

УДК 616.12-005.4:616.124.2:616.127]-06:616.132-089.844-089.168.1]-085.225.2-073.43

ДОЛЖЕНКО М.Н., ЛУЧИНСКАЯ Ю.А., ПОТАШЕВ С.В., КРУГЛОВА А.Ю.

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЛОКАТОРОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ИБС ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

**Резюме. Цель исследования.** Оценить влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II на восстановление миокардиальной функции у пациентов с ишемической болезнью сердца после операции аортокоронарного шунтирования в течение 1 года наблюдения.

**Методы.** Проведено комплексное обследование и динамическое наблюдение за 140 больными. Всем пациентам кроме общего клинического обследования за 7–10 дней до и через 7–10 дней после операции, через 6 месяцев и 1 год наблюдения проведена эхокардиография.

**Результаты.** По данным доплерографической эхокардиографии, эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента фиксируются уже через полгода после хирургической реваскуляризации, но носят умеренный характер. Зарегистрировано уменьшение размеров левого предсердия и давления в нем при незначительном обратном ремоделировании левого желудочка, с тенденцией к незначительному росту его полости, неизменных фракции выброса левого желудочка и показателях центральной гемодинамики. Назначение блокаторов рецепторов ангиотензина II позволяет фиксировать значительное улучшение большинства показателей миокардиальной функции левого желудочка, ремоделирования левых отделов и центральной гемодинамики только через 12 месяцев после хирургической реваскуляризации, но эти позитивные изменения носят стойкий характер и достоверно превышают аналогичные показатели у пациентов, получающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, при умеренном снижении систолической функции левого желудочка.

**Ключевые слова:** миокардиальная функция, аортокоронарное шунтирование, ишемическая болезнь сердца.

### Введение

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) является важнейшей регуляторной системой. Выраженные изменения активности РААС (как активация, так и подавление) выявлены при более чем 30 нозологиях и синдромах [1, 2]. В связи с увеличением количества проводимых на сердце хирургических операций вызывает интерес поиск эффективных путей воздействия на РААС у пациентов, перенесших операцию. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система становится гиперактивной во время и после применения искусственного кровообращения. Гиперактивация ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) изменяет баланс ангиотензина II/брадикинина, что приводит к эндотелиальной дисфункции. Действие ангиотензина II также связано с многочисленными негативными сосудистыми воздействиями, в том числе воспалением, тромбозом, апоптозом, атеросклерозом, фиброзом и разрывом бляшки [2, 3]. Существует доказательная база использования ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), однако эффективность использо-

вания их у пациентов после операции коронарного шунтирования является противоречивой [1–3]. Данные опубликованного в 2012 году мультицентрового исследования по изучению периоперационной ишемии (International Multicenter Study on Perioperative Ischemia (McSPI) Epidemiology II (EPI II) Research Group) показали, что периоперационное использование ИАПФ у пациентов после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) связано с профилактическим противовоспалительным и антиагрегантным действием ИАПФ. Это может обеспечить дальнейшую защиту от цереброваскулярных и почечных неблагоприятных событий [1]. Также установлено, что продолжение терапии/первичное назначение ИАПФ в ранние сроки после операции может быть связано с заметным улучшением сердечно-сосудистых и почечных исходов, а отмена лечения ИАПФ после операции связана с плохим прогнозом нефатальных исходов [1, 3].

© Долженко М.Н., Лучинская Ю.А., Поташев С.В., Круглова А.Ю., 2013

© «Медицина неотложных состояний», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

## Материалы и методы

На кафедре кардиологии и функциональной диагностики НМАПО имени П.Л. Шупика (Киев) проведено комплексное обследование и динамическое наблюдение за 140 больными с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом после операции АКШ. Операция АКШ была проведена в отделении хирургического лечения ИБС Национального института сердечно-сосудистой хирургии имени М.Н. Амосова под руководством А.В. Руденко.

Больные были обследованы за 7–10 дней до операции АКШ, а также через 7–10 дней, 6 и 12 месяцев после оперативного вмешательства. Все участники наблюдения получали стандартную терапию для пациентов с ИБС согласно существующим рекомендациям, с применением бета-блокаторов, ингибиторов АПФ/БРА II, диуретиков и нитратов (при необходимости), дезагрегантов и статинов [4, 5]. Пациенты были разделены на 2 группы: в первой (105 чел.) принимали стандартную терапию и ИАПФ (эналаприл, лизиноприл), во вторую группу (35 пациентов) вошли пациенты с непереносимостью ИАПФ (предъявляли жалобы на возникновение кашля), принимавшие стандартное лечение и БРА II (валсартан).

