

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

Клінічні особливості перебігу та медикаментозна корекція стабільної стенокардії напруження і нестабільної стенокардії при різних рівнях сироваткового вазопресину

В.Ф. Кубишкін, Н.Ю. Драненко, І.Я. Горянська

*ДУ «Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського», Сімферополь***Ключові слова:** вазопресин, ішемічна хвороба серця, стенокардія, серцева недостатність, інгібітор АПФ, блокатор рецепторів ангіотензину II

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. [1, 2]. Відомо, що важливу роль в атерогенезі, ендотеліальній дисфункції та анатомічній перебудові кардіоміоцитів грає система нейрогуморальної регуляції [3, 4, 9]. 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 [4, 5, 6, 9]. Активація секреції ВП при серцевій недостатності показана у ряді досліджень [7, 8, 9, 10]. Вивчення рівня ВП у хворих ІХС дає можливість більш глибоко проаналізувати особливості нейрогуморальних порушень при різних варіантах її перебігу.

Матеріал і методи дослідження

На базі КРУ «Кардіологічний клінічний диспансер» м. Сімферополя було обстежено 123 людини. В результаті проведення клінічних досліджень 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 ста-

більною 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, серцевою недостатністю I-IIA стадій. Пацієнти основної групи були розподілені на 2 групи: першу групу склали хворі стабільною стенокардією (n=80), другу – хворі прогресуючою стенокардією (n=23). 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 групах не відрізнялася і склала 6,57±0,82 років в першій групі і 6,02±1,38 років в другій групі (p>0,05). Всім хворим основної групи і особам, що склали контрольну групу рівень сироваткового ВП був визначений методом імуноферментного аналізу (набір реагентів фірми DRG (USA)). Визначення концентрації ВП в першій групі 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 основної групи отримували стандартну антиангінальну терапію відповідно до сучасних рекомендацій. Хворим першої групи до основного лікування був доданий інгібітор АПФ квінаприл («Аккупро», Pfizer) в дозі 10-20 мг/доб (підгрупа «Квінаприл»). Такі хворі склали 57,5% (n=46). Четверть 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). Визначення статистичної значущості відмінностей проводилося з використанням параметричного (критерій Ст'юдента t) і непараметричного методів (критерій Манна-Уїтні U). Кореляційний аналіз проводився з використанням коефіцієнта кореляції Спірмана (R).

Результати дослідження і їх обговорення

У хворих основної групи рівень ВП відрізнявся від показника, отриманого в контрольній групі, і був достовірно ($p < 0,01$) вище – $5,32 \pm 0,10$ пг/мл і $3,71 \pm 0,16$ 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 ($p < 0,01$), проте між собою достовірної відмінності показників не було ($p > 0,05$). Так, у хворих першої групи рівень ВП склав $5,35 \pm 0,12$ пг/мл, а у хворих другої групи – $5,23 \pm 0,14$ пг/мл. Показники ВП залежно від особливостей перебігу ІХС у хворих основної групи представлені в таблиці 1.

Рівень ВП у 37 хворих основної групи з порушеною систолічною функцією ЛШ склав $5,72 \pm 0,15$ пг/мл. У хворих зі збереженою скоротливою функцією ЛШ ($n=66$) аналогічний показник був достовірно нижче ($5,10 \pm 0,12$ пг/мл; $p < 0,001$). Коефіцієнт кореляції між рівнем ВП і величиною фракції вигнання (ФВ) у хворих основної групи склав – $0,28$ ($p < 0,01$), що говорить про негативну корельованість величин і характеризує взаємозв'язок цих показників як слабкий зворотній.

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. У хворих стабільною стенокардією напруження з підвищеним рівнем ВП ($n=32$) переважали хворі стенокардією напруження III-IV ФК – 75% ($n=24$), СН ІА стадії – 59,4% ($n=19$) і ПІКС – 59,4% ($n=19$). При прогресуючому перебігу стенокардії у 34,8% осіб ($n=8$) була виявлена гіпервазопресинемія. У 75 % хворих ($n=6$) був встановлений ПІКС; СН ІА стадії була підтверджена у всіх хворих цієї підгрупи.

