Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**КРИМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ім. С.І. ГЕОГІЄВСЬКОГО**

**ДРАНЕНКО НАТАЛЯ ЮРІЇВНА**

УДК: 616.12-009.72-07+616-08:615.03:577.175.343:612.434.14

**КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ І МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ СТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ НАПРУЖЕННЯ І НЕСТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ ПРИ ГІПЕРВАЗОПРЕСИНЕМІЇ**

14.01.11 – кардіологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Сімферополь – 2009

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Кримському державному медичному університеті ім. С.І. Георгієвського МОЗ Україні.

**Науковій керівник:**

доктор медичних наук, професор **Кубишкін Володимир Федорович**, Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського МОЗ України, професор кафедри внутрішньої медицини №1.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Сєркова Валентина Костянтинівна**, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пірогова МОЗ України, професор кафедри факультетської терапії;

доктор медичних наук, професор **Кузнецов Микола Степанович**, Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського МОЗ України, професор кафедри внутрішньої медицини №2.

Захист дисертації відбудеться «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2009р. о \_\_\_\_годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 52.600.01 при Кримському державному медичному університеті ім. С.І. Георгієвського МОЗ України (95006, м. Сімферополь, бульвар Леніна, 5/7).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського МОЗ України (95006, м. Сімферополь, бульвар Леніна, 5/7).

Автореферат розісланий «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2009 р.

Вченій секретар

спеціалізованої вченої ради Є.П. Смуглов

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АГ – артеріальна гіпертензія

АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент

АТ – артеріальний тиск

БРА – блокатор рецепторів ангіотензина ІІ

ВП – вазопресин

ГХ – гіпертонічна хвороба

ІМ – інфаркт міокарду

ІХС – ішемічна хвороба серця

ЛП – ліве передсердя

ЛШ – лівий шлуночок

ПІКС – післяінфарктний кардіосклероз

СН – серцева недостатність

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ССС – серцево-судинна система

ФВ – фракція вигнання

фВ – фактор Виллебранда

ФК – функціональний клас

ЦД – цукровий діабет

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** В наш час ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається найбільш поширеною патологією серця в Україні. Відповідно даним за 2006 рік в Україні зареєстровано 23 млн. хворих із захворюваннями серцево-судинної системи (ССС), з них на ІХС страждають близько 8 млн. чоловік. Необхідність профілактичного підходу до лікування ІХС базується на високих показниках смертності та інвалідизації після серцево-судинних катастроф. У період з 1995 по 2004 рр. відмічено значне зростання (на 13,3 %) смертності від захворювань системи кровообігу. У структурі смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) ІХС, як і раніше, займає перше місце, і за даними 2005 року смертність склала 66,6% всього населення і 54,4% працездатного віку (Амосова К.М. 2007; Коваленко В.М., 2006, 2007; Корнацький В.М., 2006). Своєчасне виявлення факторів ризику, їх адекватна оцінка і корекція сприяють прогнозуванню і попередженню серцево-судинних подій (Аронов Д.М., 2000; Арутюнов Г.П., 2002; Братусь В.В., 2004). Серцево-судинний континуум демонструє послідовність функціональних і морфологічних змін, характеризуючи прогресування і результат більшості ССЗ, зокрема ІХС, основою якої є атеросклероз коронарних артерій (Dzau V. 1991, 2006). Загальновідомі фактори ризику, дисбаланс вазоактивних речовин, пошкодження ендотеліоцитів запускають і підтримують механізми атерогенезу. Надмірна активація вазопресорів, дефіцит вазоділататорів, стимуляція факторів росту і клітинної адгезії, прозапальних цитокинів призводять до ремоделювання і звуження просвіту судини, зниження коронарного кровотоку та ішемії. Залежно від характеру ішемії, розвиваються ті або інші функціональні і морфологічні зміни міокарду, які складають основу зниження скоротливої функції серця (Dzau V., 2006; Воронков Л.Г., 1999; Скворцов А.О., 1999; Братусь В.В., 2004; Добрін Б.Ю., 2005). Важливу роль в атерогенезі, ендотеліальній дисфункції та анатомічній перебудові кардіоміоцитів грає система нейрогуморальної регуляції (Скворцов А.А., 1999; Unger T., 2000; Карпов Ю.О., 2002). Ключова роль в ній належить ангіотензину II, який крім прямого впливу на судинну стінку, стимулює викид інших медіаторів – вазопресину (ВП) і ендотеліну-1 – найбільш потужних вазоконстрикторів. Комплексна дія проатерогених чинників на судинну стінку призводить до прогресуючого пошкодження ендотелію, формування атеросклерозних бляшок і стенозу артерій (Амосова К.М.,1998, Братусь В.В., 2004).

Вазопресин є могутнім стимулятором адаптивних реакцій, сприяючих оптимізації роботи серцево-судинної системи при шокових станах і стресі (Wilson M.F., 1983, Aguilera G., 2008). Активація секреції ВП при серцево-судинній патології показана у ряді досліджень (Uretsky B.F. et al., 1985; Francis G.S. et al., 1990; Unger T., 2000). Вивчення рівня ВП у хворих ІХС дає можливість більш глибоко проаналізувати особливості нейрогуморальних порушень при різних варіантах її перебігу. Найбільш поширеним клінічним проявом атеросклерозу коронарних артерій є стенокардія. Тривало існуюче порушення коронарного кровотоку призводить до порушення метаболізму кардіоміоцитів, зниження їх скоротливої здатності і розвитку дисфункції міокарду. Серцева недостатність (СН) ускладнює перебіг ІХС і багатьох інших захворювань серця, будучи їх закономірним результатом (Воронков Л.Г., 1999; Чазов Е.І., 2001; Коваленко В.М., 2007). У ряді досліджень показано, що рівень ВП збільшується по мірі прогресування СН і в періоди декомпенсації (Uretsky B.F. et al., 1985; Francis G.S. et al., 1990; Schrier R.W., 1999). Проте, поки не представлено переконливих даних про особливості секреції ВП у хворих на ІХС. Вивчення різних ланок системи нейрогуморальної регуляції, важливим компонентом якої є ВП, сприяє більш повному розумінню саногенетичних і патофізіологічних процесів, які відбуваються в організмі хворого ІХС. Рання діагностика і лікування основного захворювання, прогнозування ризику СН, корекція нейрогуморальних порушень дозволяють продовжити життя пацієнтів і поліпшити їх функціональний стан.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами.** Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського «Клінічні і методологічні аспекти діагностики і лікування некоронарогенних і ішемічних серцево-судинних захворювань і синдромів» (номер державної реєстрації 0102U006246).

