час трансмітрального потоку знизився до 0,42. У такий спосіб - рестриктивний тип релаксації перейшов у гіпертрофічний тип, що в даному випадку можна розцінювати як виражену позитивну динаміку.

Приклад 2. Хворий Аржевський В.Л., 50 років, надійшов у кардіологічне відділення ГKB №8 м.Харкова в лютому 2003 року зі скаргами на почуття недостатчі повітря на тлі серцебиття, болю в області серця, здавлюючого характеру, при фізичному, психоемоційному навантаженні, іноді в спокої, короточасні запаморочення, загальну слабкість.

З анамнезу хвороби відомо, що з 1993 року відзначає біль в області серця, з 1996 року стали реєструватися зміни на ЕКГ, що розцінювалися як перенесений інфаркт міокарда. Хворий неодноразово обстежений у НДІ терапії АМН України, ЦКБ №5 м.Харкова, НДІ загальної і невідкладної хірургії м.Харкова. З 1998 року хворому виставлений діагноз ГМКП, асиметрична форма в області МЖП, без обструкції ВТЛЖ. Хворий довгостроково користується Атенололом. При додаткових дослідженнях виявлено:

УЗД серця:

Кардіометрія, см	Скоротливість міокарду
------------------	------------------------

ЛП	4,7	Д аорти	3,7	Передня стінка	норма
КДРлж	4,6	КСРлж	2,7	МЖП	норма
ТЗСЛЖд	1,1	ТМЖПд	2,0	Верхівка	норма
ПЖ	2,0	ПП		Бічна стінка ЛШ	норма
ФВ (%)	72	ММлж (г)	230	Задня стінка ЛШ	норма
				Вільні стінки ПШ	норма

Висновок: асиметрична гіпертрофія МЖП, без обструкції ВТЛЖ, дилатація ЛП.

Добове моніторування: виявлено 44 епізоди ішемії, найбільш тривалі епізоди ішемії - 44,0 і 90,5 хвилин; загальна тривалість ішемії - 10 годин 42 хвилини.

На ЕКГ ритм синусовий, гемодинамічне перевантаження ЛП, виражена гіпертрофія ЛШ із явищами субендокардіальної ішемії в області перегородки, верхівки, бічної стінки ЛШ.

Допплер-ехокардіографічне дослідження: тривалість ізоволюмічного розслаблення IVRT-1,09, максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення E-0,43, максимальна швидкість передсерцевої систоли A-0,47, відношення E/A-0,9, час уповільнення DT-0,19, загальний час уповільнення трансмітрального потоку - 0,76, кардіоцикл - 1,25.

Висновок: гіпертрофічний тип порушення релаксації.

Хворому було призначено наступне лікування: Апровель 150мг ранком, Аспекард 100мг увечері після їжі.

На тлі проведеної терапії самопочуття покращилося: запаморочення не турбує, біль в серце виникає рідко, в основному, при зміні погоди, слабкість не відчуває. При повторному ультразвуковому дослідженні серця відзначається зменшення розмірів ЛП - з 4,7 до 4,6см, ТМЖП - з 2,0 до 1,9см, збільшення КСРЛЖ - з 2,7 до 3,0 см. Також зменшилася ММЛЖ - з 230 до 220г. При доплер-ехокардіографічному дослідженні відзначається тенденція до нормалізації основних параметрів, що відбивають діастолічну функцію ЛШ - тривалість ізоволюмічного розслаблення IVRT - зменшилася з 1,09 до 0,08сек., максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення E - збільшилася з 0,43 до 0,50сек.; збільшився час максимальної швидкості передсердної систоли A - з 0,47 до 0,63сек;

зменшився час уповільнення DT - з 0,19 до 0,13. Загальний час трансмітрального потоку також зменшився - з 0,76 до 0,51сек.

Таким чином, запропонований спосіб лікування гіпертрофічної кардіоміопатії дозволяє покращити стан діастолічної функції лівого шлуночку, за рахунок чого покращується стан хворих.