Аналіз результатів визначення ВП у хворих стенокардією напруження I-II і III-IV ФК показав достовірно ($p < 0,05$) нижчий рівень ВП у хворих I-II ФК ($5,05 \pm 0,17$ пг/мл) у порівнянні з підгрупою III-IV ФК ($5,51 \pm 0,16$ 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 + $0,33$; $p < 0,05$). Рівень ВП у хворих СН ІА стадії був достовірно ($p < 0,05$) вище, ніж при СН І стадії – $5,59 \pm 0,15$ пг/мл і $5,05 \pm 0,19$ пг/мл відповідно. Достовірна відмінність була знайдена ($p < 0,05$) 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 ($R = -0,26$; $p < 0,05$). Хворі, в анамнезі яких був ІМ, достовірно ($p < 0,05$) відрізнялися вищим показником вазопресину ($5,58 \pm 0,15$ пг/мл) в порівнянні з хворими, перебіг ІХС у яких не ускладнювався інфарктом міокарду раніше ($5,1 \pm 0,19$ пг/мл). Рівень ВП у пацієнтів з АГ ($5,25 \pm 0,16$ пг/мл) був достовірно вище, ніж в контрольній групі. В той же час, цей показник виявився менше, ніж у хворих стенокардією з нормальним АТ ($5,53 \pm 0,18$ пг/мл), проте ця різниця не була достовірною ($p > 0,05$).

У хворих ІХС з супутнім цукровим діабетом ($n=10$) концентрація ВП склала $4,44 \pm 0,3$ пг/мл. Цей показник був достовірно нижче ($5,43 \pm 0,11$ пг/мл; $p < 0,05$), 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

Табл. 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 І стадії	$n=48$	$4,96 \pm 0,15$	$p1 < 0,01$	$p2 < 0,01$
Хворі з СН ІА стадії	$n=55$	$5,63 \pm 0,12$		
Хворі з ПІКС	$n=51$	$5,61 \pm 0,12$	$p1 < 0,01$	$p2 < 0,01$
Хворі без ПІКС	$n=52$	$5,04 \pm 0,15$		
Хворі з ГХ	$n=66$	$5,26 \pm 0,13$	$p1 < 0,01$	$p2 > 0,05$
Хворі без ГХ	$n=37$	$5,43 \pm 0,15$		

$p1$ – достовірність відмінностей з контрольною групою;

$p2$ – достовірність відмінностей між підгрупами.

продемонстрували достовірно меншу концентрацію ВП у хворих ІХС з супутнім ЦД II типу в порівнянні з хворими, які не страждають цією ендокринною патологією ($5,44 \pm 0,16$ пг/мл; $p < 0,05$).

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

Підсумком 14-денного курсу лікування хворих стабільною стенокардією напруження з'явилася позитивна динаміка суб'єктивних і об'єктивних даних. Статистично значуще зниження ($p < 0,05$) сироваткового ВП до нормальних значень виявлено у хворих з гіпервазопресинемією, приймаючих квінаприл ($6,45 \pm 0,20$ і $5,41 \pm 0,36$ пг/мл) або валсартан ($6,35 \pm 0,25$ і $5,43 \pm 0,35$ 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. В результаті проведеного 14-денного курсу лікування в підгрупі «Квінаприл» відмічено зниження рівня ВП з $5,36 \pm 0,18$ пг/мл до $4,92 \pm 0,22$ пг/мл ($p > 0,05$). У пацієнтів з І-II ФК стенокардії спостерігалася достовірно ($p < 0,05$) зростання рівня сироваткового ВП (з $5,19 \pm 0,33$ пг/мл до $6,08 \pm 0,27$ пг/мл), а в підгрупі III-IV ФК – достовірно ($p < 0,01$) зниження цього показника (з $5,42 \pm 0,21$ пг/мл до $4,50 \pm 0,25$ пг/мл). Достовірність відмінностей ($p < 0,05$) рівня ВП в підгрупах спостерігалася у хворих стенокардією напруження у поєднанні з ПКС (з $5,51 \pm 0,19$ пг/мл до $4,93 \pm 0,26$ пг/мл) і СН ІА стадії (з $5,71 \pm 0,22$ пг/мл до $4,92 \pm 0,24$ пг/мл). В результаті лікування також відмічалася зменшення концентрації ВП у хворих з нормальним АТ (з $5,58 \pm 0,27$ пг/мл до $4,74 \pm 0,45$ пг/мл) і з підвищеним АТ ($5,30 \pm 0,22$ пг/мл і $4,97 \pm 0,25$ пг/мл), хоча різниця показників була достовірною ($p < 0,05$) тільки у хворих без АГ. У підгрупі «Валсартан» зниження рівня вазопресинемії виявилася достовірним ($p < 0,05$) тільки в підгрупі III-IV ФК стенокардії. Початковий показник у цих пацієнтів склав $5,77 \pm 0,28$ пг/мл, а повторний – $4,79 \pm 0,31$ пг/мл. У решті підгруп також спостерігалася тенденція до зниження концентрації ВП, проте вона не була статистично значущою. У підгрупі «Стандартне лікування» динаміка вазопресинемії виявилася незначною. В цілому у хворих даної підгрупи показники ВП не змінилися ($5,02 \pm 0,21$ і $5,06 \pm 0,29$ пг/мл, $p > 0,05$).

