

# ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА ПЕРЕДНЕЙ СТЕНКИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Кафедра внутренних болезней № 4

ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ,  
РСО – Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40; тел.: 8-962-746-73-38. E-mail: tolparov@mail.ru

Изучено влияние рамиприла и кандесартана на функциональное состояние правого желудочка и гемодинамику малого круга кровообращения у больных инфарктом миокарда передней стенки левого желудочка. Под наблюдением находились 45 пациентов, госпитализированных в течение 24 ч от начала заболевания. Пациенты были разделены на 2 группы: в контрольной группе в стандартную терапию входил рамиприл, а в опытной группе вместо рамиприла подключался кандесартан. На фоне терапии в обеих клинических группах наблюдалось достоверное увеличение фракции выброса левого желудочка, что сопровождалось положительной динамикой и по показателям функционального состояния правого желудочка. Таким образом, кандесартан не уступает по эффективности рамиприлу в отношении предотвращения раннего постинфарктного ремоделирования правого желудочка.

*Ключевые слова:* инфаркт миокарда, правый желудочек, кандесартан, рамиприл.

**G. V. TOLPAROV**

## INFLUENCE OF BLOCKERS OF THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE RIGHT VENTRICLE MYOCARDIAL INFARCTION LEFT VENTRICULAR ANTERIOR WALL

Department of internal medicine № 4 SBEE HPE «North-Ossetian state medical academy»  
health Ministry of Russia

Russia, 362019, Vladikavkaz, str. Pushkinskaya, 40; tel. 8-962-746-73-38. E-mail: tolparov@mail.ru

Study the effects of ramipril and candesartan on the functional state of the right ventricle and the pulmonary circulation hemodynamics in patients with myocardial infarction anterior wall of the left ventricle. The study included 45 patients admitted within 24 hours of onset. Patients were divided into two groups: a control group included in the standard therapy ramipril, while in the test group in place of ramipril login candesartan. The therapy in both clinical groups showed a significant increase in left ventricular ejection fraction, which was accompanied by positive dynamics in terms of the functional state of the right ventricle. Thus, candesartan is not as effective as ramipril in preventing early postinfarction remodeling of the right ventricle.

*Key words:* myocardial infarction, the right ventricle, candesartan, ramipril.

### Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной ранней инвалидизации и смертности трудоспособного населения, в связи с чем сохраняет высокую медико-социальную значимость во всем мире. В структуру смертности от ИБС немалый вклад вносит инфаркт миокарда (ИМ) [6]. Согласно концепции сердечно-сосудистого континуума у людей, перенесших ИМ, рано или поздно развивается хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

Длительный период изучения нарушений функций сердца при самых разнообразных патологических состояниях, в том числе при ИБС, привел

к выработке некоторых стереотипов. Например, говоря о систолической или диастолической дисфункции миокарда, подразумевается нарушение функции изолированно левого желудочка (ЛЖ). При этом роль правого желудочка (ПЖ) отходит на второй план. Однако правый и левый желудочки связаны не только анатомически, но и функционально. Следовательно, взаимосвязаны и процессы постинфарктного ремоделирования.

Вероятно, сравнительно меньший интерес к ПЖ можно объяснить его сложной геометрией и определенными трудностями при визуализации, более редким изолированным поражением. Однако раннее постинфарктное ремоделирование

ЛЖ не может не вызывать изменений в малом круге кровообращения и, соответственно, в ПЖ.

Изменения функции ПЖ при ИМ передней локализации имеют независимое прогностическое значение наряду с такими показателями, как многососудистое поражение, класс СН по Killip, фракция выброса ЛЖ [7, 10].