**Мета роботи.** Підвищення ефективності лікування хворих стабільною стенокардією напруження і нестабільною стенокардією, а також профілактика прогресування хронічної серцевої недостатності з урахуванням різного рівня вазопресинемії.

**Завдання роботи:**

1. Провести аналіз рівня вазопресину в сироватці крові хворих стабільною стенокардією напруження, прогресуючою стенокардією і у практично здорових людей.
2. Проаналізувати взаємозв'язок рівня вазопресинемії і стадії, форми, функціонального класу серцевої недостатності у хворих ішемічною хворобою серця.
3. Визначити взаємозв'язок клінічних проявів ішемічної хвороби серця і рівня вазопресину в сироватці крові.
4. Вивчити взаємозв'язок рівнів вазопресину і активності фактора Віллебранда в сироватці крові хворих ішемічною хворобою серця.
5. Оцінити можливість застосування інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту і блокаторів рецепторів ангиотензина II першого типу з метою корекції рівня вазопресинемії при лікуванні хворих ішемічною хворобою серця.

*Об'єкт дослідження*: стабільна стенокардія напруження і нестабільна стенокардія.

*Предмет дослідження*: рівень вазопресину крові і вплив на нього інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) і блокаторів рецепторів ангіотензина II (БРА) у хворих на стенокардію.

*Методи дослідження:* загальноклінічні, функціональні, біохімічні (включаючи імуноферментний аналіз), статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** В результаті проведених досліджень вперше показані особливості секреції вазопресину у хворих ішемічною хворобою серця і взаємозв'язок його з активністю фактора Віллебранда. Отримані дані демонструють взаємозалежність концентрації сироваткового вазопресину і функціонального класу стенокардії, стадії і варіанту серцевої недостатності, а також клінічних форм перебігу ішемічної хвороби серця. Застосування інгібітору АПФ квинаприла і БРА валсартана в схемах лікування стенокардії напруження сприяє зниженню рівня вазопресинемії і поліпшенню перебігу захворювання.

**Практичне значення отриманих результатів.** На підставі отриманих даних були запропоновані нові критерії оцінки змін в системі нейрогуморальної регуляції у хворих ішемічною хворобою серця, ускладненою серцевою недостатністю. Визначення рівня вазопресину дозволяє охарактеризувати вираженість саногенетичних і патофізіологічних порушень у хворих стабільною і нестабільною формами стенокардії. Призначення інгібітору ангіотензин-перетворюючого ферменту квинаприлу і блокатора рецепторів ангіотензину II валсартану сприяє нормалізації адекватної секреції вазопресину і усуненню гіпервазопресинемії у хворих ішемічною хворобою серця, що у свою чергу дозволяє підвищити ефективність лікування і поліпшити прогноз.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Основні результати дослідження впроваджені в клінічну практику КРУ «Кардіологічний клінічний диспансер», КРУ «Діагностичний центр», КРУ «Клінічний госпіталь інвалідів і ветеранів війни», 6-ої міської клінічної лікарні швидкої допомоги м. Сімферополя. Основні положення дисертації використовуються в педагогічному процесі на кафедрах внутрішньої медицини №1 і №2 Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського.

**Особистий внесок дисертанта.** Дисертантом самостійно проведений патентний пошук і проаналізована наукова інформація з проблеми, що вивчається, обґрунтована актуальність проведення цього дослідження, сформульовані мета і завдання, визначені методи і об'єм дослідження. Дисертант особисто проводив фізикальне обстеження хворих, брав участь в проведенні функціональних і лабораторних досліджень. Статистична обробка, науковий аналіз отриманих результатів, а також написання всіх розділів дисертації, впровадження результатів дослідження в клінічну практику здійснені дисертантом самостійно.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації і результати роботи були представлені на VIIІ і IX Національних Конгресах кардіологів України (м. Київ, 2007р і 2008р), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні аспекти діагностики та лікування в кардіології і ревматології» (Вінниця, 2007р), на V Національному Конгресі патофізіологів України «Сучасні проблеми патофізіології: від молекулярно-генетичних до інтеграційних аспектів» (м. Запоріжжя, 2008р), на конференції «Сучасна кардіологія – від науки до практики» (м. Феодосія, 2008р), на Подільській міжрегіональній науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування внутрішніх хвороб» (м. Вінниця, 2008р).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових робіт (4 одноосібно), з них 4 – у виданнях, рекомендованих ВАК України. Сукупність матеріалів, що містяться в публікаціях, відображає основні положення і висновки дисертаційної роботи.

**Структура дисертації.** Дисертаційна робота виконана на 121 сторінках друкарського тексту і складається з вступу, огляду літератури, опису методів дослідження, результатів клінічних і інструментальних досліджень, аналізу і обговорення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій. Дисертація ілюстрована 16 таблицями і 15 рисунками. Список використаних джерел літератури містить 191 роботу, з них 66 – кирилицею і 125 – латиницею, що складає 20 сторінок.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи дослідження.** Для вирішення поставлених завдань було обстежено 123 людини. В результаті проведення клінічних досліджень на базі КРУ «Кардіологічний клінічний диспансер» м. Сімферополя ІХС була підтверджена у 103 чоловік (77 чоловіків і 26 жінок), які склали основну групу. В контрольну групу увійшли 20 здорових добровольців. У дослідження включалися пацієнти, які страждають стабільною і нестабільною формами стенокардії, що перенесли раніше інфаркт міокарду, а також особи з супутньою гіпертонічною хворобою 1-3 стадій з м'якою і помірною артеріальною гіпертензією. Перебіг основного захворювання у всіх хворих основної групи був ускладнений серцевою недостатністю I-IIА стадій. Пацієнти основної групи були розподілені на 2 групи: першу групу склали хворі стабільною стенокардією (n=80), другу – хворі прогресуючою стенокардією (n=23). В першу групу увійшли 28 (35%) хворих стенокардією напруження I-II ФК і 52 (65%) хворих стенокардією напруження III-IV ФК. Середній вік хворих основної групи був 55,65±0,8 років, в першій групі – 55,96±0,95 років, в другій – 54,57±1,38 років. Середня тривалість захворювання в підгрупах не відрізнялася і склала 6,57±0,82 років в першій групі і 6,02±1,38 років в другій групі (р>0,05).

У дослідження не включалися хворі з гострим інфарктом міокарду, з клапанними пороками серця, міокардитом, кардіоміопатіями, важкою артеріальною гіпертензією, пацієнти з супутньою патологією дихальної, сечової та ендокринної систем, окрім цукрового діабету (ЦД) II типу, а також хворі з СН IIБ-III стадій.

