

## ВЛИЯНИЕ АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II КАНДЕСАРТАНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ОБЩЕЙ И ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ОСТРОЙ СТАДИИ

Астахова З.Т., Толпаров Г.В.

*ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия, e-mail: tolparov@mail.ru*

Процесс постинфарктного ремоделирования миокарда развивается компенсаторно и считается пусковым фактором в развитии хронической сердечной недостаточности (ХСН), задолго предшествуя его клиническим проявлениям. Изучено влияние раннего назначения антагониста рецепторов ангиотензина II (АРА II) кандесартана на показатели общей гемодинамики, линейные размеры и сократительную функцию левого желудочка (ЛЖ) у больных ИМ со сниженной систолической функцией. В исследование было включено 67 больных ИМ ЛЖ с патологическим зубцом «Q» в острой стадии со значительно сниженной сократительной функцией ( $ФВ \leq 45\%$ ), госпитализированных в первые сутки заболевания. Пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту, глубине поражения миокарда. Больным 1-й (контрольной) группы ( $n=30$ ) была назначена и проводилась базисная терапия, а в лечение больных 2-й группы (основной) дополнительно подключался АРА II кандесартан. Контроль эффективности лечения в ходе исследования оценивался по динамике следующих показателей: систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление; конечно-систолический и конечно-диастолический размеры ЛЖ, фракция выброса и фракция укорочения передне-заднего размера ЛЖ. В данной статье проанализированы указанные параметры, полученные на 1-3-и и 28-е сутки заболевания. По показателям общей гемодинамики выявлена положительная динамика у всех пациентов (наблюдалась тенденция к снижению АД), более выраженная в основной группе. Также у больных, получавших кандесартан, достоверно уменьшались линейные размеры и улучшалась сократительная функция ЛЖ.

Ключевые слова: кандесартан, инфаркт миокарда, постинфарктное ремоделирование.

## THE ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONIST CANDESARTAN'S EFFECTS OF FOR GENERAL AND INTRACARDIAC HEMODYNAMICS PARAMETERS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Astakhova Z.T., Tolparov G.V.

*North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia, e-mail: tolparov@mail.ru*

Postinfarction myocardial remodeling process develops compensatory and is considered as a triggering factor in the development of chronic heart failure, long predating its clinical manifestations. The effect of early administration of angiotensin II receptor antagonist candesartan is studied on overall hemodynamic parameters, linear dimensions and left ventricular (LV) function in patients with myocardial infarction with reduced systolic function. The study included 67 patients with acute Q-wave myocardial infarction with decreased contractile function (left ventricular ejection fraction  $\leq 45\%$ ) who were hospitalized during the first day of the disease. Patients were divided into two groups matched for sex, age and location of the lesion infarction. To the patients of the first (control) group ( $n = 30$ ) was assigned and conducted basic therapy, and in the treatment of patients in the second (main) group was angiotensin II receptor antagonist candesartan additionally used. The monitoring of the treatment's effectiveness during the study was assessed by the dynamics of the following parameters: systolic, diastolic and mean blood pressure; end - systolic and end - diastolic LV diameters, ejection fraction and fractional shortening the anterior - posterior LV size. This article gives the analyze of these parameters obtained on 1-3 and 28 days of the disease. There is a positive trend by all patients in terms of overall hemodynamics revealed (there was a trend to lower blood pressure), more pronounced in the main group. Also, in patients received candesartan the linear dimensions reduced significantly and the contractile function of the left ventricle improved.

