

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI
SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

AZƏR ƏVƏZAĞA OĞLU MƏLİKOV

**SABİT GƏRGİNLİK STENOKARDİYASI OLAN
XƏSTƏLƏRDƏ BEYİN NATRIUMURETİK PEPTİDİN
SƏVIYYƏSİNİN TƏYİN EDİLMƏSİNİN
KLİNİK ƏHƏMİYYƏTİ**

3218.01 – Kardiologiya

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru alimlik dərəcəsi almaq
üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

A V T O R E F E R A T I

BAKİ – 2014

Dissertasiya işi Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi C.Abdullayev adına Elmi-Tədqiqat Kardiologiya İnstitutu və Salyan rayon Mərkəzi xəstəxanasında yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbər:

Tibb elmləri doktoru, professor

R.F.Abdullayev

Rəsmi opponentlər:

Tibb elmləri doktoru, professor

V.Ə.Əzizov

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru

C.M.Ramazanov

Aparıcı təşkilat: Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət həkimləri təkmilləşdirmə institutunun kardiologiya kafedrası

Dissertasiyanın müdafiəsi « 21 » _05_ 2014-cü il saat « ___ »-da Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdindəki FD03.012 Dissertasiya Şurasının iclasında keçiriləcəkdir.

Ünvan: Az1007, Bakı ş., Bakıxanov küç., 23.

Dissertasiya ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq olar.

Avtoreferat « ___ » _____ 2014-cü il tarixdə göndərilmişdir.

FD 03.012 Dissertasiya Şurasının
elmi katibi tibb elmləri doktoru,
professor

S.Ş.Həsənov

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Mövzunun aktuallığı. Ürək-damar sistemi (ÜDS) xəstəlikləri dünyanın əksər ölkələrində ölüm və xəstələnmənin başlıca səbəbi olub XXI əsrin ən aktual problemlərindən biri olaraq qalır (ÜST–2013). Son 12-13 il ərzində Avropanın bəzi ölkələrində aparılan populyasion tədqiqatların nəticələri göstərdi ki, xəstələrin yaşı artdıqca stenokardiyanın yayılması da çoxalır. Belə ki, əgər 45-54 yaş arasında sabit gərginlik stenokardiyasının (SGS) rastgəlmə tezliyi 2-5% təşkil edirdisə, 65-74 yaş arasında bu göstərici 10-20% təşkil edir (H.Tunstall-Pedoe et al., 1999).

Hal-hazırda xronik ürək çatışmazlığı (XÜÇ) ÜİX-nin ən ağır və proqnostik olaraq ən təhlükəli ağırlaşmalarından biri sayılır. Avropa populyasiyasında sol mədəciyin (SM) funksional vəziyyətinin öyrənilməsi göstərmişdir ki, ürək çatışmazlığının (ÜÇ) əlamətləri olan xəstələrin təqribən 50%-ində SM-in atım fraksiyası (SMAF) çox aşağı olur (K.Hogg et al., 2005). *Roçester* tədqiqatı isə göstərmişdir ki, ÜÇ olan xəstələrin 43%-ində SMAF 50%-dən yuxarı olur (A.Mosterd, A.Hoes, 2007). Sistolik disfunksiyası və ÜÇ-nin klinik əlamətləri olmayan xəstələrin nisbətən az tədqiqi, çox hallarda ÜÇ-nin və SM-in sistolik disfunksiyasının klinikaönü, yəni premorbid (erkən) mərhələsinin aşkar edilməməsinə və bu da öz növbəsində xəstələrdə ÜÇ-nin və SM-in sistolik disfunksiyasının manifest mərhələsinə gətirib çıxarır. Hal-hazırda XÜÇ-nin diaqnostikasında və SM-in sistolik disfunksiyası olan xəstələrdə qanda beyin natriumuretik peptidin (BNP) və onun N-terminal fraqmentinin (NT-pro BNP) konsentrasiyasının təyininəndən istifadə edilir (R.Gardner et al., 2003, E. B. Александрова, Б.А.Сидоренко, 2012). Lakin BNP-in qandakı səviyyəsinin normal olması heç də bütün xəstələrdə SM miokardının gizli disfunksiyasının mövcudluğunu tam inkar etmir (W.Paulus et al., 2007). Buradan belə nəticəyə gəlmək olar ki, belə xəstələrdə, yəni, simptomuz xəstələrdə SM-in disfunksiyasının erkən mərhələsini vaxtında aşkar etmək məqsədilə yükləmə sınaqlarının aparılmasına ehtiyac var. Zənnimizcə SGS-sı zamanı bu hormonun qandakı səviyyəsinin fiziki yükləmə zamanı tolerantlıq göstəriciləri, miokardın tranzitor işemiyasının dərinliyi, SM-in funksional vəziyyətinin göstəriciləri ilə qarşılıqlı surətdə öyrənilməsi mühüm klinik əhəmiyyət kəsb edir və Nt-pro BNP-in diaqnostik biomarker kimi rolunu birdaha artırmış olar. Bununla yanaşı SGS-i olan xəstələrdə Nt-pro BNP-in səviyyəsinin miokardın ektopik aktivliyinin ağırlıq dərəcəsi, o cümlədən QT intervalının müddəti və P-terminal indeksin sahəsi ilə müqayisəli şəkildə öyrənilməsi də tədqiq edilməmiş bir sahə olaraq qalmaqdadır. Son illərdə ÜİX olan xəstələrdə işemik prekondisionerləşmə (İP) fenomenini geniş surətdə öyrənilməkdədir (Сидоренко Г.И.,

2010; Hüseynova R.R., 2010; Kelion A.D. et al., 2002). Hesab edirik ki, İP fenomeni zamanı SGS-sı olan xəstələrdə BNP-nin səviyyəsinin öyrənilməsi bu fenomenin kardioprotektiv effektini təmin edən bəzi mexanizmlərin aydınlaşdırılmasında və aşkar edilməsində müəyyən rol oynaya bilər. Son illərdə azot oksidin (NO) aktiv donatorlarından sayılan L-arginin klinik praktikada geniş tətbiq edilir (Oka R.K. et al., 2005; Schulze F. et al., 2009). Lakin biz bu tədqiqatlar içərisində L-arginin preparatının SGS-sı zamanı Nt-pro BNP-in səviyyəsinə göstərdiyi təsirin öyrənilməsinə həsr edilən işlərə rast gəlmədik. Bundan əlavə məlumdur ki, İP fenomeninin baş vermə mexanizmində adenozin, bradikinin, noradrenalin və s. yanaşı NO də potensial trigger rolunu oynayır (Downey J.M. et al., 2007). Odur ki, NO-nun donatoru sayılan L-argininin belə xəstələrdə miokardın İP prosesinə göstərə biləcəyi təsirin öyrənilməsi böyük maraq kəsb edir.

Tədqiqatın məqsədi sol mədəciyin sistolik disfunksiyası olmayan SGS-lı xəstələrdə qanda Nt-pro BNP-in səviyyəsinin xəstəliyin klinik gedişindəki rolunun qiymətləndirilməsi olmuşdur.

Tədqiqatın vəzifələri:

1. SGS-lı xəstələrdə və praktik sağlam şəxslərdə sakit halda və fiziki yükləmə zamanı qanda Nt-pro BNP-in səviyyəsinin müqayisəli şəkildə tədqiq edilməsi.
2. SGS-lı xəstələrdə qanda Nt-pro BNP-in konsentrasiyasının xəstələrin yaşından, stenokardiyanın funksional sinfindən, miokard infarktı keçirməsindən, QT intervalının və P-terminal indeksin göstəricilərindən və ST segmentin depressiyasının dərinliyindən asılı olaraq həm sakit halda, həm də fiziki yükləmə sınaqlarından sonra qiymətləndirilməsi.
3. EKQ-nin Holter monitorlanmasının (HM) nəticələrinə əsaslanaraq mədəcik aritmiyaları və işemiya epizodlarının ağırlıq dərəcəsi ilə Nt-pro BNP-in səviyyəsi arasındakı qarşılıqlı əlaqənin öyrənilməsi.
4. SM-in sistolik disfunksiyası olmayan SGS-lı xəstələrdə sakit halda və fiziki yükləmə sınaqları zamanı SM-in sistolik və diastolik funksiyası ilə qanda Nt-pro BNP-in konsentrasiyası arasında qarşılıqlı əlaqənin təyin edilməsi.
5. SGS-lı xəstələrdə İP fenomeninin mövcudluğundan asılı olaraq qanda Nt-pro BNP-in səviyyəsinin qoşa tredmil-test sınaqları zamanı dinamikada öyrənilməsi.
6. SGS-lı xəstələrdə L-argininin xəstəliyin klinik gedişinə, SM-in funksional vəziyyətinə, İP fenomeninə və qanda Nt-pro BNP-in səviyyəsinə olan təsirin müqayisəli surətdə öyrənilməsi.