Средний возраст пациентов составил  $56,49 \pm 9,56$  года ( $M \pm SD$ ), мужчин было 118 (84,3 %), женщин — 22 (15,7 %). Среди всех больных 62 (44,2%) имели в анамнезе гипертоническую болезнь II ст., 95 (67,8 %) — стенокардию напряжения II функционального класса, 113 пациентов (80,7 %) — СН IIА, 48 человек (34,2 %) перенесли инфаркт миокарда (ИМ) с зубцом Q, ИМ передней стенки, перегородки и верхушки — 114 (81,4 %), циркулярное поражение отмечено у 12 человек (8,6 %), поражение задней и боковой стенки левого желудочка (ЛЖ) — у 14 (10%).

Критериями исключения были: гемодинамически значимые поражения клапанов сердца, наличие хронической обструктивной болезни легких, перенесенный миокардит в анамнезе, постоянная или временная кардиостимуляция, пациенты с острой сердечной недостаточностью и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором, фибрилляция предсердий.

На всех этапах наблюдения кроме общего клинического и лабораторного обследования проведена эхокардиография (эхокардиограф Medison SonoAce 9900, Корея). Все измерения осуществляли согласно принятым рекомендациям Американского общества эхокардиографии и Ассоциации кардиологов Украины [6–9].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0 for Windows и Microsoft Excel. Результаты представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Доверительные интервалы были в пределах 95 %, разница исследуемых параметров считалась достоверной при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Перед операцией показатели миокардиальной функции, ремоделирования ЛЖ и центральной ге-

модинамики в исследуемых группах достоверно не отличались между собой.

Непосредственно после операции АКШ (через 7–10 дней) клинически значимого улучшения большинства показателей в обеих группах отмечено не было, хотя во 2-й группе, получавшей БРА II, по сравнению с группой ИАПФ достоверно уменьшился индекс левого предсердия (иЛП) — соответственно  $2,13 \pm 0,31$  и  $2,23 \pm 0,18$ ,  $p = 0,021$ , а в группе ИАПФ имело место достоверное изменение индексов: конечно-диастолического размера (иКДР) — с  $3,07 \pm 0,41$  до  $2,79 \pm 0,45$  ( $p < 0,0001$ , конечно-систолического размера (иКСР) — с  $2,43 \pm 0,47$  до  $2,14 \pm 0,46$  ( $p < 0,0001$ ) и конечно-диастолического объема (иКДО) — со  $118,67 \pm 39,62$  до  $80,87 \pm 23,72$  ( $p < 0,0001$ ). Однако индекс КДО достоверно уменьшился внутри как группы ИАПФ (с  $79,43 \pm 25,41$  до  $46,58 \pm 21,00$ ,  $p < 0,0001$ ), так и БРА II (с  $70,01 \pm 26,18$  до  $53,17 \pm 23,75$ ,  $p = 0,0063$ ). Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в группе ИАПФ после операции оставалась достоверно ниже таковой в группе БРА II ( $41,80 \pm 12,78$  по сравнению с  $47,50 \pm 11,59$ ,  $p = 0,021$ ). Показатели центральной гемодинамики, диастолической функции и преднагрузки достоверно не изменялись. Все вышесказанное не позволяет говорить о значимом улучшении миокардиальной функции и центральной гемодинамики непосредственно после операции.