Keywords: candesartan, myocardial infarction, postinfarction remodeling.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) до настоящего времени продолжает оставаться одной из самых распространенных причин смертности и инвалидизации населения во всем

мире [3]. ИМ может стать дебютом ИБС, а может быть проявлением уже установленного заболевания [8]. После появления участка некроза в миокарде изменяются размер, форма и толщина стенки ЛЖ, что приводит к изменению геометрии сокращения желудочков сердца. При этом сохранившийся миокард испытывает повышенную нагрузку (увеличивается давление в полостях сердца, интрамиокардиальное напряжение и потребность миокарда в кислороде) и подвергается гипертрофии [1]. Насосная функция изменившего форму ЛЖ со временем ухудшается [4; 5]. Показано, что развитие основных изменений геометрии ЛЖ происходит уже в ранние сроки (1-3-и сут. заболевания). Именно процесс ремоделирования, запущенный в остром периоде ИМ, становится ключевым фактором в развитии нарушений гемодинамики и приводит к развитию и прогрессированию ХСН. В ряду многочисленных патогенетических механизмов формирования СН ведущее место занимает гиперактивация ренин–ангиотензин–альдостероновой системы (РААС) [6].

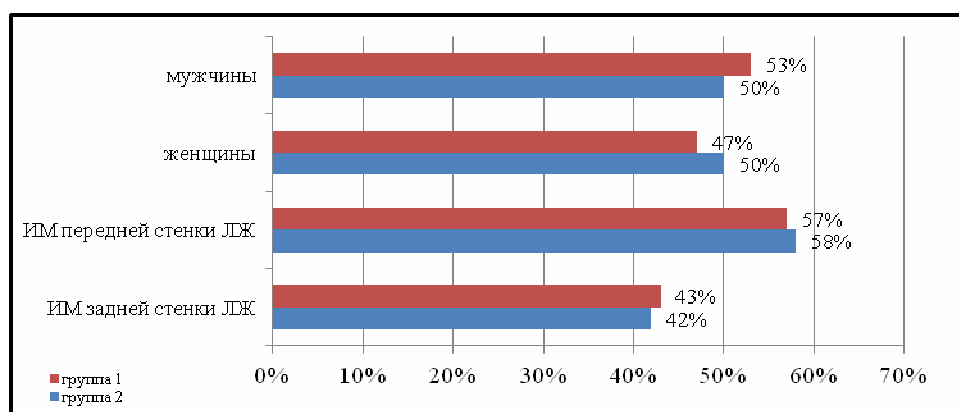
Внедрение современных методов лечения, а также первичная и вторичная профилактика позволяют существенно повлиять на течение и прогноз заболевания, улучшить качество жизни больных ИБС [1]. В настоящее время продолжается поиск новых возможностей влияния на различные этапы сердечно–сосудистого континуума, в том числе за счет блокады РААС. Относительно новой группой лекарственных средств указанного действия в лечении ИМ являются антагонисты рецепторов ангиотензина II [2; 7]. Лекарственные препараты указанной группы известны, как эффективные и безопасные антигипертензивные средства; также изучены и доказаны их кардио-, нефро- церебропротективные свойства. Однако мнения исследователей в целесообразности назначения их при ИМ разноречивы. В доступной литературе встречаются единичные исследования эффективности назначения АРА II с первых суток заболевания, что и послужило поводом для нашего исследования.

**Цель исследования:** изучение влияния АРА II кандесартана, назначаемого с первых суток ИМ, на показатели общей гемодинамики, линейные размеры и систолическую функцию ЛЖ.

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 67 больных (35 мужчин и 32 женщины), страдающих ИБС, инфарктом миокарда с патологическим зубцом «Q» в острой стадии в возрасте от 48 до 72 лет, средний возраст составил  $60,7 \pm 2,3$  года. В исследование включались больные, госпитализированные в первые сутки ИМ, у которых по данным эхокардиографии выявлено значительное снижение систолической функции ЛЖ ( $ФВ \leq 45\%$ ). Критериями исключения из исследования были ИМ без патологического зубца «Q», повторный ИМ, хроническая почечная недостаточность, гемодинамически значимые пороки сердца, операции на сердце в анамнезе, артериальная гипотензия ( $САД \leq 90$  мм рт. ст.;  $ДАД \leq 70$  мм рт. ст.).

