

УДК 616-005.4+616.12+616.12-009.72:612.434.14:616-07:615.03

# ВОЗМОЖНОСТЬ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ УРОВНЯ ЭНДОГЕННОГО ВАЗОПРЕССИНА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ОСЛОЖНЕННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*Н.Ю. Драненко*

*Крымский государственный медицинский университет  
имени С.И. Георгиевского, Симферополь*

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, стенокардия, вазопрессин, медикаментозное лечение.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается наиболее распространенной патологией сердца. По данным статистики около 15% населения Украины страдают хроническими формами ИБС [3, 4]. Важными задачами являются не только профилактика, ранняя диагностика и эффективное лечение, но и замедление прогрессирования и предупреждение осложнений ИБС, таких, как острая и хроническая сердечная недостаточность. Несмотря на успехи в современной кардиологии, связанные с внедрением в практическую медицину новых методов диагностики и лечения, ИБС продолжает занимать ведущую позицию в структуре сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 11]. Сердечно-сосудистый континуум демонстрирует последовательность функциональных и морфологических изменений, характеризующих прогрессирование и исход большинства ССЗ, в том числе ИБС, основой которой является атеросклероз коронарных артерий. Общеизвестные факторы риска, дисбаланс вазоактивных веществ, повреждение эндотелиоцитов запускают и поддерживают механизмы атерогенеза. Чрезмерная активация вазопрессоров, дефицит вазодилататоров, стимуляция факторов роста и клеточной адгезии, провоспалительных цитокинов приводят к ремоделированию и сужению просвета сосуда, снижению коронарного кровотока и ишемии. Важную роль в атерогенезе, эндотелиальной дисфункции и анатомической перестройке кардиомиоцитов играет нейрогуморальная система [5].

Вазопрессин является важной составляющей нейрогуморальной регуляторной системы. Нейрогенные изменения деятельности сердца могут быть обусловлены активизацией различных рецепторно-афферентных структур организма. Так, гипоталамические влияния на кровообращение могут реализовываться не только рефлекторным,

но и гуморальным путем. Возбуждение гипоталамуса сопровождается выделением вазопрессина из гипофиза и адреналина из надпочечников с последующим действием этих гормонов на сердце и сосуды, а также выделением ренина почками в результате прямых нейрогенных влияний на юкстагломерулярный аппарат. Конечным результатом этого процесса является увеличение артериального давления [2, 7].

Цель работы — оценка уровня вазопрессина у больных со стенокардией напряжения, осложненной сердечной недостаточностью (СН) на фоне комплексного медикаментозного лечения, включающего иАПФ — квинаприл и антагонист АТ<sub>1</sub>-рецепторов — валсартан.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

На базе КРУ «Клинический кардиологический диспансер» обследовано 80 больных, страдающих стенокардией напряжения. Средний возраст больных составил  $(956,33 \pm 1,49)$  года. Больные были обследованы согласно рекомендациям Украинской ассоциации кардиологов по диагностике ишемической болезни сердца (2006). Контрольную группу составили 10 здоровых добровольцев. Уровень сывороточного вазопрессина определяли дважды: до начала лечения и через 14 дней стационарного лечения. Использовали набор для иммуноферментного анализа фирмы DRG (США). Всем пациентам было назначено стандартное лечение, включающее бета-блокаторы, антиагреганты, нитраты и статины. Часть больных основной группы ( $n = 66$ ) получали препараты, влияющие на систему ангиотензина. Так, ингибитор АПФ квинаприл в суточной дозе 10—20 мг принимали 46 больных (1-я подгруппа), антагонист АТ<sub>1</sub>-рецепторов валсартан в дозе 40—80 мг/сутки входил в схему лечения 20 пациентов (2-я подгруппа). 3-ю подгруппу

Таблиця. Уровень вазопрессина в сыворотке больных со стабильной стенокардией до и после медикаментозного лечения