При оценке показателей миокардиальной функции, ремоделирования левых отделов и центральной гемодинамики в группе ИАПФ было выявлено, что уже через 6 месяцев по сравнению с послеоперационными данными у пациентов этой группы достоверно уменьшился иЛП (с  $2,23 \pm 0,18$  до  $2,14 \pm 0,30$ ,  $p = 0,009$ ), а также комбинированный показатель преднагрузки ЛЖ —  $E/Em$  (с  $10,44 \pm 3,30$  до  $8,34 \pm 4,10$ ,  $p = 0,0001$ ). С другой стороны, через полгода в группе ИАПФ наблюдалась тенденция к достоверному росту иКДО (с  $80,87 \pm 23,72$  до  $91,50 \pm 27,68$ ,  $p = 0,0031$ ) и иКСО (с  $46,58 \pm 21,00$  до  $53,29 \pm 23,66$ ,  $p = 0,031$ ) при неизменной ФВ ЛЖ ( $43,8 \pm 11,4$  и  $41,80 \pm 12,78$ ,  $p = 0,23$ ), которые, однако, оставались достоверно более низкими по сравнению с дооперационными показателями. Кроме того, в группе ИАПФ не было выявлено улучшения других показателей диастолической функции ЛЖ. Также зафиксировано достоверное снижение времени замедления раннедиастолического потока ЛЖ  $DT_E$  ( $161,9 \pm 44,7$  по сравнению со  $177,00 \pm 43,08$ ,  $p = 0,014$ ), хотя изолированный показатель не может свидетельствовать об ухудшении центральной гемодинамики. Аналогичная динамика сохранялась через 12 месяцев после операции АКШ.

В группе БРА II через 6 месяцев после АКШ по сравнению с послеоперационными данными подавляющее большинство показателей миокардиальной функции, ремоделирования левых отделов и преднагрузки ЛЖ достоверно не изменялось, хотя было зафиксировано изолированное достоверное уменьшение иКДР ЛЖ (с  $2,81 \pm 0,45$  до  $2,28 \pm 0,36$ ,  $p < 0,0001$ ). Однако через 12 месяцев после АКШ у

пациентов группы БРА II по сравнению с послеоперационными данными было зафиксировано достоверное улучшение большинства показателей ремоделирования левых отделов, центральной гемодинамики и преднагрузки ЛЖ: уменьшение ИКДР ( $2,55 \pm 0,28$  и  $2,81 \pm 0,45$ ,  $p = 0,0055$ ) при неизменных объемах ФВ ЛЖ, трансформация графики трансмитрального наполнения ЛЖ из псевдонормальной в нарушение релаксации по данным соотношения скоростей E/A ( $0,77 \pm 0,35$  и  $1,49 \pm 0,87$ ,  $p < 0,0001$ ). Выявлен достоверный рост времени замедления раннедиастолического потока DT<sub>E</sub> ( $155,62 \pm 47,88$  и  $183,75 \pm 49,26$ ,  $p = 0,019$ ), что наряду с достоверным снижением комбинированных показателей давления наполнения ЛЖ E/Em ( $8,0 \pm 2,5$  и  $10,65 \pm 5,49$ ,  $p = 0,019$ ) и E/Vp ( $1,75 \pm 0,35$  и  $2,32 \pm 0,97$ ,  $p = 0,0019$ ) говорит о достоверном улучшении миокардиальной функции и снижении преднагрузки ЛЖ в условиях умеренно сниженной глобальной сократимости последнего (ФВ у всех пациентов обеих групп на протяжении года после АКШ достоверно не менялась).

При этом при сравнении показателей ремоделирования левых отделов, центральной гемодинамики, показателей диастолической функции и преднагрузки ЛЖ между группами через 12 месяцев после АКШ было выявлено, что у пациентов, получавших БРА II, по сравнению с пациентами, получавшими ИАПФ, при сопоставимых ФВ и объемах ЛЖ достоверно уменьшились ИЛП ( $1,90 \pm 0,37$  и  $2,16 \pm 0,33$ ,  $p = 0,0002$ ), индексы КДР ( $2,55 \pm 0,28$  и  $2,89 \pm 0,50$ ,  $p = 0,0002$ ) и КСР ( $1,92 \pm 0,33$  и  $2,23 \pm 0,47$ ,  $p = 0,0005$ ), что свидетельствует о более выраженном обратном ремоделировании левых отделов при одинаковой систолической функции ЛЖ.

