**Лішневська Вікторія Юріївна. Роль дестабілізації гемоваскулярного гомеостазу в розвитку ішемії міокарда у пацієнтів старшого віку з ішемічною хворобою серця та можливості медикаментозної корекції виявлених змін: дис... д-ра мед. наук: 14.01.11 / АМН України; Інститут кардіології ім. М.Д.Стражеска. - К., 2004**

|  |  |
| --- | --- |
|

|  |
| --- |
| **Лішневська В.Ю. Роль дестабілізації гемоваскулярного гомеостазу в розвитку ішемії міокарда у пацієнтів старшого віку з ішемічною хворобою серця та можливості медикаментозної корекції виявлених змін.**– Рукопис.Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска АМН України, Київ, 2004.Вивчався стан системи гемоваскулярного гомеостазу у здорових людей різного віку та у хворих на ІХС 60-79 років. З’ясовано, що при старінні змінюється функціональний стан ендотелію та формених елементів крові, що пов’язано з активацією вільнорадикального окиснення, локальних запальних, аутоімунних реакцій та змінами ліпідного складу поверхневих мембран формених елементів крові (на прикладі мембран еритроцитів). Зазначені зміни гемоваскулярного гомеостазу прогресують у хворих на ІХС старше 60 років і відіграють важливу роль у розвитку ішемії міокарда. Встановлено зв'язок ішемії міокарда за даними добового моніторування ЕКГ із станом показників гемоваскулярного гомеостазу: об'ємною швидкістю кровотоку шкіри, динамікою цього показника при проведенні манжетової проби, індексом деформованості еритроцитів, рівнем спонтанної агрегації тромбоцитів, VCAM-1, ТНФ-, ІЛ-6. Визначено два гемодинамічних типи ішемічних синдромів за даними добового моніторування ЕКГ: епізоди пов'язані і не пов'язані з гемодинамічними передумовами. Характер розвитку епізодів ішемії міокарда, свідчить про те, що ішемія, пов’язана з гемодинамічними передумовами, спостерігається у хворих, які мають виражені системні прояви активності атеросклеротичного процесу, ішемія не пов’язана із гемодинамічними передумовами, виникає переважно внаслідок дестабілізації гемоваскулярного гомеостазу. Запропоновано диференційований підхід до призначення препаратів, які сприяють стабілізації гемоваскулярного гомеостазу і зменшенню кількості і тривалості епізодів ішемії за даними добового моніторування ЕКГ. Визначено, що препарати, які впливають на гемоваскулярний гомеостаз доцільно приймати тривалий час (протягом року). Основні результати дисертації впроваджено в закладах практичної охорони здоров’я. |