Подгруппа	Количество человек	Вазопрессин до лечения, пг/мл	Вазопрессин после лечения, пг/мл	P
<b>Квинаприл (1-я подгруппа)</b>				
I—II ФК	12	5,19 ± 0,33	6,08 ± 0,27	< 0,05
III—IV ФК	34	5,42 ± 0,21	4,5 ± 0,25	< 0,05
СН I стадии	22	4,99 ± 0,27	4,93 ± 0,38	> 0,05
СН IIА стадии	24	5,71 ± 0,22	4,92 ± 0,24	< 0,05
ПИКС	24	5,51 ± 0,19	4,93 ± 0,26	< 0,05
Без ПИКС	22	5,2 ± 0,31	4,9 ± 0,37	> 0,05
АГ	36	5,3 ± 0,22	4,97 ± 0,25	> 0,05
Без АГ	10	5,58 ± 0,27	4,74 ± 0,45	< 0,05
<b>Валсартан (2-я подгруппа)</b>				
I—II ФК	8	5,34 ± 0,28	5,71 ± 0,29	> 0,05
III—IV ФК	12	5,77 ± 0,28	4,79 ± 0,31	< 0,05
СН I стадии	8	5,52 ± 0,41	5,57 ± 0,35	> 0,05
СН IIА стадии	12	5,58 ± 0,22	4,88 ± 0,31	> 0,05
ПИКС	12	5,81 ± 0,29	5,27 ± 0,32	> 0,05
Без ПИКС	8	5,18 ± 0,24	4,99 ± 0,37	> 0,05
АГ	12	5,32 ± 0,21	5,13 ± 0,39	> 0,05
Без АГ	8	5,9 ± 0,39	5,2 ± 0,2	> 0,05
<b>Стандартное лечение (3-я подгруппа)</b>				
I—II ФК / СН I стадии	8	4,65 ± 0,19	5,28 ± 0,45	> 0,05
III—IV ФК / СН IIА стадии	6	5,51 ± 0,35	4,78 ± 0,31	> 0,05

представляли 14 больных, получавших стандартное лечение и не принимавших ни квинаприла, ни валсартана. В исследование включали тех, кто ранее (не менее 3 мес) регулярно не использовал ингибиторы АПФ и антагонисты АТ<sub>1</sub>-рецепторов.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень вазопрессина у обследованных больных ((5,35 ± 0,12) пг/мл) был достоверно выше (P < 0,01), чем в контрольной группе ((3,63 ± 0,23) пг/мл). В специальной литературе приводятся различные показатели нормального значения вазопрессина (от (0,84 ± 0,3) до (5,5 ± 0,4) пг/мл). Учитывая такой большой диапазон нормы, можно определить полученный нами показатель как близкий к верхней границе нормального.

У больных (n = 66), в состав медикаментозного лечения которых входили средства, влияющие на систему ангиотензина, наблюдалась тенденция к уменьшению концентрации вазопрессина. Так, до начала терапии его уровень в сыворотке крови этих людей составлял (5,42 ± 0,14) пг/мл, а через 14 дней — (4,99 ± 0,17) пг/мл (P = 0,06). В 3-й подгруппе изучаемый показатель существенно не изменился ((5,02 ± 0,21) и (5,06 ± 0,29) пг/мл; P > 0,05).

В 1-й и 2-й подгруппах динамика сывороточного вазопрессина была проанализирована с учетом варианта клинического течения ИБС и сопутствующей патологии (таблица).

В результате 14-дневного курса лечения в 1-й подгруппе наметилась тенденция к снижению уровня вазопрессина с (5,36 ± 0,18) до (4,92 ± 0,22) пг/мл. В 3-й группе изменение концентрации сывороточного вазопрессина ((5,02 ± 0,21) и (5,06 ± 0,29) пг/мл соответственно) было несущественным. Однако при статистической обработке не получено достоверности различий этих показателей, что может быть связано с неоднородностью больных этой группы. Детальный анализ по подгруппам позволил более четко оценить динамику вазопрессинемии. Так, у пациентов с I—II ФК стенокардии наблюдался достоверный (P < 0,05) рост уровня сывороточного вазопрессина (с (5,19 ± 0,33) до (6,08 ± 0,27) пг/мл), а в подгруппе III—IV ФК — достоверное (P < 0,05) снижение этого показателя ((5,42 ± 0,21) и (4,5 ± 0,25) пг/мл). Такое противоречие может быть связано с особенностями компенсаторно-адаптивных и патофизиологических процессов, происходящих в организме на разных этапах развития и течения заболевания. Достоверность различий (P < 0,05) уровня вазопрессина в подгруппах наблюдалась у больных со стенокардией напряжения в сочетании с ПИКС ((5,51 ± 0,19) и (4,93 ± 0,26) пг/мл) и при СН IIА стадии ((5,71 ± 0,22) и (4,92 ± 0,24) пг/мл). После лечения у пациентов с нормальным АД ((5,58 ± 0,27) и (4,74 ± 0,45) пг/мл) и с АГ ((5,3 ± 0,22) и (4,97 ± 0,25) пг/мл) также наблюдалось уменьшение концентрации вазопрес-