Діагноз ІХС встановлювався на підставі даних анамнестичного, клініко-інструментального і лабораторного обстеження відповідно до рекомендацій Європейської та Української асоціації кардіологів 2006-2007 року. Оцінка стану хворих проводилася за результатами загальноклінічного обстеження. Для верифікації діагнозу використовувалися наступні інструментальні методи: а) ЕКГ в 12 відведеннях; б) велоергометрія; в) холтеровське моніторування ЕКГ; г) ехокардіографія; ґ) добове моніторування АТ; д) лабораторні методи досліджень (згідно стандартам обстеження хворих ІХС), включаючи імуноферментний аналіз. Всім хворим основної групи і особам, що склали контрольну групу рівень сироваткового вазопресину був визначений методом імуноферментного аналізу. З цією метою використовувався набір реагентів фірми DRG (USA). Активність фактора Віллебранда визначалася тест-системою для імуноферментного аналізу фірми «Axis-Shield Diagnostic Limited» (UK). Визначення концентрації ВП в першій групі, а також активності фактору Віллебранда проводилося двічі з інтервалом 14 діб: перший раз – на перший день перебування хворого в стаціонарі до початку активного лікування, другий – через 14 діб з моменту надходження до стаціонару і початку терапії.

Всі хворі стенокардією напруження отримували стандартну антиангінальну терапію відповідно до сучасних рекомендацій (Амосова К.М., 2006, 2007; Березін А.Е., 2006). У схеми лікування були включені β-адреноблокатори, антиагреганти, статини, нітрати. Хворим першої групи з метою усунення патологічних ефектів ангіотензину II до основного лікування був доданий інгібітор АПФ квинаприл («Аккупро», Pfizer) в дозі 10-20 мг/доб (підгрупа «Квинаприл»). Такі хворі склали 57,5% (n=46). Чверть пацієнтів першої групи в кількості 20 чоловік (25%) додатково до стандартного лікування приймала БРА – валсартан («Діован», Novartis) в дозі 40-80 мг/доб (підгрупа «Валсартан»). Підгрупу «Стандартне лікування» склали 14 хворих (17,5%), які впродовж стаціонарного етапу лікування не приймали ні інгібітор АПФ, ні БРА. До включення хворих в дослідження при зборі анамнезу уточнювався факт відсутності регулярного застосування даних груп препаратів раніше (протягом не менше 3 місяців до надходження в стаціонар). Після 14 діб лікування всім хворим підгрупи «Стандартне лікування» були призначені засоби, блокуючи систему ангіотензина II. C цією метою були використані лікарські препарати групи інгібіторів АПФ (квинаприл, периндоприл) і БРА (лазартан, валсартан). Хворі другої групи отримували комплексне медикаментозне лікування, направлене на стабілізацію стану і попередження розвитку інфаркту міокарду (згідно протоколам лікування хворих з нестабільною стенокардією).

Визначення статистичної значущості відмінностей проводилося з використанням параметричного (критерій Ст'юдента t) і непараметричного методів (критерій Манна-Уітні U). Кореляційний аналіз проводився з використанням коефіцієнта кореляції Спірмана (R). Відмінності вважалися достовірними при p<0,05.

**Результати дослідження і їх обговорення.** У хворих основної групи рівень ВП відрізнявся від показника, отриманого в контрольній групі, і був достовірно (р<0,01) вище – 5,32±0,10 пг/мл і 3,71±0,16 пг/мл відповідно. Показники сироваткового ВП у хворих стабільною (стенокардія напруження I-IV ФК) і нестабільною (прогресуюча стенокардія) формами стенокардії достовірно відрізнялися від контрольної групи (р<0,01), проте між собою достовірної відмінності показників не було (p>0,05). Так, у хворих першої групи (n=80) рівень ВП склав 5,35±0,12 пг/мл, а у хворих другої групи (n=10) – 5,23±0,14 пг/мл. У хворих СН IIА стадії відмічений достовірно (р<0,001) вищий показник сироваткового ВП (5,63±0,12 пг/мл), ніж у хворих СН I стадії (4,96±0,15 пг/мл). В порівнянні з контрольною групою відмінності також були високо достовірні. Рівень ВП у 37 хворих основної групи з порушеною систолічною функцією ЛШ склав 5,72±0,15 пг/мл. У хворих зі збереженою скоротливою функцією ЛШ (n=66) аналогічний показник був достовірно нижче (5,10±0,12 пг/мл; р<0,001). Коефіцієнт кореляції між рівнем ВП і величиною фракції вигнання (ФВ) у хворих основної групи склав – 0,28 (р<0,01), що говорить про негативну корельованість величин і характеризує взаємозв'язок цих показників як слабий зворотній. Показники ВП залежно від особливостей перебігу ІХС у хворих основної групи представлені в таблиці 1.

 *Таблиця 1.*

**Рівень сироваткового вазопресину у хворих основної групи залежно від ускладнень і супутньої патології**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Підгрупа | Кількість хворих | Рівень вазопресину (пг/мл) | Показник достовірності відмінностей |
| Хворі з СН I стадії | n=48 | 4,96±0,15 | р1<0,01 | р2<0,01 |
| Хворі з СН IIА стадії | n=55 | 5,63±0,12 |
| Хворі з ПІКС | n=51 | 5,61±0,12 | р1<0,01 | р2<0,01 |
| Хворі без ПІКС | n=52 | 5,04±0,15 |
| Хворі з ГХ | n=66 | 5,26±0,13 | р1<0,01 | р2>0,05 |
| Хворі без ГХ | n=37 | 5,43±0,15 |

р1 – достовірність відмінностей з контрольною групою;

р2 – достовірність відмінностей між підгрупами.

Зміни секреції ВП при ІХС і підвищення його концентрації в системному кровотоку можуть бути обумовлені поєднаним впливом декількох чинників: активацією ангіотензинової, адренергічної і холінергічної систем при розвитку серцевої недостатності, порушенням функції барорецепторів лівого передсердя при кардіосклерозі, каротидного синуса і дуги аорти при атеросклерозі. Порушення адекватної регуляції синтезу цього гормону призводить до активації його секреції в гіпоталамусі і стійкого підвищення його рівня в крові.

У жінок основної групи рівень вазопресину в сироватці крові був достовірно нижче, ніж у хворих чоловічої статі – 4,86±0,20 пг/мл і 5,48±0,11 пг/мл відповідно (р<0,01).

У пацієнтів, що «палять» показник сироваткового ВП склав 5,53±0,14 пг/мл, а у тих, хто «не палять» – 5,15±0,14 пг/мл (р=0,07).

В основній групі у 38,8% хворих (n=40) була виявлена гіпервазопресинемія, а у інших 61,2% пацієнтів (n=63) показник ВП знаходився в діапазоні нормальних значень (табл.2). Підвищений вміст ВП в сироватці хворих ІХС порівняно зі здоровими доводить зміну в системі регулювання роботи ССС при розвитку і прогресуванні захворювання.