У всех исследованных ИМ был диагностирован на основании анализа клинико-анамнестических данных, электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ) и динамики лабораторных показателей (миоглобин, МВ-фракция креатинфосфокиназы, тропонин Т). ЭКГ производилась в 12 стандартных отведениях на электрокардиографе Schiller Cardiovitat-2 plus (Швейцария); ЭхоКГ с доплерографией осуществлялась на ультразвуковом сканере премиум-класса для кардиоваскулярных исследований Philips iE33; ферментативная диагностика включала иммуноферментный анализ гепаринизированной цельной венозной крови на анализаторе Cobas h 232 фирмы Roche (Германия).

Больные были рандомизированы случайным образом на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту и локализации поражения миокарда (рис. 1). У 52 больных (77,6%) ИБС сопутствовала гипертоническая болезнь, у 14 больных (20,8%) – сахарный диабет 2 типа.



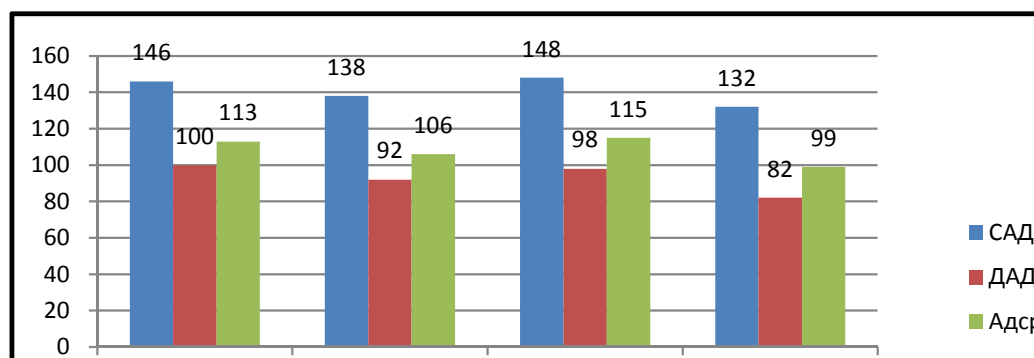
**Рис. 1.** Распределение больных по группам рандомизации

Больные первой группы (30 больных) получали стандартную терапию: наркотические анальгетики (по показаниям), антикоагулянты, антиагреганты,  $\beta$  - адреноблокаторы, нитраты, статины, а в лечение пациентов второй группы (37 больных), помимо стандартной терапии, был включен антагонист рецепторов ангиотензина II кандесартан (Атаканд®, «АстраЗенека», Швеция). Стартовая доза кандесартана составляла 2 мг и принималась внутрь в течение 24-72 ч после госпитализации. Средняя суточная доза подбиралась методом титрования (соответственно уровню АД) с постепенным повышением и составила 16 мг. У всех больных отмечалась хорошая переносимость кандесартана. Лечение проводилось в течение 8 недель.

Помимо общеклинического, было проведено функционально-диагностическое исследование. Нами оценивались следующие показатели общей и внутрисердечной гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), среднее артериальное давление (АД<sub>ср</sub>), конечно-диастолический (КДР ЛЖ) и конечно-систолический размеры левого желудочка (КСР ЛЖ), фракция укорочения

передне-заднего размера ЛЖ ( $\Delta S$ ) и фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Указанные параметры оценивались через 24-72 ч после госпитализации и спустя 4 недели.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В результате наблюдения установлено, что через 4 недели лечения в обеих группах отмечалась положительная динамика. Полученные данные позволяют утверждать, что процесс раннего постинфарктного ремоделирования потенциально обратим. Так, в процессе лечения у больных обеих групп наблюдалась тенденция к снижению АД. У пациентов из первой группы до лечения САД составляло  $146,2 \pm 1,3$  мм рт. ст., ДАД –  $100,3 \pm 1,4$  мм рт. ст., АД<sub>ср</sub>  $113,3 \pm 1,6$  мм рт. ст.; на фоне лечения отмечалось снижение САД до  $138,4 \pm 1,6$  мм рт. ст., ДАД до  $92,4 \pm 1,4$  мм рт. ст. и АД<sub>ср</sub> до  $106,4 \pm 1,9$  мм рт. ст. Что касается больных, которым в лечебный комплекс был включен кандесартан, положительная динамика была более выражена: до начала лечения САД, ДАД и АД<sub>ср</sub> составляли  $148,8 \pm 1,5$ ,  $98,1 \pm 1,3$  и  $115,0 \pm 1,2$  мм рт. ст. соответственно, а после лечения –  $132,2 \pm 1,2$ ,  $82,5 \pm 0,9$  и  $99,1 \pm 0,8$  мм рт. ст. соответственно, что нашло отражение на рис. 2.