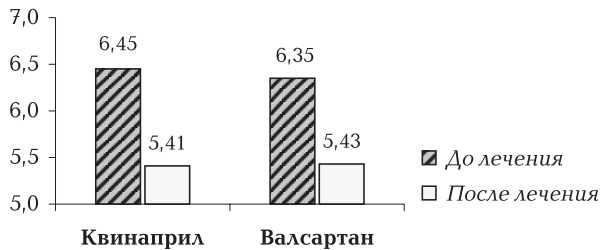


Рисунок. Динамика уровня вазопрессина у больных со стенокардией напряжения на фоне медикаментозного лечения

сина, хотя разница показателей была достоверной ( $P < 0,05$ ) только у больных без АГ.

Во 2-й подгруппе снижение уровня вазопрессинемии оказалось достоверным ( $P < 0,05$ ) только в подгруппе III—IV ФК. Исходный показатель у этих пациентов составил  $(5,77 \pm 0,28)$  пг/мл, а повторный —  $(4,79 \pm 0,31)$  пг/мл. В остальных подгруппах также наблюдалась тенденция к снижению концентрации вазопрессина, однако она не была статистически значимой.

Снижение уровня вазопрессина у больных со стенокардией напряжения может быть связано с уменьшением активности ангиотензина II и подавлением его стимулирующего действия на секрецию вазопрессина. В то же время при I—II ФК стенокардии во всех подгруппах отмечалась тенденция к увеличению концентрации вазопрессина в сыворотке. Полярность результатов, полученных в ходе исследования, можно связать с особенностями патогенеза заболевания на разных этапах его развития. Преобладание компенсаторно-приспособительных реакций в начале заболевания сменяется активизацией патологических процессов при прогрессировании заболевания, медикаментозное влияние на которые не всегда однозначно.

У 40% больных основной группы ( $n = 32$ ) была выявлена гипервазопрессинемия ( $(6,4 \pm 0,14)$  пг/мл), у остальных 60% пациентов ( $n = 48$ ) показатель вазопрессина не превышал нормальные значения ( $4,65 \pm 0,08$ ). В подгруппе с повышенным уровнем вазопрессина в сыворотке преобладали пациенты с III—IV ФК стенокардии — 75% ( $n = 24$ ), с ПИКС — 59,4% ( $n = 19$ ) и с СН IIА стадии — 59,4% ( $n = 19$ ). Подгруппу с нормальным уровнем вазопрессина в основном составили больные III—IV ФК — 58,3% ( $n = 28$ ), СН I стадии — 52,1% ( $n = 25$ ) и пациенты, в анамнезе которых не было перенесенного ИМ — 52,1% ( $n = 25$ ).

На фоне проводимого лечения в подгруппе с гипервазопрессинемией отмечена нормализация показателей вазопрессина (рисунок).

Статистически значимое снижение ( $P < 0,05$ ) сывороточного вазопрессина до нормальных значений выявлено у больных, принимавших квинаприл

и валсартан ( $(6,45 \pm 0,20)$  и  $(5,41 \pm 0,36)$  пг/мл) и валсартан ( $(6,35 \pm 0,25)$  и  $(5,43 \pm 0,35)$  пг/мл). В 3-й подгруппе гипервазопрессинемия выявлена лишь в 3 случаях, поэтому статистическая оценка динамики вазопрессина в сыворотке больных этой подгруппы достоверности не показала.