*Таблиця.2.*

**Клінічна характеристика хворих ішемічною хворобою серця з підвищеним і нормальним рівнем вазопресину**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Підгрупа | Група з підвищеним рівнем ВП (n=40) | Група з нормальним рівнем ВП (n=63) |
| Кількість хворих | Рівень ВП (пг/мл) | Кількість хворих | Рівень ВП (пг/мл) |
| СН I стадії | 13 | 6,28±0,23\* | 35 | 4,48±0,09\* |
| СН IIА стадії | 27 | 6,34±0,14\* | 28 | 4,95±0,06\* |
| ПІКС | 25 | 6,31±0,14\* | 26 | 4,95±0,07\* |
| Без ПІКС | 15 | 6,35±0,21\* | 37 | 4,51±0,09\* |
| ГХ | 23 | 6,34±0,16\* | 38 | 4,60±0,09\* |
| Без ГХ | 17 | 6,29±0,18\* | 25 | 4,84±0,09\* |

\*– р<0,05 в порівнянні з контрольною групою

У підгрупи хворих стабільною стенокардією напруження з підвищеним рівнем ВП (n=32) переважали хворі стенокардією напруження III-IV ФК – 75% (n=24), СН IIА стадії – 59,4 % (n=19) і ПІКС – 59,4 % (n=19). У хворих стенокардією напруження I-II ФК (n=8) рівень ВП склав 6,23±0,26 пг/мл, у хворих III-IV ФК (n=24) – 6,46±0,17 пг/мл. У пацієнтів з СН I стадії (n=13) показник гіпервазопресинемії в середньому склав 6,28±0,23 пг/мл, а у пацієнтів з СН IIА стадії (n=19) – 6,48±0,18 пг/мл. У хворих стенокардією напруження з ПІКС (n=19) середнє значення гіпервазопресинемії не відрізнялося від такого у хворих без ПІКС (n=13) –6,40±0,18 пг/мл і 6,40±0,24 відповідно.

У підгрупі хворих з прогресуючою стенокардією у 34,8% чоловік (n=8) була виявлена гіпервазопресинемія. У 75 % хворих (n=6) був встановлений ПІКС; СН IIА стадії була підтверджена у всіх хворих цієї підгрупи. Так, середній рівень ВП у хворих прогресуючою стенокардією з СН IIА стадії склав 6,01±0,09 пг/мл, аналогічні показники були виявлені у хворих цієї підгрупи з ПІКС і без інфаркту міокарду в анамнезі. Підвищений вміст ВП в сироватці хворих ІХС в порівнянні зі здоровими доводить зміну в системі регулювання роботи ССС при розвитку і прогресуванні захворювання.

Аналіз результатів визначення ВП у хворих стенокардією напруження I-II і III-IV ФК показав достовірно (р<0,05) нижчий рівень ВП у хворих I-II ФК (5,05±0,17 пг/мл) у порівнянні з підгрупою III-IV ФК (5,51±0,16 пг/мл). Отримані дані демонструють, як по мірі прогресування коронарного атеросклерозу, що клінічно виявляється посиленням функціонального класу стенокардії, відбувається збільшення концентрації ВП в сироватці крові (коефіцієнт кореляції + 0,33; р<0,05). Подібна закономірність простежується у всіх досліджуваних групах. Найбільш чітка різниця рівнів ВП виявлена у хворих першої групи.

Рівень ВП у хворих СН IIА стадії був достовірно (р<0,05) вище, ніж в підгрупі СН I стадії – 5,59±0,15 пг/мл і 5,05±0,19 пг/мл відповідно. Достовірна відмінність була знайдена (р<0,05) між рівнем вазопресинемії у хворих зі збереженою (5,16±0,16 пг/мл) і зміненою систолічною функцією ЛШ (5,63±0,19 пг/мл) і діастолічною дисфункцією ЛШ (5,05±0,17 пг/мл). Кореляційний аналіз виявив зворотню залежність між рівнем сироваткового ВП і величиною ФВ (R= – 0,26; р<0,05).

При порівнянні концентрацій сироваткового ВП у хворих з СН I стадії виявилось, що рівень ВП в підгрупі стенокардії напруження I-II ФК нижчий, ніж в підгрупі III-IV ФК (5,01±0,22 і 5,10±0,35 пг/мл відповідно; р>0,05). У пацієнтів з СН IIА стадії також було відмічено відмінність між підгрупами з I-II і III-IV ФК стенокардії напруження (5,14±0,28 і 5,69±0,16 пг/мл відповідно), проте воно також виявилося недостовірним (р>0,05). Висока достовірність відмінностей показників ВП в сироватці крові хворих стабільною стенокардією була виявлена між підгрупою I-II ФК стенокардії напруження, ускладненою СН I стадії і підгрупою III IV ФК, ускладненою СН IIА стадії (5,01±0,22 і 5,69±0,16 пг/мл відповідно; р<0,01).

Хворі, в анамнезі яких був ІМ, достовірно (р<0,05) відрізнялися вищим показником вазопресину (5,58±0,15 пг/мл) в порівнянні з групою хворих, перебіг ІХС у яких не ускладнювався інфарктом міокарду раніше (5,1±0,19 пг/мл). Рівень ВП у хворих АГ (5,25±0,16 пг/мл) був достовірно вище, ніж в контрольній групі. В той же час, цей показник виявився менше, ніж у хворих стенокардією з нормальним АТ (5,53±0,18 пг/мл), проте ця різниця не була достовірною (р>0,05).

У хворих ІХС з супутнім цукровим діабетом (n=10) концентрація ВП склала 4,44±0,3 пг/мл. Цей показник був достовірно нижче (5,43±0,11 пг/мл; р<0,05), ніж у хворих, не страждаючих ЦД (n=70). Оскільки в підгрупі хворих ЦД переважали пацієнти з ПІКС і ГХ, нами проведено порівняння між аналогічною підгрупою хворих без ЦД (n=47). Отримані дані також продемонстрували достовірно меншу концентрацію ВП у хворих ІХС з супутнім ЦД II типу в порівнянні з хворими, які не страждають цією ендокринною патологією (5,44±0,16 пг/мл; р<0,05). Цей результат відповідає даним спеціальної літератури, де вказується на зниження рівня ВП при підвищенні рівня глюкози в крові (Robinson A.G., 1985; Rosenthal W. et al., 1993). Механізм цієї реакції точно не визначений і вимагає додаткового вивчення.