ИМ является мощным стрессорным фактором, активизирующим все нейрогуморальные механизмы организма, среди которых симпато-адреналовая и ренин-ангиотензин-альдостероновая системы (РААС), тромбоксан А2, натрийуретический пептид. Активация РААС начинается в первые сутки ИМ, включая как циркулирующее, так и тканевое звено системы. Увеличивается уровень ренина в плазме крови, возрастают экспрессия ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и содержание ангиотензина II. В первые часы ИМ содержание ангиотензина II в крови возрастает в среднем в 8 раз. В перинфарктной зоне увеличивается экспрессия рецепторов к ангиотензину II, непосредственно участвующему в процессах постинфарктного ремоделирования [3]. На этом основании с начала 90-х годов прошлого века проведено большое количество рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности и безопасности назначения ингибиторов АПФ у больных с ИМ в ранние сроки (GISSI-3, ISIS-4, CCS-1, CONSENSUSII и SMILE-1, AIRE). Неоспоримы их положительные эффекты в плане предупреждения и замедления процессов постинфарктного ремоделирования миокарда, определяющие качество и продолжительность жизни у этой категории больных [5, 9]. Однако при длительном применении ингибиторов АПФ развивается эффект «ускользания», заключающийся в увеличении уровня ангиотензина II в плазме крови до исходных значений за счет неАПФ-зависимого пути синтеза. К тому же при приеме ингибиторов АПФ до 10–12% пациентов отмечают появление побочных эффектов (гипотензия первой дозы, сухой кашель, ангионевротический отек). В связи с этим в последние годы в практику лечения кардиологических больных активно включают антагонисты рецепторов ангиотензина II, обладающие сходными с ингибиторами АПФ эффектами, но лишённые некоторых недостатков.

Цель – изучение влияния антагониста рецепторов ангиотензина II кандесартана на функциональное состояние ПЖ и гемодинамику малого круга кровообращения у больных ИМ передней стенки ЛЖ в острую стадию.

### Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 45 пациентов (27 мужчин и 18 женщин, средний возраст  $58,2 \pm 1,6$  года), госпитализированных в блок интенсивной терапии кардиологического отделения в течение

24 ч от начала заболевания. В исследование включались пациенты с ИМ передней стенки ЛЖ с патологическим зубцом «Q» со значительным снижением систолической функции левого желудочка (фракция выброса ЛЖ  $\leq 45\%$ ) и признаками СН II–III класса по классификации Killip. Критерии исключения из исследования: повторный ИМ, ИМ нижней стенки и ПЖ, СН IV класса по классификации Killip, артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (АД)  $\leq 90$  мм рт. ст.), гемодинамически значимые пороки сердца.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ГБОУ ВПО «СОГМА» МЗ РФ. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Всем пациентам производилось стандартное клиническое и лабораторно-инструментальное исследование: сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, объективный осмотр, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ) с доплерографией, определение динамики уровня кардиоспецифических ферментов (миоглобин, КФК-МВ, тропонин I). Диагноз устанавливался согласно критериям третьего унифицированного определения ИМ [12].

ЭКГ производилась на электрокардиографе «Schiller Cardiovitat-2 plus» (Швейцария) в 12 отведениях по стандартной методике при поступлении, затем ежедневно и при необходимости.

ЭхоКГ производилась в М- и В-режимах с использованием доплерографии на ультразвуковом сканере премиум-класса для кардиоваскулярных исследований «Philips iE33». В первые сутки и на фоне лечения (21–22-е сутки) определялись фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ), конечно-диастолический (КДР ПЖ) и конечно-систолический размеры ПЖ (КСР ПЖ). Диастолическую функцию ПЖ исследовали доплерэхокардиографически на основании трансстрикуспидального диастолического кровотока в импульсно-волновом режиме сканирования в апикальной четырехкамерной позиции. Оценивались скорость потока в фазу раннего диастолического наполнения VE, скорость потока в фазу позднего диастолического наполнения VA, отношение VE/VA. Для оценки гипертонии малого круга кровообращения определяли систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) [8].

Ферментативная диагностика включала иммуноферментный анализ гепаринизированной цельной венозной крови на анализаторе «Cobash 232» фирмы «Roche» (Германия) при поступлении и в динамике.