 |
|

|  |
| --- |
| В роботі представлено теоретичне обґрунтування і нове практичне рішення наукової проблеми, що полягає в характеристиці вікових особливостей системи гемоваскулярного гомеостазу, визначенні ролі дестабілізації гемоваскулярного гомеостазу в розвитку ішемії міокарда у пацієнтів старшого віку з ІХС і розробці диференційованого підходу до призначення препаратів, які впливають на гемоваскулярний гомеостаз.1. В результаті проведеного дослідження встановлено, що при старінні відбуваються зміни гемоваскулярного гомеостазу, які характеризуються підвищенням рівня спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів, збільшенням в'язкості крові за рахунок плазмового і клітинного компонентів, порушенням судинорухової, антитромбоцитарної, антикоагулянтної і фібринолітичної активності ендотелію.
2. Дестабілізація гемоваскулярного гомеостазу при старінні пов’язана з активацією вільнорадикального окиснення і локальних запальних реакцій, додатковим фактором порушення стабільності гемоваскулярних показників в цій групі є активація аутоімунних реакцій.
3. Важливу роль в порушенні стабільності функціонального стану формених елементів крові і ендотелію при старінні відіграє зміна ліпідного і жирнокислотногоскладу клітинних мембран (показане на прикладі мембран еритроцитів), а саме підвищення вмісту холестерину в мембранах і порушення співвідношення жирних кислот на користь насичених жирних кислот при зниженні рівня ненасичених та поліненасичених.
4. У хворих на ІХС старшого віку зміни гемоваскулярного гомеостазу однонаправлені з віковими, однак порушення функціонального стану формених елементів крові і ендотелію значно більш виражені, ніж при фізіологічному старінні.
5. Встановлено взаємозв’язок збільшення рівня холестерину та зниження рівня поліненасичених жирних кислот в мембранах клітин із змінами функціонального стану формених елементів крові та ендотелію: підвищенням агрегації еритроцитів, спонтанної агрегації тромбоцитів, зниженням судиннорушівної функції ендотелію у хворих на ІХС старше 60 років.
6. Важливу роль в дестабілізації гемоваскулярного гомеостазу у пацієнтів старшого віку з ІХС відіграє активація вільнорадикального окиснення і запальних реакцій, про що свідчить підвищення рівня МДА, прозапальних цитокінів, факторів росту, адгезивних молекул, фібриногену і СРБ в плазмі крові хворих. Збільшення титру ЛПНЩ-IgG і кардіоліпінових IgG у цій групі відображає активність аутоімунних реакцій і може бути розцінено як додатковий показник активності атеросклеротичного процесу.
7. Встановлено кореляційний зв'язок (p < 0,05) тривалості ішемії міокарда за даними добового моніторування ЕКГ з показниками гемоваскулярного гомеостазу – із об'ємною швидкістю кровотоку шкіри (r = -0,35), динамікою цього показника при проведенні манжетової проби (r = -0,77), індексом деформованості еритроцитів (r = -0,45), рівнем спонтанної (r = 0,50) та колагеніндукованої агрегації тромбоцитів (r = 0,79), VCAM-1 (r = 0,70), ТНФ- (r = 0,64), ІЛ-6 (r = 0,69).
8. Результати аналізу епізодів ішемії за даними добового моніторування ЕКГ свідчать про наявність двох гемодинамічних типів ішемічних синдромів: пов'язаного і не пов'язаного з гемодинамічними передумовами. Епізоди ішемії міокарда, пов'язані з гемодинамічними передумовами, спостерігаються у хворих, які мають виражені системні прояви активності атеросклеротичного процесу (підвищений рівень СРБ, фібриногену ЛПНЩ-IgG), та менше залежать від стану показників гемоваскулярного гомеостазу та локальних внутрішньосудинних реакцій. На відміну від цього, в розвитку епізодів ішемії, не пов’язаних гемодинамічними передумовами, значну роль відіграє дестабілізація гемоваскулярного гомеостазу: погіршення судиннорушівної функції ендотелію, підвищення агрегаційної активності тромбоцитів та зниження деформованості еритроцитів, вираженість локальних запальних реакції, а саме підвищений рівеньР-селектину та ІЛ-6. На основні отриманих даних сформовані "гемоваскулярні портрети" наведених типів ішемії.
9. У хворих на ІХС, що мають не пов’язані з гемодинамічними передумовами епізоди ішемії тривалістю більше 10 хв спостерігаються виражені зміни гемоваскулярного гомеостазу, які супроводжуються значною активацією запалення і вільнорадикального окиснення, що може свідчити про несприятливий характер перебігу захворювання у цій групі.
10. Запропоновано диференційований підхід до призначення препаратів, які сприяють стабілізації стану гемоваскулярного гомеостазу і зменшенню кількості і тривалості епізодів ішемії за даними добового моніторування ЕКГ. Згідно з цим підходом хворим, у яких під час проведення добового моніторування ЕКГ превалювали епізоди ішемії, переважно пов'язані з гемодинамічними передумовами, для корекції гемоваскулярного гомеостазу доцільно призначати ацетилсаліцилову кислоту, тіклопідин, інгібітори АПФ (еналаприл) і статини (ловастатин). У хворих з превалюванням епізодів ішемії, не пов'язаних з гемодинамічними передумовами, доцільніше використовувати клопідогрель, дипіридамол і препарати -3 ПНЖК. Призначати вказані препарати можна окремо або в комбінації один з одним залежно від індивідуального стану хворого.
11. Стабілізація гемоваскулярного гомеостазу при тривалій (протягом 1 року) терапії препаратами, що впливають на стан гемоваскулярного гомеостазу призводить до зменшення кількості епізодів ішемії, пов’язаних та не пов’язаних з гемодинамічними передумовами за даними добового моніторування ЕКГ, сприяє покращанню самопочуття пацієнтів, переносності фізичного навантаження, зменшенню частоти, інтенсивності та тривалості больових проявів ІХС, зменшенню кількості таблеток нітрогліцерина, що приймається за потребою, та частоти звернення за медичною допомогою у хворих на ІХС старше 60 років.