Кроме того, в группе БРА II по сравнению с группой ИАПФ через 12 месяцев после АКШ наблюдалась реверсия диастолической дисфункции из стадии псевдонормализации в более легкую ста-

дию нарушения релаксации по данным снижения E/A ( $0,77 \pm 0,35$  и  $1,70 \pm 1,07$ ,  $p < 0,00001$ ), росту DT<sub>E</sub> ( $183,75 \pm 49,26$  и  $163,19 \pm 51,67$ ,  $p = 0,043$ ) и времени изоволюмической релаксации IVRT ( $125,00 \pm 38,07$  и  $102,82 \pm 39,75$ ,  $p = 0,005$ ). Это говорит о достоверном улучшении диастолической функции ЛЖ, уменьшении давления в левом предсердии и подтверждается достоверно более выраженным снижением комбинированного показателя преднагрузки ЛЖ Vp ( $1,75 \pm 0,35$  по сравнению с  $2,41 \pm 0,93$ ,  $p < 0,0001$ ) (табл. 1).

## Выводы

Полученные данные позволяют сделать вывод, что после операции АКШ назначение блокаторов РААС положительно влияет на процессы ремоделирования левых отделов, миокардиальную функцию ЛЖ и центральную гемодинамику, приводя к уменьшению давления в левых отделах, снижению преднагрузки ЛЖ и улучшая его диастолическую функцию при умеренном снижении систолической функции. По данным доплеровской ЭхоКГ, эффекты ИАПФ фиксируются уже через полгода после хирургической реваскуляризации, но носят умеренный характер: размеры левого предсердия и давление в нем уменьшаются при незначительном обратном ремоделировании ЛЖ с тенденцией к незначительному росту его полости, при неизменных ФВ ЛЖ и показателях центральной гемодинамики. В то же время назначение БРА II после АКШ позволяет фиксировать значительное улучшение большинства показателей миокардиальной функции ЛЖ, ремоделирования левых отделов и центральной гемодинамики только через 12 месяцев после хирургической реваскуляризации, но эти позитивные изменения носят стойкий характер и достоверно превышают аналогичные показатели у пациентов, получающих ИАПФ, при умеренном снижении систолической функции ЛЖ.

**Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей миокардиальной функции ЛЖ и центральной гемодинамики в группах ИАПФ и БРА II через год наблюдения после АКШ (M ± SD)**

| Показатель              | Группа ИАПФ (n = 105) | Группа БРА II (n = 35) | p        |
|-------------------------|-----------------------|------------------------|----------|
| ИЛП, см                 | $2,16 \pm 0,33$       | $1,90 \pm 0,37$        | 0,0002   |
| ФВ ЛЖ, %                | $43,65 \pm 10,05$     | $42,22 \pm 11,85$      | 0,49     |
| ИКДР, см/м <sup>2</sup> | $2,89 \pm 0,50$       | $2,55 \pm 0,28$        | 0,0002   |
| ИКСР, см/м <sup>2</sup> | $2,23 \pm 0,47$       | $1,92 \pm 0,33$        | 0,0005   |
| ИКДО, мл/м <sup>2</sup> | $87,89 \pm 26,41$     | $86,53 \pm 31,65$      | 0,80     |
| ИКСО, мл/м <sup>2</sup> | $54,79 \pm 24,13$     | $52,12 \pm 24,63$      | 0,58     |
| E/A, усл.ед.            | $1,70 \pm 1,07$       | $0,77 \pm 0,35$        | < 0,0001 |
| E/Em, усл.ед.           | $8,42 \pm 3,36$       | $8,0 \pm 2,5$          | 0,50     |
| DT <sub>E</sub> , мс    | $163,19 \pm 51,67$    | $183,75 \pm 49,26$     | 0,043    |
| IVRT, мс                | $102,82 \pm 39,75$    | $125,00 \pm 38,07$     | 0,005    |
| Vp, см/с                | $31,80 \pm 5,71$      | $31,79 \pm 4,52$       | 0,99     |
| E/Vp, усл.ед.           | $2,41 \pm 0,93$       | $1,75 \pm 0,35$        | 0,0001   |

## Список литературы

1. Drenger B., Fontes M.L. Patterns of Use of Perioperative Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Coronary Artery Bypass Graft Surgery With Cardiopulmonary Bypass // *Circulation*. — 2012. — 126. — 261-269.
2. Paul M., Poyan Mehr A., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems // *Physiol. Rev.* — 2006. — 86. — 747-803.
3. Doerschug K.C., Delsing A.S., Schmidt G.A., Ashare A. Renin-angiotensin system activation correlates with microvascular dysfunction in a prospective cohort study of clinical sepsis // *Crit. Care*. — 2010. — 14. — R24.
4. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery // *J. Am. Coll. Cardiology*. — 11.07.2011.
5. 2010 ACCF/AHA Guidelines on myocardial revascularization // *European Heart Journal*. — 2010. — 31. — 2501-2555.