Tədqiqatın elmi yeniliyi. İlk dəfə olaraq müəyyən edilmişdir ki, qanda Nt-pro BNP-in səviyyəsi sakitlik halından fərqli olaraq fiziki yükləmə sınaqlarından sonra artaraq SGS-lı xəstələrin yaşı, stenokardiyanın funksional sinfi, QT intervalının uzunluğu, P-terminal indeksin sahəsi və tranzitor işemiyanın dərinliyi ilə müsbət korrelyasiyalı əlaqə təşkil edir.

Sübut olunmuşdur ki, tredmil-test (TT) sınaqlarından sonra Nt-pro BNP-in səviyyəsinin qanda yüksəlməsi SM-in gizli keçən sistolik və diastolik disfunksiyasının olması ilə əlaqədardır.

Müəyyən edilmişdir ki, yüksək qradasiyalı mədəcik aritmiyaları, eləcə də dərin işemiya epizodları zamanı qanda Nt-pro BNP-in səviyyəsinin yüksək olması miokardın disfunksiyasının erkən əlaməti kimi qəbul edilə bilər.

İlk dəfə olaraq müəyyən edilmişdir ki, İP fenomeni olan xəstələrdə fiziki yükləmə zamanı Nt-pro BNP-in qanda artım dərəcəsi bu fenomen olmayan xəstələrə nisbətən xeyli az olur və bu hal İP fenomeni zamanı miokardın endogen mühafizə mexanizminin klinik təzahürü kimi qiymətləndirilməlidir.

İlk dəfə olaraq göstərilmişdir ki, SGS-sı olan xəstələrdə L-argininin tətbiq edilməsi antianginal, antişemik təsiri artıraraq SM-in sistolik və diastolik funksiyasını yaxşılaşdırmaqla yanaşı İP fenomeni olan xəstələrdə bu fenomenin kardioprotektiv təsirini gücləndirir və bütün bu terapevtik effektlər qanda Nt-pro BNP-in səviyyəsinin aşağı düşməsi ilə müşayiət olunur.

Tədqiqatın praktik əhəmiyyəti. Sakit halda sol mədəciyin sistolik disfunksiyası olmayan və Nt-pro BNP-in səviyyəsi qanda normal olan SGS-lı xəstələrdə fiziki yükləmə sınaqlarının tətbiqi ÜÇ-nın gizli mərhələsinin aşkar edilməsində diaqnostik bir test kimi istifadə edilə bilər.

Mürəkkəb mədəcik aritmiyalarının və dərin işemiya epizodlarının qanda Nt-pro BNP-in səviyyəsinin yüksək olması ilə müşayiət olunması öz-özülüyündə klinik praktikada miokardın disfunksiyasının markeri kimi qiymətləndirilə bilər.

Qoşa yükləmə sınaqları zamanı İP fenomeni olan xəstələrdə qanda Nt-pro BNP-in səviyyəsinin dinamikada azalması İP fenomeninin göstərdiyi kardioprotektiv təsirin klinik təzahürü sayıla bilər.

NO-nun donatoru sayılan L-argininin antianginal, antişemik, SM-in funksional vəziyyətini yaxşılaşdırmaq və İP fenomenini artırmaq effektlərinin qanda Nt-pro BNP-in səviyyəsinin aşağı enməsi ilə paralel gətməsi bu preparatın SGS-sı zamanı istifadəsinin məqsəduyğunluğunu əsaslandırılmış olur.

Praktikaya tətbiqi: Tədqiqatın nəticələri C.Abdullayev adına ET Kardiologiya İnstitutunda, Salyan MRX-sının kardiologiya şöbəsində və "MEDSTYLE HOSPİTAL" özəl tibb mərkəzində tətbiq olunmuşdur.

Dissertasiyanın müdafiyyə çıxarılan əsas müddəaları:

1. SM miokardının sistolik disfunksiyası olmayan SGS-lı xəstələrdə Nt-pro BNP-in səviyyəsi xəstələrin yaşı, stenokardiyanın funksional sinfi, QT intervalı, P-terminal indeks və tranzitor işemiyanın dərinliyi ilə yükləmə sınaqlarından sonra artaraq müsbət korrelyasiya təşkil edir.
2. Sakit halda SM-in sistolik disfunksiyası olmayan SGS-lı xəstələrdə Nt-pro BNP-in səviyyəsi həm SM-in hipertrofiyası, onun diastolik disfunksiyası ilə, həm də işemiya epizodlarının dərinliyi və mədəcik aritmiyalarının ağırlığı ilə korrelyativ əlaqə təşkil edir.
3. SGS-sı olan xəstələrdə TT sınaqlarından dərhal sonra qanda Nt-pro BNP-in təyin edilməsi bu xəstələrdə gizli gedən sistolik və diastolik disfunksiyasını erkən aşkar edən ən informativ metod hesab edilir.
4. SGS-sı olan xəstələrdə qoşa yükləmə sınaqları zamanı işemiyaya qarşı toleranlığın artması və miokardın funksional vəziyyətinin yaxşılaşması ilə bərabər qanda Nt-pro BNP-in səviyyəsinin azalması İP fenomeninin mövcudluğunu təsdiqləyən əlavə kriterilərdən biridir.
5. NO-in donatoru sayılan L-arginin SGS-lı xəstələrdə antianginal, anti-şemik təsir göstərməklə miokardın sistolik və diastolik funksiyasını yaxşılaşmasına, İP fenomeninin güclənməsinə səbəb olur və bütün bu müsbət terapevtik təsirlər qanda Nt-pro BNP-in səviyyəsinin aşağı düşməsi ilə müşayiət olunur.

Dissertasiyanın aprobasiyası.

Dissertasiyanın ilkin aprobasiyası C.Abdullayev adına ET Kardiologiya institutunun Elmi Şurasının 28 iyun 2013-cü il tarixli, növbəti aprobasiya isə ATU-nin FD03.012 Dissertasiya Şurasının aprobasiya komissiyasının 17 yanvar 2014-cü il tarixli iclasında olmuşdur.

Dissertasiyanın materialları kardioloqların beynəlxalq Moskva forumunda (Moskva 2012), Rusiya kardioloqlarının milli konqresində (Moskva 2012), 3-cü Dünya ürək çatışmazlığı konqresində, PP22 (İstanbul 2012), AKC-nin I Milli və TDKB-nin 8-ci beynəlxalq konqresində (Bakı 2012), AKC-nin 2-ci Milli konqresində (Bakı 2013) 29-cu Türkiyə Kardioloji Konqresində PP327 (Antaliya 2013) təqdim olunmuşdur.

Dərc edilmiş elmi işlər. Dissertasiyanın mövzüsünə aid 12 iş çap edilmişdir ki, bunların 7-si elmi məqalədir.

Dissertasiyanın həcmi və quruluşu. Dissertasiya işi 138 kompyüter səhifəsindən, o cümlədən, girişdən, 4 fəsildən, nəticələrdən və praktiki tövsiyələrdən ibarətdir. İstifadə olunmuş ədəbiyyat siyahısı 196 mənəbdən, o cümlədən 38 adda MDB dövlətlərinin və 158 adda digər xarici ədəbiyyatlardan ibarətdir. Dissertasiya 19 cədvəl və 14 şəkillə illüstrasiya olunmuşdur.

İŞİN MƏZMUNU

Tədqiqatın material və metodları. Tədqiqata II-III funksional sinifli SGS-lı 62 xəstə (kişi, orta yaş $53,4 \pm 2,6$ il) və 30 praktik sağlam şəxs cəlb edilmişdir. Bütün xəstələrdə klinik müayinə aparılmış (şikayətlərin və anamnezin toplanması, fizikal müayinə), instrumental (standart EKQ, TT, ExoKQ, EKQ-nin HM) laborator (qanda Nt-pro BNP-in səviyyəsinin təyini) və statistik metodlardan istifadə edilmişdir.

Tredmil-test. TT-yükləmə sınağı kompyuterləşmiş «Carello Stress Test Cardioline RHC-500» aparatı vasitəsilə yerinə yetirilmiş və R.Bruse-nin modifikasiya olunmuş protokolundan istifadə edilmişdir. SGS-sı olan xəstələrdə İP fenomeninin aşkar edilməsi məqsədilə bu xəstələrlə qoşa tredmil-test sınağı aparılmışdır.

