**Волненко Наталія Борисівна. Патогенетичне й клінічне значення нейро-гуморальних змін та їх корекція в гострому періоді інфаркту міокарда. : Дис... д-ра наук: 14.01.11 - 2006.**

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

|  |
| --- |
| **Волненко Н.Б. „Патогенетичне та клінічне значення нейро-гуморальних змін та їх корекція в гострому періоді інфаркту міокарда”.- Рукопис.**Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 - кардіологія. - Харківський державний медичний університет МОЗ України, Харків, 2006 р.Дисертація присвячена покращенню ефективності терапії гострого інфаркту міокарда (ГІМ) шляхом раннього призначення інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ), селективного блокатора -адренергічних рецепторів на підставі вивчення маркерів ендотеліальної дисфункції, динаміки прозапальних цитокінів (ПЦ), стану тромбоцитарно-плазмового гемостазу, показників активності волюморегуляторних систем та симпато-адреналової системи.Встановлено, що в продовж гострого періоду інфаркту міокарда відзначається достовірний звязок між рівнем ПЦ, показниками ендотеліальної дисфункції, та рівнем катехоламінів, що дає нагоду проводити багатофакторний аналіз патогенетичних механізмів ГІМ. Ступінь ендотеліальної дисфункції та активація ПЦ залежать від розміру, локалізації ГІМ, а також наявності супутньої артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності. Застосування інгібіторів АПФ дозволяє стабілізувати функцію ендотелію за рахунок нормалізації співвідношення між рівнем вазоконстикторів (ЕТ-1) та ендотеліальним фактором релаксації (NO), а також сприяє зменшенню рівнів ПЦ. Показано, що при відносно короткому періоді лікування призначення селективного -адреноблокатора впливає на клінічний перебіг ГІМ, параметри периферичної й центральної гемодинаміки, а також вміст катехоламінів, сумісне застосування інгібіторів АПФ і триметазидину, особливо у хворих, яким не проводиться тромболітична терапія, супроводжується кардіопротекторним ефектом, що стосується розвитку життєзагрожуючих аритмій.Запропонована ефективна медикаментозна терапія, що включає в себе ефекти інгібіторів АПФ, блокаторів -адренергічних рецепторів та метаболічної терапії, призначення якої дозволить обєктивізувати і контролювати динаміку ендотеліальної дисфункції та активність ПЦ, що дозволить попередити розвиток раннього післяінфарктного ремоделювання. Надано прогностичний алгоритм розвитку ускладнень гострого періоду захворювання. |