6. EAE/ASE Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography // *European Journal of Echocardiography*. — 2009. — 10. — 165-193.

7. Dolzhenko M.N., Rudenko S.A., Potashev S.V., Simagina T.V. Left ventricle diastolic function in the patients after coronary arteries bypass graft combined with left ventricle aneurismectomy according to tissue doppler imaging: one year follow-up // *PMJ*. — 2007. — Vol. 83, № 979. — P. 320-324.

8. Носенко Н.Н., Поташев С.В., Симагина Т.В., Перепельченко Н.А. Тканевая миокардиальная доплер-эхокардиография: возможности и ограничения метода // *Внутренняя медицина*. — 2007. — № 6(6).

9. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всесвітньої асоціації фахівців з ехокардіографії. Кількісна оцінка ехокардіографічних показників порожнини серця // *Аритмологія*. — 2012. — № 4(4). — С. 44-65.

Получено 08.04.13 □

Долженко М.М., Лучинська Ю.А., Поташев С.В., Круглова А.Ю. Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Dolzhenko M.N., Luchinskaya Yu.A., Potashev S.V., Kruglova A.Yu. National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupik, Kyiv, Ukraine

### ЭФЕКТИВНІСТЬ БЛОКАТОРОВ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ІХС ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЇ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТУВАННЯ

### EFFECTIVENESS OF RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM BLOCKERS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AFTER SURGERY CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

**Резюме. Мета дослідження.** Оцінити вплив інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та блокувальних рецепторів ангіотензину II на відновлення міокардіальної функції у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після операції аортокоронарного шунтування протягом 1 року спостереження.

**Summary. Objective.** To evaluate the impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on the recovery of myocardial function in patients with ischemic heart disease after coronary artery bypass surgery within 1 year of follow-up.

**Методи.** Проведено комплексне обстеження і динамічне спостереження за 140 хворими. Усім пацієнтам окрім загального клінічного обстеження за 7–10 днів до і через 7–10 днів після операції, через 6 місяців і 1 рік спостереження, проведена еходопплерографія.

**Methods.** A comprehensive survey and dynamic observation of 140 patients were conducted. Besides general clinical observation, all patients underwent Doppler echocardiography 7–10 days prior to and after surgery, in 6 months of 1 year of follow-up.

**Результати.** За даними доплерівської ехокардіографії, ефекти інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту фіксуються вже через півроку після хірургічної ревазуляризації, але мають помірний характер. Зареєстровано зменшення розмірів лівого передсердя і тиску в ньому при незначному зворотному ремоделюванні лівого шлуночка, з тенденцією до незначного зростання його порожнини, незмінних фракції викиду лівого шлуночка і показників центральної гемодинаміки. Призначення блокувальних рецепторів ангіотензину II дозволяє фіксувати значне поліпшення більшості показників міокардіальної функції лівого шлуночка, ремоделювання лівих відділів та центральної гемодинаміки тільки через 12 місяців після хірургічної ревазуляризації, але ці позитивні зміни мають стійкий характер і вірогідно перевищують аналогічні показники у пацієнтів, які отримують інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, при помірному зниженні систолічної функції лівого шлуночка.

**Results.** According to Doppler echocardiography, the effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors are being fixed already within 6 months after surgical revascularisation, but they are moderate. Reduction of the size of left atrium and pressure in it under a slight reverse remodeling of the left ventricle, with a tendency to a nonsignificant increase of its cavity, unchanged left ventricular ejection fraction and central hemodynamics parameters. Administration of angiotensin II receptor blockers enables to fix a significant improvement in most indicators of myocardial function of the left ventricle, the remodeling of the left chambers and central hemodynamics in just 12 months after revascularisation, but these positive changes are persistent and significantly higher than those in patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors with a moderate reduction in left ventricular systolic function.

**Ключові слова:** міокардіальна функція, аортокоронарне шунтування, ішемічна хвороба серця.

**Key words:** myocardial function, coronary artery bypass grafting, coronary heart disease.