У підгрупі прогресуючої стенокардії концентрація ВП була вищою у хворих з СН IIА стадії в порівнянні з СН I стадії (5,80±0,13 і 4,70±0,10 пг/мл відповідно; р<0,001), у хворих з ПІКС і без ПІКС (5,78±0,14 і 4,87±0,16 пг/мл; р<0,01), у хворих з підвищеним і нормальним рівнем АТ (5,29±0,19 і 5,12±0,22 пг/мл; р>0,05). Кореляційний аналіз взаємозв'язку рівня ВП з показниками ехокардіографії виявив прямий зв'язок між рівнем ВП і розміром ЛП (R= + 0,51; р<0,05) і зворотний зв'язок між концентрацією сироваткового ВП і величиною ФВ (R= – 0,57; р<0,01). У хворих з систолічною дисфункцією ЛШ рівень сироваткового ВП був достовірно вище, ніж у хворих зі збереженою систолічною функцією ЛШ (5,97±0,13 і 4,90±0,13 пг/мл відповідно; р<0,01) і з діастолічною дисфункцією ЛШ (5,06±0,29 пг/мл; р<0,05).

Аналіз показників активності фактора Віллебранда (фВ) і ВП був проведений у 10 хворих групи прогресуючої стенокардії, у 10 хворих групи стабільної стенокардії напруження і у 10 чоловік контрольної групи. В цілому виявилось, що активність фВ у цих хворих (311,99±18,24%) значно перевищує верхню межу нормальних значень (100-150%) і достовірно перевершує показник, отриманий в контрольній групі (140,47±8,49%; р<0,05). Рівень ВП у цих хворих склав 5,33±0,27 пг/мл. При проведенні кореляційного аналізу було виявлено прямий зв'язок між концентрацією сироваткового ВП і активністю фВ у хворих на ІХС (R= + 0,47; р=0,04). Ця закономірність до певної міри характеризує особливості гуморальної регуляції ССС у хворих ІХС і підвищену схильність до тромбоутворення. На фоні медикаментозного лікування, що проводилось, показники активності фВ знизилися: у хворих стабільною стенокардією напруження до 267,80±23,13% (р=0,08), а у хворих прогресуючою стенокардією до 254,83±18,24% (р=0,08). В цілому, зниження активності фВ у хворих ІХС виявилося достовірним (з 311,99±18,24% до 261,32±14,41%; р<0,05).

Особливості клінічного перебігу стенокардії у пацієнтів послужили підставою для проведення детальнішого аналізу взаємозв'язку вазопресину і фактору Віллебранда у хворих зі стабільною і нестабільною формами стенокардії. Так, показник активності фВ і рівень ВП в сироватці хворих прогресуючою стенокардією склав відповідно 304,21±21,47% і 5,13±0,24 пг/мл, а у хворих стенокардією напруження – 319,77±30,31% і 5,52±0,48 пг/мл відповідно. Між собою ці значення достовірно не розрізнялися (р>0,05). Кореляційний аналіз показників ВП і фВ у хворих з нестабільною стенокардією продемонстрував пряму залежність (R= + 0,61; р=0,06), що дозволяє припустити можливість впливу ВП на підвищення активності фВ у цієї категорії хворих ІХС. У хворих стабільною стенокардією встановлена пряма, але менш сильна залежність між рівнем сироваткового ВП і активністю фВ (R=0,3), проте вона виявилася недостовірною (р>0,05). Можливо, саме в період нестабільності клінічного перебігу ІХС, морфологічною основою якої є дестабілізація атеросклерозної бляшки, роль ВП, як активатора тромбогенеза істотніша, ніж при стабільній формі. У хворих з прогресуючим перебігом стенокардії готовність до ліквідації наслідків розриву атероми, а отже до тромбозу більш виражена, ніж у хворих зі стабільним перебігом ІХС. Суть взаємодії ВП і фВ в умовах атеросклеротично зміненого судинного русла, очевидно, відрізняється від такої в умовах нормального функціонуючого ендотелію.

Підсумком 14-денного курсу лікування хворих стабільною стенокардією напруження з'явилася позитивна динаміка суб'єктивних і об'єктивних даних. Поліпшення загального самопочуття відзначили всі пацієнти. На фоні терапії, що проводилась, у них покращилась якість життя і функціональний стан: напади стенокардії припинилися у 62,1% хворих, їх частота та інтенсивність зменшилася у 37,9%; задишка зменшилася або припинилася у 52,4% і 22,3% хворих відповідно. У підгрупі хворих, до складу медикаментозного лікування яких входили засоби, що впливають на систему ангіотензину ІІ, спостерігалася тенденція до зменшення концентрації ВП (рис.1).

Рисунок 1. Динаміка рівня вазопресину у хворих стенокардією напруження залежно від варіанту медикаментозного лікування

Так, до початку терапії рівень ВП в сироватці крові цих хворих складав 5,42±0,14 пг/мл, а через 14 діб – 4,99±0,17пг/мл (р=0,06). У пацієнтів, що не приймали медикаментозного лікування, що впливає на систему ангіотензину, істотної зміни цього показника не відбулося (5,02±0,21 і 5,06±0,29 пг/мл; р>0,05).

Статистично значуще зниження (р<0,05) сироваткового ВП до нормальних значень виявлено у хворих з гіпервазопресинемією, приймаючих квинаприл (6,45±0,20 і 5,41±0,36 пг/мл) або валсартан (6,35±0,25 і 5,43±0,35 пг/мл). У підгрупі хворих, що не приймали ні інгібітори АПФ, ні БРА гіпервазопресинемія була виявлена лише у 3 хворих, тому статистична оцінка динаміки ВП в сироватці хворих цієї підгрупи достовірності не показала (рис. 2).

Рисунок 2. Динаміка рівня сироваткового вазопресину у хворих стенокардією напруження з початковою гіпервазопресинемією

В результаті проведеного 14-денного курсу лікування в підгрупі «Квинаприл» відмічено зниження рівня ВП з 5,36±0,18 пг/мл до 4,92±0,22 пг/мл. Проте при статистичній обробці не отримано достовірності відмінностей цих показників, що може бути пов'язане з неоднорідністю хворих цієї групи. Так, у пацієнтів з I-II ФК стенокардії спостерігалося достовірне (р<0,05) зростання рівня сироваткового ВП (з 5,19±0,33 пг/мл до 6,08±0,27 пг/мл), а в підгрупі III-IV ФК – достовірне (р<0,01) зниження цього показника (з 5,42±0,21 пг/мл до 4,50±0,25 пг/мл). Така суперечність може бути пов'язана з особливостями компенсаторно-адаптивних і патофізіологічних процесів, що відбуваються в організмі на різних етапах розвитку і перебігу захворювання. У дебюті хвороби спостерігається активація компенсаторно-адаптивних механізмів, втручання в які не завжди необхідне. По мірі ж прогресування захворювання включаються патофізіологічні процеси, які потрібно коригувати медикаментозно. Проте в клінічній практиці дуже важко встановити момент зміни саногенетичних на патогенетичні процеси.