Вазопрессин является мощным стимулятором запуска адаптивных реакций, способствующих оптимизации работы сердечно-сосудистой системы при изменении гомеостаза. Активизация секреции вазопрессина при сердечно-сосудистой патологии показана в ряде исследований [6, 8, 12]. Изменение выработки вазопрессина при ССЗ вероятно носит прогрессивный характер. На начальных стадиях болезни изменения концентрации вазопрессина и других медиаторов могут быть следствием запуска адаптивно-приспособительных механизмов, направленных на ликвидацию патологического процесса, однако по мере нарастания тяжести основного заболевания происходит сбой регуляторных систем и изменения секреции вазопрессина могут приобретать стойкие патологические черты. Сбой секреции вазопрессина при ИБС может быть вызван влиянием нескольких факторов одновременно: активизацией ангиотензиновой, адренергической и холинергической систем, нарушением функции барорецепторов левого предсердия, каротидного синуса и дуги аорты, стенокардитической болью. Постепенно нарастающая дисфункция сердечно-сосудистой системы при ИБС ведет к стойкому повышению концентрации эндогенного вазопрессина, поддерживающего прогрессирование ХСН [13, 14]. Анализ уровня вазопрессина у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями показал необходимость влияния на секрецию этого гормона при ХСН [9, 10]. Изучение особенностей секреции вазопрессина у пациентов с ИБС позволяет более глубоко проанализировать особенности нейрогуморальных нарушений при этой патологии и своевременно начать коррекцию патофизиологических процессов.

#### ВЫВОДЫ

Уровень вазопрессина в сыворотке больных со стенокардией напряжения значительно превышает уровень у здоровых, хотя и не выходит за пределы физиологических колебаний.

Применение лекарственных препаратов, влияющих на систему ангиотензина, в комплексной терапии больных со стенокардией напряжения способствует снижению у них концентрации вазопрессина в сыворотке крови.

Использование ингибитора АПФ квинаприла и антагониста  $AT_1$ -рецепторов валсартана ведет к устранению гипервазопрессинемии у больных ИБС, осложненной ХСН.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амосова Е.Н. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению стабильной стенокардии: что нового? // *Терапія. Укр. мед. вісн.*— 2006.— № 11.— С. 5—16.
2. Барабанов С.В., Евлахов В.И., Пуговкин А.П. и др. Физиология сердца.— 2-е изд.— СПб: СпецЛит, 2001.— 142 с.
3. Коваленко В.М. Атеросклероз і асоційовані з ним хвороби внутрішніх органів: загальна стратегія профілактики та етапність спеціалізованого лікування // *Укр. кардіол. журн.*— 2007.— № 5.— С. 8—11.
4. Корнацький В.М. Проблеми здоров'я суспільства та продовження життя.— К., 2006.— 136 с.
5. Розендорфф К и др. Основы кардиологии.— 2-е изд.— Львів: Медицина світу, 2007.— 1037 с.
6. Chandrasekhar Y., Prahash A.J., Sen S. et al. The role of arginine vasopressin and its receptors in the normal and failing rat heart // *J. Mol. Cell. Cardiol.*— 2003.— 35.— P. 495—504.
7. Cowley A.W. Jr., Barber B.J. Vasopressin vascular and reflex effects—A theoretical analysis // *Prog. Brain Res.*— 1983.— 60.— P. 415.
8. Francis G.S., Benedict C., Johnstone D.E. et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure: a substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) // *Circulation.*— 1990.— 82.— P. 1724—1729.
9. Lee C.R., Watkins M., Patterson J.H. et al. Vasopressin: a new target for the treatment of heart failure // *Am. Heart J.*— 2003.— 146.— P. 9—18.
10. Muders F. et al. Central vasopressin is modulated by chronic blockade of the renin-angiotensin system in experimental left ventricular hypertrophy // *Am. J. Hypertens.*— 1999.— 12.— P. 311—314.
11. O'Toole L., Greach E.D. Chronic stable angina: treatment options // *BMJ.*— 2003.— 326.— P. 1185—1188.
12. Price J.F., Towbin J.A., Denfield S.W. et al. Arginine vasopressin levels are elevated and correlate with functional status in infants and children with congestive heart failure // *Circulation.*— 2004.— 109.— P. 2550—2553.
13. Schrier R.W., Abraham W.T. Hormones and hemodynamics in heart failure // *N. Engl. J. Med.*— 1999.— 341.— P. 577—585.
14. Unger T. Neurohormonal modulation in cardiovascular disease // *Am. Heart J.*— 2000.— 139.— P. S2—S8.