**Практичні рекомендації**1. З метою вибору адекватної терапії для пацієнтів старшого віку з ІХС серед діагностичних заходів має бути вивчення стану системи гемоваскулярного гомеостазу, і особливо показників, що складають "гемоваскулярні портрети" окремих типів ішемічних синдромів: рівня спонтанної та колагеніндукованої агрегації тромбоцитів, стану судинорухової функції ендотелію, деформованості еритроцитів, рівня ІЛ-6, СРБ, ЛНП-IgG та Р-селектину.
2. Для оптимізації терапії хворих на ІХС старше 60 років у схему їх лікування необхідно включати препарати, які впливають на систему гемоваскулярного гомеостазу. При призначенні препаратів слід враховувати особливості впливу препаратів на "гемоваскулярні портрети" ішемічних синдромів: у пацієнтів з підвищеною агрегаційною активністю тромбоцитів, що не сполучається з проявами вираженої ендотеліальної дисфункції і гемореологічними порушеннями, перевагу слід віддавати ацетилсаліциловій кислоті та тиклопідину. Клопідогрель доцільно призначати пацієнтам, у яких окрім підвищеного рівня агрегації тромбоцитів наявні ознаки помірного внутрішньосудинного запалення. Інгібітори АПФ (еналаприл) показані хворим з вираженими проявами дисфункції ендотелію. Дипіридамол, який є одночасно ендотеліопротектором і антиагрегантом, а також справляє помірний вплив на показники внутрішньосудинного запалення, є більш оптимальним для хворих з широким спектром гемоваскулярних порушень за умови помірної вираженості цих змін. У разі недостатньої ефективності монотерапії зазначеними препаратами, можливе їх комбіноване застосування виходячи з особливостей гемоваскулярного статусу конкретного хворого.
3. Статини та -3 ПНЖК вважаються препаратами другого ряду, які виявляють системний вплив на гемоваскулярний гомеостаз і можуть призначатися як окремо, так і бути доповненням до терапії іншими наведеними препаратами.
4. Визначаючи доцільність призначення препарату для корекції гемоваскулярного гомеостазу необхідно враховувати переважний гемодинамічний тип, кількість і тривалість епізодів ішемії за даними добового моніторування ЕКГ. У хворих, у яких, за даними добового моніторування ЕКГ, виявлено ішемію, переважно пов'язану з гемодинамічними передумовами, з тривалістю окремих епізодів ішемії не більше 10 хв, для стабілізації гемоваскулярного гомеостазу доцільно використовувати ацетилсаліцилову кислоту, тіклопідин, еналаприл в якості монотерапії або, у разі при недостатньої ефективності, комбінувати їх зі статинами (ловастатин). Хворим, у яких, за даними добового моніторування ЕКГ, виявлено ішемію, не пов'язану з гемодинамічними передумовами, доцільно призначати дипіридамол або клопідогрель, а в якості препарату другого ряду –-3 ПНЖК.
5. Епізоди ішемії міокарда, не пов'язані з гемодинамічними передумовами, тривалістю більше 10 хв слід розцінювати як несприятливу прогностичну ознаку і проводити лікування таких хворих в умовах стаціонару з обов'язковим включенням в схему терапії препаратів, які впливають на гемоваскулярний гомеостаз. Як можливу комбінацію можна рекомендувати поєднання антиагреганта з ендотеліопротектором та одним з препаратів другого ряду. У рефрактерних випадках статини і -3 ПНЖК можна призначати одночасно
 |

 |