Достовірність відмінностей (р<0,05) рівня ВП в підгрупах спостерігалася у хворих стенокардією напруження у поєднанні з ПІКС (з 5,51±0,19 пг/мл до 4,93±0,26 пг/мл) і СН IIА стадії (з 5,71±0,22 пг/мл до 4,92±0,24 пг/мл). В результаті лікування також відмічалося зменшення концентрації ВП у хворих з нормальним АТ (з 5,58±0,27 пг/мл до 4,74±0,45 пг/мл) і з підвищеним АТ (5,30±0,22 пг/мл і 4,97±0,25 пг/мл), хоча різниця показників була достовірною (р<0,05) тільки у хворих без АГ. Зміни рівня ВП в сироватці крові при наявності ЦД були недостовірні. Динаміка ВП виявилася недостовірною (р>0,05) у хворих з ділятованим лівим передсердям (5,41±0,2 і 5,03±0,25 пг/мл), тоді як у хворих з нормальним розміром лівого передсердя зниження рівня ВП (5,06±0,24 і 4,22±0,22 пг/мл) було достовірним (р<0,05). У хворих з ділятованим лівим шлуночком була відмічена тенденція до зниження ВП (5,58±0,25 і 4,86±0,3 пг/мл; р=0,07), а у хворих стенокардією напруження з нормальними ехокардіографічними розмірами ЛШ зниження показників ВП було недостовірним (5,2±0,25 і 4,97±0,32 пг/мл; р>0,05). У 20 хворих підгрупи «Квинаприл» зі встановленою систолічною дисфункцією ЛШ показник ВП знизився з 5,79±0,24 до 5,22±0,31 пг/мл (р=0,06). У пацієнтів зі збереженою систолічною функцією ЛШ динаміка рівня ВП в сироватці була недостовірною (5,03±0,24 і 4,69±0,3 пг/мл; р>0,05).

У підгрупі «Валсартан» зниження рівня вазопресинемії виявилося достовірним (р<0,05) тільки в підгрупі III-IV ФК. Початковий показник у цих пацієнтів склав 5,77±0,28 пг/мл, а повторний – 4,79±0,31пг/мл. У решті підгруп також спостерігалася тенденція до зниження концентрації ВП, проте вона не була статистично значущою. Так, у хворих I-II ФК так само, як і в підгрупі «Квинаприл» було відмічено зростання ВП (5,24±0,28 і 5,71±0,29 пг/мл; р>0,05); у хворих з СН I стадії динаміки вазопресинемії не відмічено (5,52±0,4 і 5,57±0,35 пг/мл; р>0,05); у хворих СН IIА стадії зниження концентрації ВП було помітним, проте статистично недостовірним (5,58±0,22 і 4,88±0,31 пг/мл; р>0,05); у хворих з ПІКС і без ІМ в анамнезі (5,81±0,29 пг/мл – 5,27±0,32 пг/мл; 5,18±0,24 пг/мл – 4,99±0,37 пг/мл відповідно), а також у хворих з ГХ і нормальним АТ (5,32±0,21 пг/мл – 5,13±0,39 пг/мл; 5,90±0,39 пг/мл – 5,2±0,2 пг/мл відповідно) відмічена тенденція до зменшення рівня ВП (р>0,05).

У 6 пацієнтів підгрупи «Валсартан» була виявлена систолічна дисфункція ЛШ, у останніх 14 хворих не було порушень систолічної функції ЛШ. Зниження ВП через 14 діб лікування у хворих цієї підгрупи було незначним (5,39±0,32 – 5,06±0,55 і 5,62±0,27– 5,2 ±0,27 пг/мл; р>0,05).

В порівнянні з достовірною динамікою ВП, отриманою від застосування квинаприла, в підгрупі «Валсартан» результати були статистично не такими значущими. Це можна пояснити меншою кількістю хворих в підгрупі, клінічними особливостями перебігу хвороби у пацієнтів, підвищенням рівня ангіотензину II на початку лікування, що може сприяти зростанню секреції ВП. В той же час отримані дані можна розцінити як позитивну тенденцію.

У підгрупі «Стандартне лікування» динаміка вазопресинемії виявилася незначною. В цілому у хворих даної підгрупи показники ВП не змінилися (5,02±0,21 і 5,06±0,29 пг/мл). У хворих стенокардією напруження I-II ФК і СН I стадії відмічено зростання рівня ВП в сироватці (4,65±0,19 і 5,28±0,45 пг/мл; р>0,05). У пацієнтів стенокардією напруження ІІІ-ІV ФК і СН IIA стадії спостерігалося зниження концентрації ВП, проте динаміка не була достовірною (5,51±0,35 і 4,78±0,31 пг/мл; р>0,05).

Спільність результатів, отриманих у всіх підгрупах і їх протилежний характер, показують необхідність подальшого вивчення особливостей функціонування ангіотензинової системи і її взаємозв'язку з ВП у хворих ІХС з метою уточнення клінічних ефектів лікарських засобів, що впливають на ці патогенетичні ланки. У той же час, достовірне зниження ВП у хворих стенокардією напруження III-IV ФК і у хворих з гіпервазопресинемією свідчить на користь доцільності застосування інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину ІІ у цієї категорії хворих.

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі представлено теоретичне і практичне обґрунтування доцільності оцінки рівня сироваткового вазопресину у хворих стабільною і нестабільною стенокардією в діагностичній, лікувальній і профілактичній роботі. Представлено новий підхід до лікування хворих стенокардією напруження, заснований на корекції нейрогуморальної регуляції роботи серцево-судинної системи з використанням інгібітору АПФ і блокатора рецепторів ангіотензину ІІ.