EKQ-nin Holter monitorlanması. EKQ-nin HM ikikanallı kompyuterlə hesablama sistemi olan Muller and Sebastiany Electronic GMBH (Almaniya) firmasının «VS500» aparatı vasitəsilə yerinə yetirilmiş, aşkarlanan mədəcək aritmiyaları Lown B. və Wolf M. təsnifatı üzrə qiymətləndirilmişdir:

EKQ-də QT intervalının və P-terminal indeksin təyin edilməsinin metodikası. QT_{kor} -un uzunluğu davam müddəti Bazett formulu ilə hesablanmışdır (msan).

P-terminal indeks isə EKQ-nin V_1 aparmasında P dişinin mənfi fazasının dərinliyinin davam müddətinə olan hasili kimi qəbul edilmişdir (mm x san).

Exokardioqrafiya. ExoKQ müayinə 2,5 MHz tezlikli və sektoral ötürücüsü olan VIVID I (ABŞ) aparatı vasitəsilə yerinə yetirilmişdir. SM-in sistolik funksiyası M-rejimdə və ikiölçülü sektoral rejimdə «sahə-uzunluq» metodu ilə (ötürücünün apikal mövqeyi) qiymətləndirilmişdir. SM-in sistolik funksiyasının aşağıdakı göstəriciləri öyrənilmişdir: son diastolik ölçü (SDÖ), son sistolik ölçü (SSÖ), SM-in atım fraksiyası (SMAF), sol qulaqcığın ölçüsü (SQ), SM miokardının kütləsinin indeksi (SMMKİ) və SM divarının nisbi qalınlıq indeksi (DNQİ). Diastolik funksiyanın aşağıdakı göstəriciləri öyrənilmişdir: 1.Erkən diastolik dolmanın sürəti (EDDS) 2.Son diastolik dolmanın sürəti (SDDS); 3.Erkən və son diastolik dolmanı sürətlərinin nisbəti (E/A); 4.SM-in izovolyumik relaksasiyasının müddəti (İVRT); 5.Erkən diastolik dolmanın ləngimə müddəti (DT).

L-arginin tətbiqinin metodikası. Bu məqsədlə Ukrayna istehsalı olan «Tivortin» preparatından istifadə edilmişdir. Preparat SGS-sı olan xəstələrdə 5 gün müddətində 4,2%-100ml vena daxilinə yeridilmiş, 6-cı gündən başlayaraq L-arginin 1 ölçü qaşığı (1 ölçü qaşığında 1,0 L-arginin vardır) sutkada 6 dəfə

olmaqla 8 həftə müddətində peroral təyin edilmişdir. L-argininin İP fenomeninə göstərdiyi təsiri tədqiq etmək məqsədilə bu preparat 5 gün müddətində 4,2% 100 ml olmaqla vena daxilinə yeridilmişdir.

Qanda Nt-pro BNP-in təyin edilməsi. Nt-pro BNP-in qanda olan konsentrasiyası konkurent immunoheviluminissens təhlili üsulu ilə təyin edilmişdir. Bu məqsədlə müayinə edilən pasientlərin dirsək venasından götürülmüş qan vakumlu sınaq şüşələrinə yerləşdirilərək 15 dəqiqə müddətində dəqiqədə 4000 dövrə olmaqla sentrifüqadan keçirilmişdir. Alınmış qan zərdabı -70° t-də soyuducuda dondurulmuşdur. Zərdabda olan Nt-pro BNP-nin miqdarının təyini isə İmmulite-2000 (ABŞ) avtomatik analizatorunda yerinə yetirilmişdir. Bu məqsədlə «Siemens» (Almaniya) firmasının immuneluminesens dəstlərindən istifadə edilmişdir. Alınan nəticələrin ölçü vahidi pq/ml olmuşdur. Nt-pro BNP-in normalgöstəricisinin yuxarı həddi 125 pq/ml təşkil etmişdir.

Nəticələrin statistik təhlili MS EXCEL XP və S-PLUS 2000 proqramları vasitəsilə aparılmışdır. Kəmiyyət göstəriciləri Vilkoksonun (Manna-Uitni) qeyri-parametrik, keyfiyyət göstəriciləri isə Pirson, Stüdent və Fişer kriteriləri vasitəsilə, göstəricilər arasındakı qarşılıqlı əlaqə isə korrelyasion təhlil vasitəsilə təyin edilmişdir. Alman nəticə fərqləri $p<0,05$ olduqda statistik dürüst hesab edilmişdir.

TƏDQIQATIN NƏTİCƏLƏRİ VƏ ONLARIN MÜZAKİRƏSİ

Qarşıya qoyulan məsələləri həll etmək üçün 62 nəfər II-III funksional sinifli SGS-sı olan xəstə və 30 praktik sağlam şəxs müayinə edilmişdir.

Sakitlik halında SGS-lı xəstələrdə Nt-pro BNP-in səviyyəsi 33,5 və 275,5 pq/ml arasında olub orta hesabla $114,5\pm 27$ pq/ml təşkil etmişdir. Bu göstərici nəzarət qrupu olan praktik sağlam şəxslərdə təyin edilən Nt-pro BNP-in səviyyəsinin göstəricisindən dürüst çox olmuşdur ($42,3\pm 15$ pq/ml; $p<0,01$).

Sakitlik halında SGS-lı xəstələrdə Nt-pro BNP-in səviyyəsinin xəstələrin yaşından, stenokardiyanın funksional sinfindən, QT intervalının uzunluğundan və P-terminal indeksin sahəsindən asılı olaraq aparılan təhlili göstərdi ki, bu göstəricilər artdıqca qanda Nt-pro BNP-in səviyyəsi artır, lakin fərq dürüstlük səviyyəsinə gəlib çatmır ($p>0,05$).

Miokard infarktı keçirən xəstələrdə Nt-pro BNP-in səviyyəsi miokard infarktı keçirməyənlərlə müqayisədə 99,6% çox olmuşdur ($158,7\pm 15$ və $79,5\pm 16$ pq/ml; $p<0,01$). Biz bu fərqli nəticənin miokard infarktı keçirmiş 18 xəstənin hamısında relaksativ tip diastolik disfunksiyasının olması ilə əlaqələndiririk. Bu isə öz növbəsində Motvani J.G. və h.m. nəticələri ilə uyğunluq təşkil edir.

TT sınağından sonra isə NT-proBNP-nin səviyyəsinin orta göstəricisi 232,7±37 pç/ml təşkil etmiş və nəzarət qrupundakı göstəricidən (46,4±17 pç/ml; p<0,001) xeyli yüksək olmuşdur.

Cədvəl 1.

Nt-pro BNP-in səviyyəsinin tredmil-test sınağından sonrakı dinamikası

| Göstəricilər | Yaş | | Funksional sinif | | İnterval QT _{kor} | | P-terminal indeks | |
|--------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| | <55 yaş | >55 yaş | II FS | III FS | <440 msan | >440 msan | <0,03 mm/san | >0,03 mm/san |
| Nt-pro BNP | 182,5 ±29 pç/ml | 273,5 ±28 pç/ml | 194,3 ±20 pç/ml | 281,5 ±29 pç/ml | 212,4 ±18 pç/ml | 270,5 ±29 pç/ml | 192,1 ±25 pç/ml | 271,3 ±30 pç/ml |
| p | p<0,05 | | p<0,05 | | p<0,05 | | p<0,05 | |
| r | r=0,77 | | r=0,36 | | r=0,53 | | r=0,51 | |

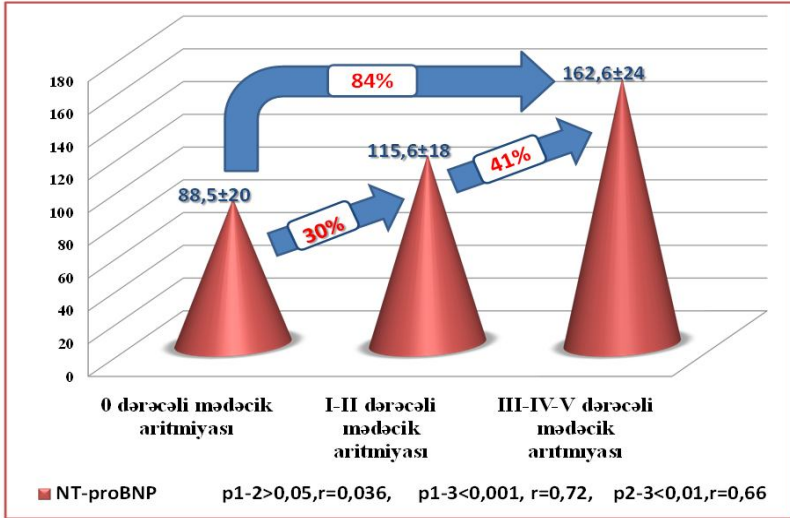
Cədvəl 1-dən göründüyü kimi sakitlik halından fərqli olaraq fiziki yükləmə sınaqları SGS-lı xəstələrdə NT-pro BNP-nin səviyyəsinin statistik dü-rüst olaraq artmasına və bu artım xəstələrin yaşının, stenokardiyanın FS-nin, QT intervalının uzunluğunun və P-terminal indeks sahəsinin çoxalması ilə mü-şayiət olunaraq daha yüksək müsbət korrelasiyalı əlaqə təşkil edir (cədvəl 1).