### Клинико-демографическая характеристика больных на момент включения в исследование

Показатель		Контрольная группа	Основная группа
n, человек		20	25
Пол	Мужской	13	14
	Женский	7	11
Жалобы	Типичная ангинозная боль, %	94,2	92,6
	Одышка	76,4	78,2
	Общая слабость	83,2	80,6
Тяжесть СН* по классификации Killip	Класс II	68,6	65,2
	Класс III	31,4	34,8
ФВ, %		41,3	40,1

**Примечание:** \* – сердечная недостаточность.

Методом случайной выборки пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту, полу и тяжести состояния. Клинико-демографическая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Пациенты контрольной группы (n=20) получали стандартную терапию: тромболитики и наркотические анальгетики по показаниям, антикоагулянты, антиагреганты, β-адреноблокаторы, нитраты, статины, ингибитор АПФ (рамиприл). В лечебный комплекс пациентов основной группы (n=25) к стандартной терапии вместо ингибитора АПФ подключался антагонист рецепторов ангиотензина II кандесартан (Атаканд®, «АстраЗенека», Швеция). Стартовая доза кандесартана составляла 2 мг и принималась внутрь в день госпитализации, затем ежедневно однократно. Средняя суточная доза подбиралась путем титрования (соответственно уровню АД) с постепенным повышением до 16 мг. Длительность наблюдения составила 21 день.

Для статистической обработки данных использовалась программа «STATISTICA 7.0». С помощью стандартных методов вариационной

статистики медико-биологического профиля рассчитывали следующие величины: среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m). Все данные представлены в виде M±m. Для оценки статистической значимости использовался p-уровень. Различия считались достоверными при вероятности ошибки p<0,05.

#### Результаты исследования

На фоне терапии в обеих клинических группах наблюдалось достоверное увеличение ФВ ЛЖ: в контрольной группе до лечения ФВ ЛЖ составляла 41,3%, на фоне лечения – 46,3% (p<0,01), в основной – 40,1% и 49,1% (p<0,01) соответственно. Достоверное улучшение других показателей внутрисердечной гемодинамики у данной категории больных на фоне приема кандесартана описано в наших предыдущих исследованиях [1].

Увеличение ФВ ЛЖ в обеих группах сопровождалось достоверным снижением СДЛА.

В обеих группах наблюдалась однонаправленная положительная динамика и по показателям функционального состояния ПЖ (уменьшение ли-

Таблица 2

### Динамика показателей систолической функции левого желудочка, функционального состояния правого желудочка и систолического давления в легочной артерии у больных инфарктом миокарда на фоне терапии рамиприлом и кандесартаном

Показатель	Контрольная группа (n=20)		Опытная группа (n=25)	
	До лечения	На фоне лечения	До лечения	На фоне лечения
ФВ ЛЖ, %	41,32±1,48	46,28±1,08*	40,74±1,94	49,14±1,58*
КДР ПЖ, мм	25,74±0,31	22,23±0,24**	27,25±0,31	21,74±0,31**
КСР ПЖ, мм	21,56±0,28	18,48±0,36**	21,04±0,24	16,24±0,28**
V <sub>max</sub> реак Е тк, м/с	0,426±0,011	0,542±0,014**	0,418±0,029	0,566±0,011**
V <sub>max</sub> реак А тк, м/с	0,521±0,008	0,438±0,012**	0,525±0,014	0,421±0,008**
Е/А тк	0,82±0,02	1,23±0,02**	0,79±0,07	1,34±0,02**
СДЛА, мм рт. ст.	38,74±3,92	28,52±2,87***	37,13±3,77	26,74±0,97*

**Примечание:** достоверность различий абсолютных значений: \* – p<0,01, \*\* – p<0,001, \*\*\* – p<0,05.

нейных размеров и улучшение диастолической функции ПЖ), коррелирующего с улучшением систолической функции ЛЖ. Это, вероятно, обусловлено снижением постнагрузки на ПЖ за счет улучшения пропульсивной способности ЛЖ. Однако разница результатов лечения между группами по всем исследуемым показателям была недостоверной.

Изменения показателей систолической функции ЛЖ, функционального состояния ПЖ и СДЛА представлены в таблице 2.

Несмотря на то что в нашем исследовании между кандесартаном и рамиприлом не выявлено различий эффективности в отношении предотвращения процессов раннего постинфарктного ремоделирования, все же не стоит забывать о возможности развития побочных эффектов. К тому же больные, перенесшие ИМ, вынуждены принимать блокаторы РААС длительное время. В течение периода наблюдения (21 день) у всех больных основной группы отмечалась хорошая переносимость кандесартана. У 1 больного контрольной группы к концу периода наблюдения появились жалобы на сухой кашель. При дополнительном обследовании (рентгенография органов грудной клетки, клинический анализ крови) сделано заключение, что причиной кашля явилось применение рамиприла.