1. Концентрація вазопресину в сироватці крові хворих стабільною і нестабільною стенокардією перевищує аналогічний показник у здорових.
2. Рівень вазопресину у хворих стабільною стенокардією напруження і нестабільною стенокардією залежить від варіанту клінічного перебігу захворювання і функціонального стану серця: функціонального класу стенокардії, стадії і варіанту серцевої недостатності і перенесеного раніше інфаркту міокарду.
3. Гіпервазопресинемія має місце у хворих ішемічною хворобою серця з серцевою недостатністю IIА стадії і у хворих стенокардією у поєднанні з післяінфарктним кардіосклерозом.
4. У хворих стенокардією напруження у поєднанні з післяінфарктним кардіосклерозом і серцевою недостатністю IIА стадії рівень сироваткового вазопресину помітно підвищений в порівнянні з хворими стенокардією без післяінфарктного кардіосклерозу і ускладненою серцевою недостатністю I стадії.
5. Активність фактору Віллебранда в периферичній крові прямо пов'язана з рівнем вазопресину в сироватці крові хворих ішемічною хворобою серця.
6. Використання інгібітору ангіотензин-перетворюючого ферменту квинаприлу при лікуванні хворих ішемічною хворобою серця призводить до зменшення активності фактору Віллебранда в сироватці крові.
7. Застосування лікарських препаратів, що впливають на ренин-ангіотензин-альдостеронову систему (інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту квинаприл або блокатор рецепторів ангіотензину ІІ валсартан) в комплексному лікуванні хворих стенокардією напруження сприяє зниженню і нормалізації рівня вазопресину в сироватці крові у хворих з гіпервазопресинемією.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Хворим ішемічною хворобою серця з серцевою недостатністю доцільно визначати рівень вазопресину в сироватці крові з метою виявлення гіпервазопресинемії, яка може служити індикатором вираженості нейрогуморальных порушень в організмі.
2. Хворим стенокардією напруження з ознаками серцевої недостатності раціонально призначати інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту квинаприл в дозі 10-20 міліграм на добу або блокатор рецепторів ангіотензину ІІ валсартан в дозі 40-80 міліграм на добу для корекції активності ангіотензинової системи і усунення гіпервазопресинемії.
3. Хворим стенокардією напруження у поєднанні з післяінфарктним кардіосклерозом і серцевою недостатністю ІІА стадії переважним є призначення інгібітору ангіотензин-перетворюючого фермента квинаприлу, який має переваги перед блокатором рецепторів ангіотензину II валсартаном для зниження рівня вазопресину в сироватці крові.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. *Драненко Н.Ю.* Рівень вазопресину у хворих стенокардією напруження залежно від варіанта клінічного перебігу // Крымский терапевтический журнал. – 2008. – №1, Том II. –С. 62-63.
2. *Драненко Н.Ю.* Особенности секреции вазопрессина у больных стабильной и нестабильной стенокардией // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. 2008. – Том 144. – часть V – С. 34-36.
3. *Драненко Н.Ю.* Возможность медикаментозной коррекции уровня эндогенного вазопрессина у больных ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью // Український терапевтичний журнал. – 2008. – №4. – С. 4-7.
4. *Драненко Н.Ю.* Динамика уровня вазопрессина у больных стенокардией напряжения на фоне лечения с использованием квинаприла // Український медичний альманах. – 2008. – Т.11, №5. – С. 63-65.
5. *Фактор* Виллебранда и гомоцистеин у больных ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с функциональным классом стенокардии напряжения и факторами риска. Матеріали VIII Національного конгресу кардіологів України / Драненко Н.Ю.,Буртина І.Я, Козирєва І.М.[та ін.] // Український кардіологічний журнал. – 2007. – №5. – С.170-171. Здобувачем особисто проведений підбір тематичних хворих, їх клінічне і функціональное обстеження, статистична обробка отриманих результатів, формулювання висновків, підготовка до друку.
6. *Драненко Н.Ю.* Вплив квинаприлу на активність фактору Віллебранда у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з артеріальною гіпертензією. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції / Н.Ю. Драненко, І.Я. Буртина // Сучасні аспекти діагностики та лікування в кардіології і ревматології. – 2007. – С.18. Здобувачем особисто проведений підбір тематичних хворих, їх клінічне і функціональное обстеження, статистична обробка отриманих результатів, формулювання висновків.
7. *Драненко Н.Ю.* Особенности секреции вазопрессина у больных стенокардией напряжения на фоне медикаментозного лечения. Матеріали V національного Конгресу патофізіологів України «Сучасні проблеми патофізіології: від молекулярно-генетичних до інтегративних аспектів» // Патологія – 2008. – Том 5, №3. – С. 72.
8. *Драненко Н.Ю.* Особенности секреции эндогенного вазопрессина при сердечной недостаточности у больных стенокардией напряжения // Материалы конференции «Современная кардиология – от науки к практике» – Тезисы научных докладов: Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. – 2008. – Том 144. – часть V – С. 118.
9. *Драненко Н.Ю.* Влияние квинаприла на уровень вазопрессина у больных со стенокардией напряжения. Матеріали IX Національного конгресу кардіологів України. Тези наукових доповідей / Н.Ю. Драненко, Е.П. Мирошниченко, І.В. Карасьова // Український кардіологічний журнал. – 2008 – Додаток 2. – С. 119. Здобувачем особисто проведений підбір тематичних хворих, їх клінічне і функціональное обстеження, статистична обробка отриманих результатів, формулювання висновків, підготовка до друку.
10. *Драненко Н.Ю.* Оценка уровня вазопрессина у больных с ИБС, осложненной сердечной недостаточностью. Матеріали IX Національного конгресу кардіологів України. Тези наукових доповідей / Н.Ю. Драненко, І.Я. Горянська, І.М. Козирєва // Український кардіологічний журнал. – 2008. – Додаток 2. – С. 166. Здобувачем особисто проведений підбір тематичних хворих, їх клінічне і функціональное обстеження, статистична обробка отриманих результатів, формулювання висновків, підготовка до друку.
11. *Драненко Н.Ю.* Вплив квинаприлу на рівень вазопресину у хворих на ішемічну хворобу серця з хронічною серцевою недостатністю. Матеріали Подільської міжрегіональної науково-практичної конференції / Н.Ю. Драненко, І.Я. Горянська // Стандарти діагностики та лікування внутрішніх хвороб. – 2008. – С. 36-37. Здобувачем особисто проведений підбір тематичних хворих, їх клінічне і функціональное обстеження, статистична обробка отриманих результатів, формулювання висновків.

**АНОТАЦІЯ**

**Драненко Н.Ю. Клінічні особливості перебігу та медикаментозна корекція стабільної стенокардії напруження і нестабільної стенокардії при гіпервазопресинемії.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського МОЗ України, Сімферополь, 2009.

Дисертаційна робота присвячена вивченню особливостей секреції вазопресину у хворих ішемічною хворобою серця, його взаємозв'язку з активністю фактору Віллебранда і можливості медикаментозної корекції гіпервазопресинемії інгібітором АПФ квинаприлом і БРА валсартаном.

Встановлено, що концентрація ВП у хворих стабільною стенокардією напруження і прогресуючою стенокардією значно перевищувала аналогічний показник у здорових, проте достовірних відмінностей рівнів ВП між групами хворих зі стабільним і нестабільним перебігом ІХС не знайдено. Відмічена достовірна різниця концентрації ВП в сироватці крові хворих ІХС в підгрупах I-II і III-IV ФК стенокардії, СН I і IIА стадій, а також в підгрупах з ПІКС і без ПІКС. Кореляційний аналіз продемонстрував достовірний зворотний зв'язок між значенням фракції вигнання і рівнем ВП у хворих ІХС. Встановлена пряма залежність між активністю фВ і рівнем ВП в сироватці крові хворих ІХС. Обґрунтовано застосування інгібітору АПФ квинаприла і БРА валсартана у хворих стабільною стенокардією з гіпервазопресинемією.