Bəzi müəlliflərin fikrincə qanda Nt-pro BNP-nin səviyyəsinin artmasını təmin edən stimullardan biri də miokardın işemiyasıdır [Yeo K.T. et al., 2005]. Bu ehtimalı öyrənmək məqsədilə biz yükləmə sınaqları zamanı EKQ-də meydana çıxan işemiya epizodlarının dərinliyi ilə bu peptidin qandakı konsentrasiyasını təyin edərkən müəyyən etdik ki, tranzitor işemiya epizodlarının yəni, ST segmentin depressiyasının dərinliyi 2 mm dən çox olan xəstələrdə NT-pro BNP-nin səviyyəsi 285,4±28 pç/ml olub, ST segmentin depressiyası 2mm-ə qədər olan xəstələrlə müqayisədə 58% çox olmuşdur (180,5 ±30 pç/ml, r=0,64, p<0,01,). Alınmış nəticə onu söyləməyə əsas verir ki BNP-in sekresiyasının artması yalnız miokardın fiziki stressi ilə yox, eyni zamanda işemik prosesin dərinliyi də əlaqədar ola bilər.

Biz mədəcik aritmiyalarının ağırlıq dərəcəsi ilə Nt-pro BNP konsen-trasiyası arasındakı qarşılıqlı əlaqəni öyrənmək məqsədilə 34 nəfər SGS-lı xəstədə EKQ-nin HM-na əsaslanaraq mədəcik aritmiyasının ağırlıq dərəcəsiindən asılı olaraq xəstələri 3 qrupa böldük (şəx 1).

Müəyyən edildi ki, mədəcik aritmiyası olmayan 1-ci qrup xəstə-lərdə Nt-pro BNP-nin səviyyəsi orta hesabla 88,5±20 pç/ml, aşağı qradasiyalı mədəcik aritmiyası olan 2-ci qrup xəstələrdə– 115,6±18 pç/ml

və nəhayət yüksək qradasiyalı mədəcik aritmiyası olan 3-cü qrup xəstələrdə isə bu peptidin səviyyəsi $162,6 \pm 24$ pq/ml olmuşdur.



Şək. 1. EKQ-nin HM-sı zamanı mədəcik aritmiyalarının dərəcəsi ilə NT-pro BNP-in səviyyəsi arasındakı əlaqə

Digər sözlə mədəcik aritmiyalarının ağırlıq dərəcəsi yüksək olan xəstələrdə Nt-pro BNP-nin səviyyəsi ən yüksək həddə olmuş və 1-ci qrupdakı səviyyədən 84% ($r=0,76$; $p < 0,001$), 2-ci qrupdakı səviyyəsindən isə 41% çox olmuşdur ($r=0,72$, $p < 0,001$).

Bununla yanaşı biz EKQ-nin HM-sı zamanı da bu 3 qrup xəstələrdə ST seqmentinin göstəriciləri ilə (sutka ərzində işemiya epizodlarının sayı, davam müddəti və ST seqmentinin depressiyasının cəminin orta göstəricisi) Nt-pro BNP-nin dinamikası arasındakı qarşılıqlı əlaqənin də təhlilini apardıq. Nəticələr göstərdi ki, Nt-pro BNP-in konsentrasiyasının artması eyni zamanda işemik epizodların ağırlıq dərəcəsinin artması ilə də düz mütənəsbdir. Müəyyən edildi ki, Nt-pro BNP-in səviyyəsinin ən çox olduğu 3-cü qrup xəstələrdə ($162,6 \pm 24$ pq/ml) işemiya epizodlarının ümumi sayı Nt-pro BNP-in konsentrasiyasının ən az olduğu 1-ci qrupun xəstələrindən 34% ($r=0,58$, $p < 0,01$.) və 2-ci qrup xəstələrindən isə 20,4% ($r=0,49$, $p < 0,01$) çox olmuşdur. Bu qanunauyğunluğun ST seqmentinin sutkalıq davam müddəti və ST seqmentinin depressiyasının cəminin orta göstəriciləri üçün də qorunub saxlanmış və fərq statistik dürüst olmuşdur .

Biz eyni zamanda SGS-lı xəstələrdə qanda Nt-pro BNP-in səviyyəsi ilə SM miokard divarının qalınlıq göstəriciləri arasındakı əlaqəni öyrənmək

məqsədilə sakitlik halında Nt-pro BNP-in səviyyəsindən asılı olaraq xəstələri 2 qrupa böldük və hər qrup xəstədə exokardioqrafik olaraq SM-in həm sistolik, həm də diastolik funksiyalarının göstəricilərini müqayisəli şəkildə öyrəndik.

Alınmış nəticələrin təhlili göstərdi ki, 1-ci qrup xəstələrdə (n=36; NT-pro BNP<125 pç/ml), 2-ci qrupla (n=26; NT-proBNP>125pç/ml) müqayisədə SDÖ 1,9% az, SSÖ 1,3% az, SMAF 2,9% çox və SQ ölçüsü 3,7 % az olmasına baxmayaraq bütün hallarda fərq statistik dürüst olmamışdır (p>0,05). Lakin SM divarının qalınlıq göstəricilərinin təhlili zamanı isə tamamilə əks nəticələr alınmışdır. Belə ki, 1-ci qrup xəstələrdə 2-ci qrupla müqayisədə MAÇQ₁ 13,9% (0,99±0,02 və 1,15±0,02 sm), SMADQ₂ 13% (1,00±0,03 və 1,15±0,03 sm), SMDNQİ₃ 12,5% (0,42% ±0,02 və 0,48±0,04) və SMMKİ₄ 5,7% (115,3 ± 14,5 və 122,4±20,4 qç/m²) az olmuş və bütün hallarda fərq statistik dürüst olmuşdur (r₁=0,66, r₂=0,58, r₃=0,70, r₄=0,72, p<0,01).

Bu isə onu deməyə əsas verir ki, SGS-sı olan və SM-in sistolik disfunksiyası olmayan xəstələrdə SM-in yalnız hipertrofiyası ilə qanda Nt-pro BNP-in səviyyəsi arasında müsbət korrelyasiya mövcuddur.

Exokardioqrafik olaraq diastolik funksiyanın göstəricilərinin öyrənilməsi göstərdi ki, sakitlik hallarında 1-ci qrup xəstələrdə 2-ci qrup xəstələrlə müqayisədə E göstəricisi 11,7% çox (67,5±2,3 və 60,4±2,5 sm/san), A göstəricisi 11,3% az (55,4±1,8 və 62,8±1,9 sm/san) və bu göstəricilərin nisbəti (E/A) 24,4% çox (1,22±0,03 və 0,98±0,03) olmuşdur. Bütün hallarda fərq statistik dürüst olmuşdur. Bu qanunauyğunluq eyni zamanda həm İVRT (78,8±4,4 və 98,4±0,3 msan; p<0,01) və həm də DT (188,5±8,5 və 220,6±9 msan; p<0,01) göstəriciləri üçün də qorunub saxlanmışdır. Aldığımız bu nəticələr onu deməyə əsas verir ki, sistolik disfunksiyası olmayan SGS-lı xəstələrdə SM-in diastolik funksiyasının relaksativ tipdə pozulması halları daha erkən baş verir və bu özünü Nt-pro BNP-in səviyyəsinin 125 pç/ml-dən çox olan xəstələrdə daha qabarıq göstərir. Bu nəticə bəzi müəlliflərin fikirləri ilə üst-üstə düşür [Александрова Е.Б., Сидоренко Б.А., 2012; Yamaguchi H. et al., 2004].