### Обсуждение

Можно предположить, что у больных ИБС при исходно интактном ПЖ основной механизм развития его дисфункции вызван первичной патологией ЛЖ и опосредован увеличением постнагрузки и повышением давления в малом круге кровообращения. Согласно литературным данным насосная функция ПЖ зависит не столько от степени поражения правой коронарной артерии, сколько от функционального состояния ЛЖ [2, 11].

В результате повышения легочного сосудистого сопротивления и нагрузки от левых камер сердца происходит изменение размеров и функции ПЖ. В норме правые отделы сердца функционируют в условиях низкого легочного сопротивления и низкой постнагрузки и очень чувствительны к их изменениям. При этом «острое» повышение постнагрузки ПЖ проявляется дилатацией ПЖ, а хроническое – концентрической гипертрофией [4].

Анализируя полученные данные, можно утверждать, что и кандесартан, и рамиприл оказывают положительное влияние на процессы раннего постинфарктного ремоделирования ПЖ. Однако, учитывая возможные побочные эффекты при приеме ингибиторов АПФ, использование кандесартана можно считать более перспективным с учетом необходимости длительной (пожизненной) блокады РААС.

При снижении систолической функции ЛЖ повышается постнагрузка ПЖ, приводящая к увели-

чению его линейных размеров, СДЛА и нарушению диастолической функции. Раннее включение кандесартана в схему лечения больных ИМ передней стенки ЛЖ позволяет предотвратить развитие диастолической дисфункции ПЖ и уменьшить частоту развития побочных эффектов применения ингибиторов АПФ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова З. Т., Толпаров Г. В. Влияние антагониста рецепторов ангиотензина II кандесартана на показатели общей и внутрисердечной гемодинамики у больных инфарктом миокарда в острой стадии // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2–1.
2. Жаринов О. И., Салам Сааид, Коморовский Р. Р. Состояние правого желудочка и межжелудочковое взаимодействие у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. – 2000. – № 11. – С. 45–49.
3. Кокорин В. А., Волов Н. А., Дударева А. В. Нейрогуморальные нарушения и методы их коррекции у больных, перенесших инфаркт миокарда // Российский кардиологический журнал. 2009. – № 1 (75). – С. 62–68.
4. Ланг Р. М., Васюк Ю. А и соавт. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца // Приложение 1 к Российскому кардиологическому журналу. – 2012. – № 3 (95). – С. 1–28.
5. Леонова М. В. Органопротективные эффекты рамиприла в лечении артериальной гипертонии // Consilium medicum. – 2014. – № 1. – С. 7–12.
6. Мосин Л. М., Астахова З. Т., Гатагонова Т. М. и др. Ишемическая болезнь сердца (диагностика, лечение, профилактика). Владикавказ: Издательско – полиграфическое предприятие им. В. Гассиева; 2010. – 236 с.
7. Сумин А. Н., Галимзянов Д. М., Сергеева Т. Ю. и др. Динамика показателей диастолической функции правого желудочка у больных острым коронарным синдромом после проведения чрескатетерного коронарного вмешательства // Сердечная Недостаточность. – 2012. – Том 13. № 6 (76). – С. 334–341.
8. Шиллер Н., Осипов М. А. Клиническая эхокардиография. М.: Практика, 2005. – 77 с.
9. Явелов И. С. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в ранние сроки инфаркта миокарда // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 4. – С. 196.
10. Azevedo P.S., Cogni A.L., Farah E. et al. Predictors of right ventricle dysfunction after anterior myocardial infarction // Can. j. cardiol. – 2012. – № 28 (4). – P. 438–442.
11. Berger H., Johnstone D., Sands Y., et al. Response of right ventricular ejection fraction to upright bicycle exercise in coronary artery disease. Circulation 1979. – 60. – 1292–300.
12. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., Simoons M. L., Chaitman B. R., White H. D., Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task force for the universal definition of myocardial infarction. Third universal definition of myocardial infarction // European heart journal. – 2012. – Vol. 33. – P. 2551–2567.