Результати, отримані у дослідженні демонструють

особливості секреції вазопресину у хворих на ІХС в залежності від клінічного перебігу захворювання. Необхідність подальшого вивчення функціонування нейрогуморальної системи базується на неоднозначності отриманих даних. Проте, достовірне зниження рівня ВП у хворих стенокардією напруження III-IV ФК, а також у хворих з гіпервазопресинемією свідчить про доцільність застосування квінаприлу і валсартану у цієї категорії хворих.

Висновки

Концентрація вазопресину в сироватці крові хворих стабільною і нестабільною стенокардією перевищує аналогічний показник у здорових.

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.

Гіпервазопресинемія має місце у хворих ішемічною хворобою серця з серцевою недостатністю ІА стадії і у хворих стенокардією у поєднанні з післяінфарктним кардіосклерозом.

Застосування інгібітора ангіотензин-перетворюючого ферменту квінаприл або блокатора рецепторів ангіотензину II валсартан в комплексному лікуванні хворих стенокардією напруження сприяє зниженню і нормалізації рівня вазопресину в сироватці крові у хворих з гіпервазопресинемією.

Література

1. Е.Н.Амосова Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению стабильной стенокардии: что нового? / Е.Н. Амосова // *Therapia – Український медичний вісник*. – 2006. – № 11. – С. 5-16.
2. Динаміка показників стану здоров'я населення України за 1995-2005 роки / [Коваленко В.М., Корнацький В.М., Манойленко Т.С., Прокопишин О.І.]. – К.: ВПЦОА, 2006. – 72 с. – (Аналітично-статистичний посібник).
3. Карпов Ю.А. Роль нейрогуморальних систем в розвитку и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: эндотелиальные факторы / Ю.А. Карпов // *Сердечная недостаточность*. – 2002. – № 1. – С. 15-18.
4. Скворцов А.А. Роль нейрогормональных систем в патогенезе хронической сердечной недостаточности / Скворцов А.А., Пожарская Н.И. // *Русский медицинский журнал*. – 1999. – № 2. – С. 56—61.
5. Interaction of arginine vasopressin and angiotensin II on Ca^{2+} in vascular smooth muscle cells / Caramelo C., Okada K., Tsai P. [et al.] // *Kidney Int.* – 1990. – № 38. – P. 47–54.
6. Endothelin-1 and vasopressin plasma levels are not associated with the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin I-converting enzyme gene in patients with coronary artery disease / N. Al-Fakhri, R. E. Linhart, M. Philipp [et al.] // *Journal of Human Hypertension*. – 2003. – № 17. – P. 133-138.
7. Kyle K. Henderson. Vasopressin-induced vasoconstriction: two concentration-dependent signaling pathways / Kyle K. Henderson, Kenneth L. Byron. // *J Appl Physiol*. – 2007. – № 102 (4). – P. 1402–1409.
8. Plasma vasopressin response to osmotic and hemodynamic stimuli in heart failure / B.F. Uretsky, J.G. Verbalis, T. Generalovich [et al.] // *Am J Physiol*. – 1985. – № 248. – P. H396–H401.
9. Unger T. Neurohormonal modulation in cardiovascular disease / T. Unger // *Am Heart J*. – 2000. – № 139. – P. S2–S8.
10. Schrier RW. Hormones and hemodynamics in heart failure / R.W. Schrier, W.T. Abraham // *New Engl J Med*. – 1999. – № 341. – P. 577–585.

Клинические особенности течения и медикаментозная коррекция стабильной стенокардии напряжения и нестабильной стенокардии при различных уровнях сывороточного вазопрессина.

В.Ф. Кубышкин, Н.Ю. Драненко, И.Я. Горянская

Статья посвящена изучению особенностей секреции вазопрессина у больных ишемической болезнью сердца и возможности медикаментозной коррекции гипервазопрессинемии ингибитором ангиотензин-превращающего фермента квинаприлом и блокатором рецепторов ангиотензина II валсартаном. Было определено, что уровень сывороточного вазопрессина (ВП) значительно выше у больных ИБС в сравнении со здоровыми и зависит от функционального класса стенокардии, стадии и варианта сердечной недостаточности (СН), наличия постинфарктного кардиосклероза. Обосновано назначение квинаприла и валсартана у больных ИБС с гипервазопрессинемией.

Clinical features and medicamentous treatment of stable and unstable angina in different levels of serum vasopressin.

V. F. Kubishkin, N.Y. Dranenko, I.Y. Goryanskaya

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 estimate possibility of angiotensin-converting enzyme (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. AVP level depends on functional class of stable angina pectoris, stage of congestive heart failure, presence of postinfarction cardio-sclerosis. Expedience of ACE inhibitor quinapril and ARB valsartan administration was grounded in treatment of stable angina pectoris patients with hypervasopressinemia.