**Ключові слова**: вазопресин, ішемічна хвороба серця, стенокардія, серцева недостатність, інгібітор АПФ, блокатор рецепторів ангіотензину ІІ, активність фактора Віллебранда.

**АННОТАЦИЯ**

**Драненко Н.Ю. Клинические особенности течения и медикаментозная коррекция стабильной стенокардии напряжения и нестабильной стенокардии при гипервазопрессинемии. –** Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. Крымский государственный медицинский университет МЗ Украины им. С.И. Георгиевского, Симферополь, 2009.

Диссертационная работа посвящена изучению особенностей секреции вазопрессина у больных ишемической болезнью сердца, его взаимосвязи с активностью фактора Виллебранда и возможности медикаментозной коррекции гипервазопрессинемии ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) квинаприлом и блокатором рецепторов ангиотензина II (БРА) валсартаном. Изучение уровня сывороточного вазопрессина (ВП) проведено с учетом клинических вариантов течения стенокардии, стадии и варианта сердечной недостаточности (СН), наличия постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) и сопутствующей патологии (гипертоническая болезнь и сахарный диабет, II тип), показателей эхокардиографического исследования.

Установлено, что концентрация ВП у больных стабильной стенокардией напряжения и прогрессирующей стенокардией значительно превышала аналогичный показатель у здоровых, однако достоверных различий уровней ВП между группами больных со стабильным и нестабильным течением ИБС не найдено. Показатель сывороточного ВП у больных I-II функциональными классами стабильной стенокардии напряжения был достоверно ниже, чем у больных III-IV функциональных классов. Отмечена достоверная разница уровней ВП в сыворотке крови больных ИБС в подгруппах СН I и IIА стадий, а также в подгруппах с ПИКС и без ПИКС. Статистически значимого различия показателей ВП между больными ИБС с гипертонической болезнью и нормальным артериальным давлением не найдено. Уровень ВП у больных ИБС с систолической дисфункцией левого желудочка достоверно превышал среднее значение изучаемого показателя, полученного в подгруппе больных с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Корреляционный анализ продемонстрировал достоверную обратную связь между значением фракции выброса и уровнем ВП у больных ИБС.

Гипервазопрессинемия была выявлена у 38,8% человек основной группы, среди которых преобладали больные ИБС с ПИКС и ГБ. СН IIА стадии осложняла течение ИБС у 67,5% больных с гипервазопрессинемией. В подгруппе больных стабильной стенокардией напряжения с повышенным уровнем ВП (n=32) преобладали больные стенокардией напряжения III-IV ФК – 75% (n=24), СН IIА стадии – 59,4 % (n=19) и ПИКС – 59,4 % (n=19). В подгруппе больных прогрессирующей стенокардией гипервазопрессинемия была выявлена у 34,8% человек (n=8). У 75 % больных (n=6) был установлен ПИКС; СН IIА стадии была подтверждена у всех больных этой подгруппы.

Активность фактора Виллебранда у (фВ) больных стабильной стенокардией напряжения и прогрессирующей стенокардией значительно превышала нормальные значения. Установлена прямая зависимость между активностью фВ и уровнем ВП в сыворотке крови больных ИБС. В группе больных со стабильной стенокардией эта зависимость не была достоверной, а в группе больных с нестабильной стенокардией показатель достоверности приближался к статистически значимому.

В зависимости от вариантов медикаментозного лечения больные стабильной стенокардией напряжения были разделены на подгруппы. Больные, принимавшие ингибитор АПФ квинаприл составили 57,5%, валсартан – 25%, пациенты, не принимавшие никаких препаратов из группы ингибиторов АПФ или БРА – 17,5%. Уровень ВП определяли дважды с интервалом 14 дней. На фоне проводимой комплексной медикаментозной терапии отмечено достоверное снижение до нормальных величин уровня сывороточного ВП у больных с исходной гипервазопрессинемией. В подгруппе «Квинаприл» достоверное снижение концентрации ВП выявлено у больных III-IV функциональных классов стенокардии, у пациентов с СН IIА стадии, с ПИКС и с нормальным АД. В подгруппе «Валсартан» статистически значимое снижение уровня ВП отмечено в подгруппе стенокардии напряжения III-IV ФК. У больных, не принимавших ингибитор АПФ и БРА, динамика вазопрессинемии в течение 14 дней была незначительной. На фоне проводимого медикаментозного лечения, включающего ингибитор АПФ квинаприл, у больных ИБС со стабильным и нестабильным течением заболевания отмечено существенное снижение активности фВ. Положительная динамика клинического течения стабильной стенокардии напряжения в сочетании со снижением уровня ВП в сыворотке крови больных на фоне лечения являются закономерным результатом стабилизации и частичной нормализации нейрогуморальной регуляции организма.

**Ключевые слова**: вазопрессин, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, сердечная недостаточность, ингибитор АПФ, антагонист рецепторов ангиотензина II, активность фактора Виллебранда.

**SUMMARY**

**Dranenko N.Y. Clinical features and medicamentous treatment of stable angina pectoris and unstable angina pectoris in hypervasopressinemia. –** Manuscript.

Thesis for Candidate of Medical Sciences degree in speciality 14.01.11 – cardiology. – Crimean State Medical University named after S.I. Georgievsky, The Ministry of Public Health of Ukraine, Simferopol, 2009.

The aim of the study was to determine features of arginin-vasopressin (AVP) secretion in patients suffering from stable and unstable angina pectoris associated with congestive heart failure, to analyze connection between serum AVP level and von Willebrand factor activity and to estimate possibility of angiotensin-coverting enzime (ACE) inhibitor quinapril and angiotensin receptors blocker (ARB) valsartan to decrease hypervasopressinemia. It was established that AVP level in coronary artery disease (CAD) patients was significantly higher than in healthy people. There was no significantly difference of AVP serum concentration between patients with stable or unstable angina pectoris. AVP level depends on functional class of stable angina pectoris, stage of congestive heart failure, presence of postinfarction cardiosclerosis. Correlative analysis has showed a reverse tie between serum AVP concentration and ejection fraction value. A direct connection was determined between AVP concentration and serum activity of von Willebrand factor in patients with stable and unstable angina pectoris. Expedience of ACE inhibitor quinapril and ARB valsartan administration was grounded in treatment of stable angina pectoris patients with hypervasopressinemia.

**Key words**: arginin-vasopressin, coronary artery disease, angina pectoris, congestive heart failure, ACE inhibitor, аngiotensin receptors blocker, von Willebrand factor activity.

 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>