SGS-lı xəstələrdə fiziki yükləmə sınaqları tətbiq etməklə qanda Nt-pro BNP-in səviyyəsinin və exokardioqrafik olaraq SM-in sistolik və diastolik funksiya göstəricilərinin dinamikasının nəticələri cədvəl 2-də öz əksini tapmışdır. Nəticələrin təhlili göstərdi ki, TT sınaqlarından sonra 1-ci qrup xəstələrdə SDÖ 3,8% , SSÖ isə 7,9% artmış və SM AF isə 12,2% azalmışdır. Bütün hallarda fərq statistik dürüst olmuşdur. Bu qrupdan olan xəstələrdə TT sınaqlarından sonra diastolik funksiyayı göstərən parametrlər isə belə dəyişmişdir: E göstəricisi 2,3% azalmış, A göstəricisi 8,5% artmış və bu parametrlərin nisbəti (E/A) 9,8 % azalmışdır.

TT sınaqlarından sonra sol mədəciyin sistolik və diastolik funksiyaları ilə Nt-pro BNP-in səviyyəsinin göstəriciləri

| ExoKQ göstəricilər | 1-ci qrup n=35; NT-pro BNP<125pq/ml | | 2-ci qrup n=18; NT-pro BNP>125pq/ml | | Dürüstlük | | |
|------------------------|---|-----------------------------------|---|-----------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| | Sakitlik (p ₁) | Tredmil test (p ₂) | Sakitlik (p ₃) | Tredmil test (p ₄) | p ₁₋₂ | p ₃₋₄ | p ₂₋₄ |
| SDÖ, sm | 4,70 ±0,21 | 4,89 ±0,23 | 4,82 ±0,26 | 5,21 ±0,22 | <0,01 | <0,001 | <0,001 |
| SSÖ, sm | 3,15 ±0,17 | 3,40 ±0,15 | 3,24 ±0,28 | 3,71 ±0,11 | <0,01 | <0,01 | <0,01 |
| SMAF, % | 63,5 ±3,5 | 55,7 ±3,8 | 62,4 ±3,5 | 50,2 ±2,7 | <0,01 | <0,001 | <0,01 |
| E, sm/san | 68,1 ±2,4 | 66,5 ±2,5 | 61,5 ±2,6 | 58,5 ±2,5 | <0,05 | <0,001 | <0,001 |
| A, sm/san | 55,2 ±1,5 | 59,8 ±1,8 | 63,2 ±1,9 | 72,4 ±3,0 | <0,01 | <0,001 | <0,001 |
| E/A | 1,23 ±0,02 | 1,11 ±0,03 | 0,97 ±0,02 | 0,80 ±0,02 | <0,00 1 | <0,001 | <0,001 |
| Nt- proBNP pq/ml | 114,5 ±26 | 230,4 ±30 | 148,5 ±25 | 294,5 ±28 | <0,01 | <0,01 | <0,05 |

Beləliklə, 1-ci qrup xəstələrdə fiziki yükləmə sınaqlarından dərhal sonra SM-in həm sistolik, həm də diastolik funksiyasının parametrləri statistik dürüst dəyişikliyə məruz qalsalar da bu dəyişikliklər orta hesabla normal hədd çərçivəsindən kənara çıxmamışdır. Bu qrup xəstələrdə qanda Nt-pro BNP-in səviyyəsi sakit halda 114,5±26 pq/ml olub TT sınağından sonra orta hesabla 230,4±30 pq/ml -ə çatmışdır (p<0,01). 2-ci qrup xəstələrdə isə TT sınaqlarından sonra SM-in sistolik və diastolik funksiyasının göstəricilərinin dinamikası 1-ci qrupla müqayisədə daha nəzərəçarpan olmuşdur. Belə ki, SDÖ 8,1%, SSÖ 14,5% artmış və SMAF isə 19,3% azalmışdır. Bu qrupda SM-in diastolik funksiyasının göstəriciləri isə tredmil-test sınaqlarından sonra daha çox azalmışdır. Belə ki, erkən dolmanın sürəti (E) sakitlik halla müqayisədə 4,8% azalmış, son diastolik dolmanın sürəti isə (A) 14,5% artaraq bu göstəricilərin nisbətinin (E/A) 17,5% azalmasına səbəb olmuşdur.

Bununla bərabər 2-ci qrup xəstələrdə (Nt-pro BNP>125 pq/ml) TT sınaqlarından sonra Nt-pro BNP-in səviyyəsi 148,5 pq/ml-dən 294,5 pq/ml-ə çatmışdır (r=0,72, p<0,01).

Burada ən maraqlı məqam hər iki qrup içərisində TT sınaqlarından sonra SM-in funksional vəziyyətinin parametrlərinin fərdi cəhətdən təhlili və bu göstəricilərin qanda Nt-pro BNP-in səviyyəsi ilə qarşılıqlı əlaqədə öyrənilməsi olmuşdur. Aparılan hesablamalar göstərdi ki, yükləmə sınaqlarından sonra 1-ci qrup 34 xəstənin 10-unda (29,4% və 2-ci qrup 18 xəstənin 6-sında (33,3%) SMAF 54%-lə 38% arasında olmuş və orta hesabla $45,7 \pm 4,0\%$ təşkil etmişdir. Başqa sözlə desək SGS-lı və sistolik disfunksiyası olmayan xəstələrdə fiziki yükləmə sınaqlarından sonra 52 nəfərdən 16-sında (30,8%) SM-in sistolik disfunksiyası əlamətləri meydana çıxmışdır. Bu isə öz növbəsində bu xəstələrdə Nt-pro BNP-in səviyyəsinin TT sınaqlarından sonra orta hesabla $241,5 \pm 22$ pq/ml-ə çatması ilə müşayiət olunmuşdur. Bununla yanaşı 1-ci qrup xəstələrin 6-sında (17,6%) və 2-ci qrup xəstələrin daha 4 nəfərində, (cəmi 14 nəfərdə) (77,8%), yəni 52 nəfərdən 20-də (38,5%) TT sınaqlarından sonra SM-in relaksativ tipli diastolik disfunksiyası əlamətləri aşkar edilmişdir. Bu xəstələrdə TT sınaqlarından sonra Nt-pro BNP-in səviyyəsi orta hesabla $280,6 \pm 20$ pq/ml təşkil etmişdir.

Biz eyni zamanda İP fenomeni olan xəstələrdə Nt-pro BNP-in səviyyəsini həm sakitlik, həm də işemiya-reperfuziya zamanı, yəni endogen adaptasiya effektinin baş verdiyi dövrdə də öyrənmişik.

Bu məqsədlə ilk növbədə SGS-lı xəstələrdə İP fenomeninin verifikasiyası üçün qoşa tredmil-test sınaqlarından istifadə edilmişdir. [Сидоренко Г.Н., Гурин А.В., 1997; Гусейнова Р.Р., 2010].

Nəticədə məlum olmuşdur ki, İP fenomeni olan 1-ci qrup (23 xəstə) və İP fenomeni olmayan 2-ci qrup (19 xəstə) xəstələrdə Nt-pro BNP-in səviyyəsi sakitlik halında (qoşa TT-dən əvvəl) təqribən eyni dərəcədə olmuşdur və müvafiq olaraq $96,5 \pm 22$ və $116,4 \pm 25$ pq/ml təşkil etmişdir ($p > 0,05$) Qoşa yükləmə sınağının birinci testindən sonra hər iki qrupda Nt-pro BNP-in səviyyəsi statistik dürüst artaraq müvafiq olaraq $170,5 \pm 20$ və $188,2 \pm 27$ pq/ml təşkil etmişdir. 2-ci qrupda artım 11% çox olmasına baxmayaraq fərq statistik dürüst olmamışdır ($p > 0,05$).

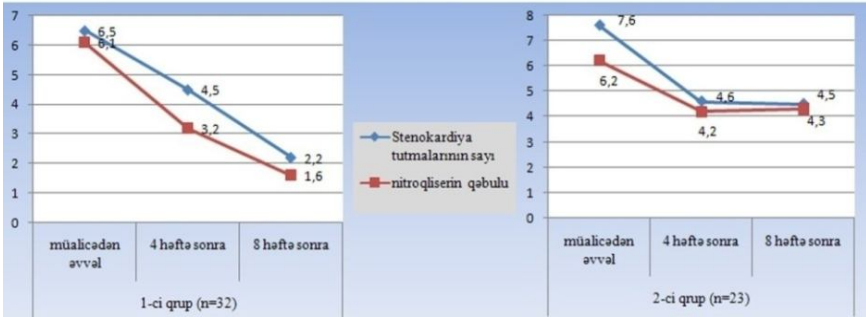
Ən maraqlı nəticələr qoşa TT-in ikinci yükləmə sınağı zamanı aşkar edilmişdir. 1-ci qrup xəstələrdə ikinci TT-in zirvəsində Nt-pro BNP-in səviyyəsi birinci TT-dən sonrakı göstəricilərlə müqayisədə 9% artmış və $170,5 \pm 20$ pq/ml-dən $185,5 \pm 24$ pq/ml-ə çatmışdır ($p < 0,05$). Lakin 2-ci qrup xəstələrində isə (İP fenomeni olmayan) Nt-pro BNP-in səviyyəsinin artımı daha çox, yəni 41% olmuşdur ($188,2 \pm 27$ və $266,4 \pm 27$ pq/ml, $p < 0,01$). Bundan əlavə ikinci yükləmə sınağından sonra qruplar arasındakı fərq də statistik dürüst olmuşdur ($185,5 \pm 24$ və 266 ± 27 pq/ml, $p < 0,01$).