 |
|

|  |
| --- |
| 1. На підставі вивчення порушень нейро-гуморальної активації в гострому періоді інфаркту міокарда, які полягають у розвитку ендотеліальної дисфункції (перевазі вазоконстрикторів над вазодилататорами), збільшенні експресії прозапальних цитокінів (інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, ФНП-), підвищенні активності симпатоадреналової системи (збільшення вмісту катехоламінів), пригнічненні активності натрій-калієвого насоса в мембранах еритроцитів, що супроводжується вираженим зниженням активності Na-K-АТФ-ази у поєднанні зі збільшенням вмісту ендотеліального дигоксиноподібного фактору (НУГ), а також структурно-функціональних змін міокарда (розвиток післяінфарктного ремоделювання лівого шлуночка) у гострому періоді інфаркту міокарда, розроблена концепція оптимізації лікування гострого інфаркту міокарда, яка заснована на спільному застосуванні інгібіторів АПФ, ББ і триметазидину, як на тлі тромболітичної терапії, так і в умовах неможливості її проведення.
2. Розвиток ендотелиальної дисфункції є характерною ознакою гострого інфаркту міокарда й супроводжується розвитком диспропорції між швидко зростаючим дефіцитом вазодилататорів (NO, простагландини) на тлі приросту концентрації вазоконстрикторів (ЕТ-1, катехоламіни, тромбоксан), що призводить до виснаження компенсаторних механізмів ендотелиальногї ланки вазорегуляції, особливо у випадках розвитку ускладнень гострого періоду захворювання.
3. Гострий період інфаркту міокарда супроводжується вираженою експресією прозапальних цитокінів, зокрема, ФНП-, ІЛ-1 і ІЛ-6, які безпосередньо й опосередковано беруть участь в ушкодженні кардіоміоцитів, проведений кореляційний аналіз між рівнем ІЛ-6 і КФК-МВ протягом першої доби захворювання, виявив наявність достовірної позитивної кореляційної залежності між цими показниками (r=+0,45), тобто прозапальні цитокіни можуть розглядатися як додаткові маркери цитолітичних процесів у міокарді. Збільшення рівнів СРБ та ФНП- асоціюється з ризиком розвитку ускладнень гострого періоду інфаркту міокарда й указують на несприятливий прогноз захворювання.
4. На підставі оцінки значимості в якості прогностичних ознак ряду показників, що характеризують стан хворого при надходженні в стаціонар, а також тих, що вміщують інформацію про перебіг дошпитального періоду захворювання, використання процедури покрокового регресійного аналізу й проведеного кореляційного аналізу, отриманий математичний алгоритм для визначення прогностичного коефіцієнту, що дозволяє визначити вихід захворювання на час перебування хворого в стаціонарі. При значенні прогностичного коефіцієнта менш або рівному 20 прогнозується успішний результат госпітального періоду захворювання а при його значенні більше 20 – несприятливий (збільшується ризик розвитку СН).
5. Включення інгібіторів АПФ до схеми терапії хворих на ГІМ виправдано на тлі проведення системного тромболізису, тому що це призводило до зниження смертності в групі хворих із захворюванням передньої локалізації, а також зменшенню кількості рецидивів ГІМ та ранньої післяінфарктоної стенокардії, у тому числі й за рахунок впливу інгібіторів АПФ на показники коагуляційного гемостазу. У групі хворих, яким не проводився тромболізис, введення інгібіторів АПФ призводило до достовірного зменшення частоти розвитку аритмій (21,7 %, в контрольній групі - 37,5 %). При поєднаному застосуванні інгібіторів АПФ і триметазидину в гострому періоді інфаркту міокарда хворим, яким не проводилась тромболітична терапія, виявлений помірний кардіопротективний ефект, який супроводжувався зменшенням частоти розвитку життєзагрожуючих аритмій.
6. Клінічна ефективність інгібіторів АПФ у хворих на ГІМ супроводжується розвитком антиангінальної дії, відсутністю рефлекторної тахікардії на тлі зменшення систолічного й діастолічного об‘ємів лівого шлуночка, збільшення ударного й хвилинного обсягу серця й поліпшення скорочувальної здатності міокарда.
7. Застосування комбінації інгібіторів АПФ і ББ найбільш показано хворим, гуморальний спектр крові яких характеризується підвищеним змістом ЕТ-1, катехоламінів на тлі зниження активності Na-K-АТФ-ази, низьких рівнів калікреїну, цГМФ, що дозволить зменшити ризик розвитку СН.
8. Встановлено, що при відносно короткому періоді лікування призначення селективного ББ метопролола впливає на клінічний перебіг ГІМ, параметри периферичної й центральної гемодинаміки, а також вміст катехоламінів; особливо показане раннє призначення метопрололу пацієнтам, у яких ІХС маніфестувала розвитком гострого інфаркту міокарда, що супроводжувалося найбільш високим рівнем адреналіну в крові.
9. В обмеженні прогресування СН найбільш ефективна комбінована терапія інгібіторами АПФ у поєднанні з ББ. Поліпшення гемодинамічних можливостей міокарда при такому сполученні було обумовлено, з однієї сторони, оптимізацією об'ємних і гемодинамічних можливостей міокарда при збереженні й поліпшенні скорочувальної функції міокарда, з іншого боку, поліпшенням діастолічної функції лівого шлуночка.
 |

 |