## МОЖЛИВІСТЬ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ РІВНЯ ЕНДОГЕННОГО ВАЗОПРЕСИНУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, УСКЛАДНЕНУ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Н.Ю. Драненко

Мета роботи — оцінка рівня вазопресину у хворих на стенокардію напруження, ускладнену серцевою недостатністю (СН) на тлі комплексного медикаментозного лікування із застосуванням іАПФ — квінаприлу і антагоністу АТ<sub>1</sub>-рецепторів — валсартану. Усі хворі на стенокардію напруження були розподілені на підгрупи залежно від варіантів медикаментозного лікування. До схем лікування 46 хворих основної групи (1-ша підгрупа) введено квінаприл (10—20 мг на добу), у 20 хворих (2-га підгрупа) — валсартан (40—80 мг на добу), а 14 чоловік (3-тя підгрупа) не отримували лікарських засобів, що впливають на систему ангіотензину. Рівень вазопресину визначали методом імуноферментного аналізу двічі: до початку лікування і через 14 днів лікування. В 1-й та 2-й підгрупах відзначено тенденцію ( $P = 0,06$ ) до зниження концентрації вазопресину ( $(5,42 \pm 0,14)$  і  $(4,99 \pm 0,17)$  пг/мл), а в 3-й підгрупі істотної динаміки не спостерігали ( $(5,02 \pm 0,21)$  і  $(5,06 \pm 0,29)$  пг/мл,  $P > 0,05$ ). При аналізі 1-ї підгрупи достовірне ( $P < 0,05$ ) зниження показників вазопресину в сироватці встановлено у хворих на стенокардію напруження III—IV функціональних класів, а також у хворих з СН ІА стадії, ПІКС та нормальним рівнем артеріального тиску. У 2-й підгрупі достовірне ( $P < 0,05$ ) зниження значень вазопресину у сироватці відзначено у хворих III—IV функціональних класів. Через 14 днів лікування із застосуванням квінаприлу і валсартану у хворих з первинною гіпервазопресинемією діагностовано нормалізацію рівня вазопресину.

## POSSIBILITIES OF THE DRUG CORRECTION OF ENDOGENOUS VASOPRESSIN LEVELS IN THE PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE COMPLICATED WITH HEART FAILURE

N.Y. Dranenko

The aim of study was to investigate serum vasopressin level in patients with stable angina pectoris complicated with congestive heart failure against the background of complex drug treatment including ACE inhibitor quinapril and AT<sub>1</sub>-receptor antagonist valsartan. All patients with angina pectoris were divided on the sub-groups independently from the variants of drug treatment. In the scheme of treatment of 46 patients of the main group quinapril was added (10—20 mg daily) — the sub-group 1, for 20 patients valsartan (40—80 mg daily) was added — sub-group 2, and the rest 14 patients (sub-group 3) did not receive any preparations influencing the angiotensin system. The vasopressin levels were determined with the use of immune enzymatic method. They were assessed twice: before the treatment start and after 14 days of treatment. In the main group the trend has been revealed ( $P = 0.06$ ) to the decrease of vasopressin concentration ( $5.42 \pm 0.14$  and  $4.99 \pm 0.17$  pg/ml), and in the sub-group 3 there was no significant dynamics ( $5.02 \pm 0.21$  and  $5.06 \pm 0.29$  pg/ml,  $P > 0.05$ ). The analysis of sub-group 1 the significant decrease of the serum vasopressin indices ( $P < 0.05$ ) was established in the patients with angina of effort of III—IV functional classes, and in the patients with the heart failure of IIA stage, PIKC and normal arterial pressure levels. In the sub-group 2 the significant ( $P < 0.05$ ) decrease of serum vasopressin level was revealed for the patients with III—IV functional class. The treatment of patients with the primary vasopressinemia with the use of quinapril and valsartan during 14 days resulted in the normalization of vasopressin level.