Aldığımız nəticələrə əsaslanaraq belə hesab etmək olar ki, İP fenomeni olan xəstələrdə birinci TT sınağından sonra miokardın işə düşən endogen

mühafizə mexanizmləri ikinci yükləmə sınağından sonra özünü biruzə verərək işemiyadan sonra miokardın baş verə biləcək disfunksiyasının qarşısını alır və bu kardioprotektiv effekt özünü qanda Nt-pro BNP-in artımının çox cüzi olması ilə reallaşdırır. Lakin İP fenomeni olmayan xəstələrdə miokardın belə daxili mühafizə mexanizmlərinin zəif olması ikinci TT sınağı zamanı əmələ gələn işemiyaya qarşı toleranlığın azalmasına və nəticədə miokardın disfunksiyasının baş verdiyini göstərən və onun markeri olan Nt-pro BNP-in səviyyəsinin daha çox artmasına səbəb olur.

Hal-hazırda ÜİX olan xəstələrdə L-argininin antianginal effektini təsdiqləyən azsaylı mənbələr mövcuddur [Слободський В.А., 2009; Blum A. və h.m. 1999]. Bunu nəzərə alaraq biz SGS-sı olan xəstələrdə L-argininin antianginal və antişemik effektini, onun SM və İP fenomeninə göstərdiyi təsiri öyrənməklə bərabər paralel olaraq qanda Nt-pro BNP-in səviyyəsinin dinamikasını da tədqiq etdik.

L-argininin antianginal effektivliyinin öyrənmək məqsədilə 55 nəfər SGS-lı xəstə müayinə edilmişdir. Bütün xəstələr ənənəvi antianginal preparatlar qəbul edirdilər. Xəstəliyin klinik gedişinin tam sabit dövründə pasientlər 2 qrupa bölünmüşlər: 1-ci qrupun xəstələrinə (n=32) ənənəvi terapiyaya əlavə olaraq L-arginin təyin edilmişdir. Nəzarət qrupu (n=23) isə yalnız ənənəvi antianginal terapiya almışdır.



Şək. 2. SGS-sı olan xəstələrdə L-arginin qəbulundan sonra stenokardiya tutmalarının və nitroqliserin qəbulunun dinamikası

L-argininlə müalicədən 8 həftə sonra təkrar aparılan TT sınaqlarının nəticələri göstərdi ki, 1-ci qrup xəstələrində işemiyaya qarşı olan bütün toleranlıq göstəriciləri 1-ci TT-lə müqayisədə statistik dürüst olaraq çox olmuşdur. Əsas qrupun xəstələrindən fərqli olaraq L-arginin qəbul etməyən nəzarət qrupunda isə 8 həftədən sonra fiziki yükləməyə qarşı olan bütün toleranlıq göstəriciləri demək olar ki, dəyişməz olaraq qalmışdır.

Hər iki qrup xəstələrdə həftə ərzində baş verən stenokardiya tutmalarının və qəbul edilən nitroqliserin miqdarının hesablanması da aparılmışdır. Alınmış nəticələr göstərdi ki, L-arginin qəbulundan 4 həftə keçdikdən sonra 1-ci qrupda stenokardiya tutmalarının sayı 29,2% ($p<0,01$), 8 həftə keçdikdən sonra isə 66,1% azalmışdır ($p<0,01$). Bununla bərabər L-arginin qəbulu bu qrup xəstələrdə 4 həftədən sonra sublingval qəbul edilən nitroqliserinin sayı həftə ərzində 47,5% ($p<0,01$) və 8 həftə aparılan müalicədən sonra isə 70,3% azalmışdır ($p<0,001$). Lakin L-arginin qəbul etməyən və yalnız ümumi qəbul edilmiş antianginal preparatlar qəbul edən 2-ci qrup xəstələrdə isə həftə ərzində həm stenokardiya tutmalarının sayı, həm də istifadə edilən nitroqliserin miqdarı müalicənin 4-cü həftəsindən sonra praktik olaraq dəyişməz qalmışdır ($p>0,05$) (şək. 2).

L-argininin antiişemik effektini qiymətləndirmək məqsədilə EKG-nin HM-sı da aparılmışdır. Müalicədən 8 həftə sonra 1-ci qrupun xəstələrində ümumi işemiya epizodlarının sayı L-arginin qəbulundan əvvəlki dövrlə müqayisədə 32,7% (ağrılı epizod 28%, ağrısız epizod 20%), ST seqmentinin depressiyasının orta göstəricisi 44%, işemiya epizodunun davam etmə müddəti isə 43,4% azalmışdır ($p<0,01$). Bu tendensiya həm ağrılı, həm də ağrısız epizodlar üçün də xarakterik olmuşdur. L-arginin qəbul etməyən (2-ci qrup) xəstələrdə isə müalicə müddəti ərzində işemiya epizodlarının bütün göstəriciləri praktik olaraq dəyişməmiş və sabit olaraq qalmışdır. Bu tədqiqatın əlamətdar cəhətlərindən biri də odur ki, L-arginin həm ağrılı, həm də ağrısız epizodlar üçün eyni dərəcədə effektiv olmuşdur.

Biz eyni zamanda SM-in sistolik və diastolik funksiyasının göstəricilərini və qanda Nt-pro BNP-in səviyyəsini həm 1-ci TT sınağından sonra, həm də L-argininlə müalicədən sonra 2-ci TT sınağından sonra da öyrəndik. Müəyyən edildi ki, L-argininlə müalicə bitdikdən və 2-ci TT sınaqlarından sonra SDÖ 23,3% ($p<0,01$), SSÖ 15,6% azalmış ($p<0,01$) və SMAF-sı isə 1-ci TT-in nəticəsi ilə müqayisədə 27,4% ($p<0,001$) artmışdır. SM-in diastolik funksiyasında olan dəyişikliklər də bu qanunauyğunluğu qoruyub saxlamışdır. Belə ki, L-argininlə müalicədən sonra E göstəricisi 13% artmış ($58,5\pm 2,2$ sm/san-dən $66,1\pm 2,5$ sm/san-ə qədər, $p<0,001$), A göstəricisi isə 9,3% azalaraq ($75,5\pm 3,0$ sm/san-dən $68,5\pm 3,2$ sm/san-ə qədər, $p<0,001$) nəticədə erkən və son diastolik dolmanın sürətlərinin nisbətini (E/A) 24,4% ($0,78\pm 0,02$ -dən $0,97\pm 0,02$ -ə qədər, $p<0,001$) yüksəlməsinə səbəb olmuşdur. L-argininin SM miokardının funksional vəziyyətinə göstərdiyi bu müsbət terapevtik effekt qanda Nt-pro BNP-in səviyyəsinin statistik dürrüst olaraq azalmasına səbəb olmuşdur ($262,8\pm 28$ -dən $188,5\pm 25$ pq/m-ə qədər, $p<0,001$).

L-argininin İP fenomeninə təsirini öyrənmək məqsədilə 23 SGS-sı olan xəstə müayinə edilmiş və 2 qoşa TT sınağı aparılmışdır. Nəticələr göstərmişdir ki, həm birinci və həm də ikinci yükləmə sınaqlarından sonra xəstələrdə fiziki tolerantlıq göstəriciləri statistik dürüst olaraq artmışdır ($p < 0,001$).

Lakin L-argininlə 5 günlük parentral aparılan müalicədən sonra 4-cü TT-lə 2-ci TT-in nəticələrinin müqayisəli şəkildə təhlili göstərdi ki, yükləmənin davam müddəti 44% ($p < 0,001$), ürək vurğularının maksimal sayı 1 dəq-də 12% ($p < 0,05$). ST seqmentinin depressiyasına qədərki müddət 39% ($p < 0,01$) ikili hasilin 9% ($p < 0,01$) və metabolik vahidin miqdarının 14% ($p < 0,01$) əlavə olaraq artdığı müşahidə edilmişdir. Bununla bərabər, ST seqmentinin maksimal depressiyasının 27% ($p < 0,05$) və ST seqmentinin depressiyasının bərpa dövrünün 28% ($p < 0,01$) azalması müşahidə edilmişdir.

Nt-pro BNP-in səviyyəsinin dinamikada öyrənilməsi isə göstərdi ki, L-argininlə müalicədən əvvəl birinci qoşa TT-in hər iki sınağında bu peptidin qanda səviyyəsi yüksəlməyə meyilli olmuş ($170,5 \pm 20$ və $185,5 \pm 24$ pq/ml, $p > 0,05$), fərq dürüst olmamışdır. Lakin L-argininlə müalicədən sonra 1-ci TT-lə 3-cü TT-dən sonra alınmış nəticələr göstərdi ki, bu hormonun səviyyəsi 22% az olmuşdur ($170,5 \pm 20$ və $134,5 \pm 18$ pq/ml, $p < 0,05$). Bu isə öz növbəsində L-argininin antianginal təsirinin nəticəsi kimi qiymətləndirilmişdir. Lakin burada ən maraqlı cəhət 4-cü TT-dən sonra qanda Nt-pro BNP-in daha çox, yəni 40,5% azalması olmuşdur ($185,5 \pm 24$ və $110,8 \pm 19$ pq/ml, $p < 0,01$).

Beləliklə, alınan nəticələrdən belə qənaətə gəlmək olar ki, SGS-sı və İP fenomeni olan xəstələrdə L-arginin qəbulu nəinki antianginal effekti artırır, o eyni zamanda İP fenomenini gücləndirərək yükləmə sınaqlarından sonra aşkar edilən SM miokardının disfunksiyasının artmasının qarşısını alaraq İP fenomeninin kardioprotektiv və adaptogen rolunu bir daha reallaşdırmış olur. Bu müddəə isə qanda Nt-pro BNP-nin səviyyəsinin azalması ilə öz təsdiqini tapmış olur. Aldığımız nəticələr bir sıra müəlliflərin [Kloner R. et al., 2001; Downey J.M. et al. 2007] NO-nun İP fenomeninin əsas triggerlərindən biri olması fikrini bir daha təsdiqləyir.

NƏTİCƏLƏR

1. SGS-lı xəstələrdə Nt-pro BNP-in səviyyəsi praktik sağlam şəxslərlə müqayisədə həm sakitlik halında (114 ± 27 və $42,3 \pm 15$ pq/ml), həm də fiziki yükləmə sınaqlarından sonra ($232,7 \pm 37$ və $46,4 \pm 17$ pq/ml) statistik dürüst olaraq yüksək olmuşdur ($p < 0,01$)
2. SGS-sı zamanı (keçirilmiş miokard infarktı istisna olmaqla) Nt-pro BNP-in konsentrasiyasının xəstələrin yaşından, funksional sinfindən, QT intervalının uzunluğundan, P-terminal indeksin sahəsindən və ST

səqmentinin depressiyasının dərinliyindən asılı olaraq klinik əhəmiyyətli yüksəlməsi yalnız fiziki yükləmə sınaqlarından sonra baş verir.

3. EKQ-nin HM-sı zamanı yüksək qradasiyalı mədəcik aritmiyaları və ağır dərəcəli işemiya ($ST > 2\text{mm}$) epizodları olan xəstələrdə qanda Nt-pro BNP-in səviyyəsi mədəcik aritmiyaları olmayan və yüngül dərəcəli işemiya ($ST < 2\text{mm}$) epizodları olan xəstələrlə müqayisədə 84% çox olmuşdur ($162,6 \pm 24$ və $88,5 \pm 20$ pq/ml ; $p < 0,001$)
4. Exokardioqrafik olaraq SM-in disfunksiyası olmayan SGS-lı xəstələrdə sakit halda qanda Nt-pro BNP-in səviyyəsi ilə SM-in hipertrofiyası ($r = 0,77$ $p < 0,01$) və diastolik disfunksiyası arasında ($r = -0,67$, $p < 0,01$) korrelyativ əlaqə mövcuddur. TT sınaqlarından sonra bu xəstələrin 30,8%-ində SM-in sistolik disfunksiyası və 38,5%-ində SM-in diastolik disfunksiyası baş verir ki, bu da paralel olaraq qanda Nt-pro BNP-in səviyyəsinin müvafiq olaraq $241,5 \pm 22$ və 280 ± 20 pq/ml-ə qədər yüksəlməsi ilə müşayiət edilir.
5. İP fenomeni olan xəstələrdə fiziki yükləmə sınaqlarından sonra qanda Nt-pro BNP-in səviyyəsi bu fenomen olmayan xəstələrlə müqayisədə statistik dürüst olaraq az olmuşdur (müvafiq olaraq $185,5 \pm 24$ və $276,4 \pm 27$ pq/ml, $p < 0,01$)
6. L-arginin SGS-lı xəstələrdə bazis müalicənin antianginal və anti-ışemik təsirini artıraraq SM-in sistolik və diastolik funksiyasını yaxşılaşdırır və İP fenomeninin kardioprotektiv təsirini gücləndirir. Bütün bu müsbət terapevtik effektlər qanda Nt-pro BNP-in səviyyəsinin dinamikada statistik dürüst olaraq aşağı düşməsinə səbəb olur.

PRAKTİK TÖVSIYƏLƏR

1. SM-in sistolik disfunksiyası olmayan və qanda NT-proBNP-nin səviyyəsi normal olan SGS-lı xəstələrdə ürək çatışmazlığının erkən diaqnostikası məqsədilə SM-in sistolik funksiyasının parametrləri və Nt-pro BNP-in səviyyəsi fiziki yükləmə sınaqlarından sonra təyin edilməlidir.
2. SGS-lı xəstələrdə EKQ-nin HM-sı zamanı yüksək qradasiyalı mədəcik aritmiyaları və ağır işemiya epizodları aşkar edilən xəstələrdə gizli gedən ÜÇ-nin istisnası üçün qanda Nt-pro BNP-in səviyyəsinin təyini məqsədə uyğun sayılır.
3. İP fenomeninin mövcudluğunun təsdiqi məqsədilə qoşa yükləmə sınaqları ilə yanaşı qanda Nt-pro BNP-in də səviyyəsinin dinamikada öyrənilməsi vacib testlərdən biri sayılmalıdır.

4. NO-nun donatoru L-arginin SGS-lı xəstələrdə bazis müalicənin antianginal və antişemik təsirini, SM-in sistolik və diastolik funksiyasını, eyni zamanda İP fenomeninin karioprotektiv effektini artırması əsas verir ki, bu preparatın klinik praktikada geniş istifadəsi tövsiyyə olunsun.

DİSSERTASIYANIN MÖVZUSU ÜZRƏ ÇAP OLUNMUŞ ELMİ İŞLƏRİN SİYAHISI

1. Beyin natriumuretik peptid və ürəyin işemik xəstəliyi (Ədəbiyyat icmalı) //“Sağlamlıq” jurnalı 2011№3 s.14-19. həmmüə.: Abdullayev R.F.
2. Мозговой натрийуретический пептид при стабильной стенокардии напряжения // Azərbaycan təbabətinin müasir nəaliyyətləri Jurnalı №1, 2012 c. 85-89 соавт.: Абдуллаев Р.Ф.
3. Уровень мозгового натрийуретического пептида у больных с феноменом ишемического прекондиционирования при проведении парных нагрузочных тестов// Azərbaycan Tibb Jurnalı №2, 2012 s.20-23 соавт.: Абдуллаев Р.Ф., Гусейнова Р.Р., Гарамамедли С.Я.
4. Физические нагрузки с определением уровня мозгового натрийуретического пептида в диагностике скрытой сердечной недостаточности//“Кардиоваскулярная терапия и профилактика” июнь 2012,С. 5-6 Московский международный форум кардиологов. г.Москва14-15 июня 2012 г. Соавт.: Абдуллаев Р.Ф.
5. Влияние L-аргинина на феномен ишемического прекондиционирования у больных стабильной стенокардией напряжения // Украинский журнал гематологии и трансфузиологии. 4д (15) 2012 с. 76-79. Соавт.: Абдуллаев Р.Ф., Гусейнова Р.Р.
6. Влияние тивортина на функциональное состояние левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца//Российский национальный конгресс кардиологов «Интеграция знания в кардиологии» Материалы конгресса. Стр 29. 3-5 октября 2012, г.Москва. Соавт.: Абдуллаев Р.Ф., Сафарова Н.Ф.
7. Influence of Ischemic Preconditioning on the Level of N-terminal B-type Natriuretic Peptide in Patients with Stable Angina Pectoris // American Cardiovascular Therapeutic Journal. Vol.30, suppl.1,2012. Page 73. 3rd World heart failure congress – 29-02 December, 2012 Harbiye Military Museum, Istanbul, Turkey.Poster presentation-PP №22. Coaut.: R.F. Abdullayev.

8. Sabit gərginlik stenokardiyası olan xəstələrdə natriumuretik peptidin dinamikasının öyrənilməsi // AKC-nin I milli və TDKB-nin 8-ci beynəlxalq konqresinin materialları 16-18noyabr 2012,Bakı. həmmüəl.: R.F.Abdullayev, M.F.İsayeva, S.Ə.Muradova.
9. Sabit gərginlik stenokardiyası olan xəstələrdə L-argininin klinik effektivliyinin qiymətləndirilməsi // Azərbaycan əczaçılıq və farmakoterapiya jurnalı №2-2012 c.46-49. həmmüəl.: Abdullayev R.F.
10. Sabit gərginlik stenokardiyası olan xəstələrdə EKQ-nin Holter monitorlanması zamanı L-arginin antiişemik təsirinin öyrənilməsinin nəticələri// Azərbaycan təbabətinin müasir nəaliyyətləri Jurnalı №2, 2013 c.53-55. həmmüəl.: R.F.Abdullayev., R.R.Hüseynova, N.F.Səfərova, S.Y.Qaraməmmədli
11. L-arginine application in patients with stable angina pectoris /29th Turkish Cardiology Congress with international Participation. October 26-29 2013, Antaliya, Turkey. coaut.: A.B. Bakhshaliyev, R.F.Abdullaev.
12. Исследование уровня мозгового натрийуретического пептида и функционального состояния миокарда у больных стабильной стенокардией напряжения // Одесский медицинский журнал- №6, 2013.с.79-83.Соавт.: Р.Ф.Абдуллаев, А.Б.Бахшалиев

АЗЕР АВЕЗАГА ОГЛЫ МЕЛИКОВ

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

РЕЗЮМЕ

Целью настоящего исследования явилась оценка роли определения уровня Nt-proBNP в клиническом течении ИБС у больных стабильной стенокардией напряжения (ССН) с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ).

Обследованы 62 больных ССН и 30 практически здоровых лиц. Всем обследованным проводились ЭКГ покоя, тредмил-тест (ТТ), эхокардиография (ЭхоКГ), определение продолжительности интервала QT и P-терминального индекса, Холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ, а также исследование уровня Nt-proBNP. Указанные показатели изучались как в покое, так и после ТТ. Было впервые изучено также влияние L-аргинина на феномен ИП у больных ССН.

Выявлено что у больных ССН концентрация Nt-proBNP в крови достоверно больше, чем у здоровых лиц как в покое так и на высоте ТТ. При этом только после нагрузки происходит клинически значимое повышение этого гормона в зависимости от возраста, функционального класса стенокардии, продолжительности интервала QT, площади P-терминального индекса и глубины депрессии сегмента ST. Повышение уровня Nt-proBNP в крови имеет также прямую зависимость от тяжести желудочковой аритмии эпизодов ишемии миокарда выявленных при ХМ ЭКГ. Прослеживается прямая зависимость между концентрацией Nt-proBNP с гипертрофией и диастолической дисфункцией ЛЖ и сохраненной систолической функцией. На высоте ТТ в 30,8% случаев выявляется систолическая дисфункция и в 38,5% случаев диастолическая дисфункция ЛЖ сопровождающийся повышением концентрации Nt-proBNP до $241,5 \pm 22$ и 280 ± 20 пг/мл соответственно. Прирост Nt-proBNP у больных с феноменом ИП был достоверно выше, чем у лиц без феномена ИП и составил $185,5 \pm 24$ и $276,4 \pm 24$ пг/мл соответственно ($p < 0,01$). У больных ССН L-аргинин приводит к дополнительному увеличению антиингинальной и антиишемической эффективности лече-

ния, улучшает систолическую и диастолическую функцию ЛЖ, а также усиливает кардиопротективный эффект ИП.

AZER AVEZAGA MALIKOV

**CLINICAL SIGNIFICANCE OF IDENTIFYING
THE LEVEL OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE
(NT-PROBNP) OF PATIENTS WITH STABLE ANGINA PECTORIS**

SUMMARY

The aim of the research was evaluating the role of identifying Nt-proBNP in blood of patients with stable angina pectoris (SAP) with saved systolic function of the left ventricle in clinical flow of ischemic heart disease (IHD).

62 people with stable angina pectoris and 30 healthy people were examined. Each of them had ECG of rest, treadmill test (TT), echocardiography, identifying duration of QT interval, square of P-terminal index, Holter monitoring of ECG (HM ECG) and also investigation level of Nt-pro BNP. These indicators were investigated in condition of rest as well as after TT. Also, for the first time, the influence of L-arginin on ischemic preconditioning (IP) phenomenon of patients with SAP was researched. It was found out that patients with SAP concentration of Nt pro BNP in blood is definitely more then that of healthy people in rest condition as well as under the influence of TT.

Clinically increase of this hormone depending on age functional class of angina and depth of treatment depression (ST) is noted only after strain, increase of Nt-proBNP level in blood directly depends on degree of ventricular arrhythmia and episodes of myocardium ischemia, was found out during HM ECG. There is obvious direct dependance between concentration of Nt-pro BNP with hypertrophy and diastolic disfunction of the left ventricle and saved systolic function. During TT in 30,8% of cases systolic dysfunction and in 38,5% of cases diastolic dysfunction of the left ventricle with increase of Nt pro BNP concentration till $241,5 \pm 22$ and 280 ± 22 pg/ml respectively. The growth of Nt pro BNP of people with IP phenomenon was definitely higher than that of people without IP phenomenon and was 185 ± 24 and 276 ± 24 pg/ml respectively ($p < 0,01$). For patients with SAP L-arginin leads to additional increase of antianginal and antiischemic efficiency of treatment, improves systolic and diastolic

function of the left ventricle and also strengthens cardio protective effect of IP.

İXTİSARLARIN SİYAHISI

AH – arterial hipertenziya
ANP (QNP) – qulaqcıq natriumuretik peptid
BNP – beyin natriumuretik peptid
DT – erkən diastolik dolmanın ləngimə müddəti
E/A – erkən və son diastolik dolmanın sürətlərinin nisbəti
EDDS – erkən diastolik dolma sürəti
EKQ – elektrokardioqrafiya
EKQ HM – elektrokardioqrafiyanın Holter monitorlanması
ExoKQ – exokardioqrafiya
ESC – Avropa kardiologiya cəmiyyəti
EZVD – endoteldənasılı vazodilatasiya
XÜÇ – xroniki ürək çatışmazlığı
İH – ikili hasil
İP – işemik prekondinsionerləşmə
İVRT – izovolumik relaksasiya müddəti
MAÇQ – mədəciklərarası çəpərin diastolik qalınlığı
MV – metabolitik vahid
NYHA – Nyü-York ürək assosiasiyası
NO – azot oksidi
NT-pro BNP – beyin natriumuretik peptidin N terminal fraqmenti
REF – relaksasiyanın endotelial faktoru
SGS – Sabit gərginlik stenokardiyası
SMADQ – sol mədəciyin arxa divarının qalınlığı
SMAF – sol mədəciyin atım fraksiyası
SMDNQİ – sol mədəcik divarının nisbi qalınlıq indeksi
SMMKİ – sol mədəcik miokardının kütlə indeksi
SQ – sol qulaqcığının ölçüsü
SDÖ – son diastolik ölçü
SDDS – son diastolik dolma sürəti
SSÖ – son sistolik ölçü
TT – tredmil test
ÜDS – ürək-damar sistemi
ÜİX – ürəyin işemik xəstəliyi
ÜST – ümumdünya səhiyyə təşkilatı
ÜVS – ürək vurğularının sayı

Kağız formatı 60x84 ¹/₁₆.
Sifariş 502 Tiraj 100.

Azərbaycan Tibb Universitetinin
mətbəəsində çap edilmişdir.

Tel.: 595-55-76

МИНИСТЕРСТВО ОХРАНЫ
ЗДРАВЬЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

АЗЕР АВЕЗАГА ОГЛЫ МЕЛИКОВ

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ
МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА
У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ
НАПРЯЖЕНИЯ**

3218.01 – Кардиология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии по медицине

БАКУ – 2014