**Рис. 2.** Динамика показателей САД, ДАД и АДср через 4 недели лечения кандесартаном

Регулярный прием кандесартана к 4-й неделе лечения улучшал показатели не только общей, но и внутрисердечной гемодинамики: отмечалось уменьшение линейных размеров левых камер сердца, увеличение ФВЛЖ. В группе больных, получавших кандесартан, отмечено достоверное улучшение сократительной функции сердца: ФВЛЖ через 4 недели лечения с  $41,3 \pm 0,6$  возросла до  $49,8 \pm 0,6$  ( $p > 0,001$ ). В группе контроля ФВЛЖ практически не изменялась. Данные, полученные в результате проведенной терапии, нашли отражение в таблице.

**Динамика показателей центральной и регионарной гемодинамики через 4 недели лечения кандесартаном**

	1 группа - контрольная (n=30)			2 группа – основная (n=37)		
	до лечения (M±m)	через 4 недели (M±m)	p	до лечения (M±m)	через 4 недели (M±m)	p
САД, мм рт. ст.	$146,2 \pm 1,3$	$138,4 \pm 1,6$	нд*	$148,8 \pm 1,5$	$132,2 \pm 1,2$	0,001
ДАД, мм рт. ст.	$100,3 \pm 1,4$	$92,4 \pm 1,4$	0,001	$98,1 \pm 1,3$	$82,5 \pm 0,9$	0,001
АД <sub>ср</sub> , мм рт. ст.	$113,3 \pm 1,6$	$106,4 \pm 1,9$	0,01	$115,0 \pm 1,2$	$99,1 \pm 0,8$	0,001
КДР ЛЖ, мм	$61,3 \pm 1,8$	$59,3 \pm 1,4$	нд	$60,9 \pm 1,5$	$54,5 \pm 1,2$	0,001
КСР ЛЖ, мм	$47,4 \pm 1,5$	$46,2 \pm 1,3$	нд	$48,8 \pm 1,3$	$40,7 \pm 1,1$	0,001

$\Delta S$ , %	$21,1 \pm 0,7$	$22,3 \pm 0,4$	нд	$20,2 \pm 0,4$	$25,4 \pm 0,6$	0,001
ФВ ЛЖ, %	$40,7 \pm 0,8$	$42,4 \pm 0,9$	нд	$41,3 \pm 0,6$	$49,8 \pm 0,6$	0,001

Примечания: САД – систолическое артериальное давление, ДАД - диастолическое артериальное давление, АД<sub>ср</sub> – среднее артериальное давление, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка,  $\Delta S$  - фракция укорочения передне-заднего размера левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; \*нд - недостоверно.

### Выводы

1. Раннее включение кандесартана в схему лечения больных инфарктом миокарда приводит к более выраженному обратному развитию раннего постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка, что позволяет замедлить прогрессирование хронической сердечной недостаточности.
2. На фоне лечения кандесартаном наблюдается положительная динамика показателей общей гемодинамики (снижается артериальное давление), уменьшаются размеры левых камер сердца, возрастает фракция выброса левого желудочка.
3. Блокатор ангиотензиновых рецепторов кандесартан может быть рекомендован к назначению в составе комплексной терапии у больных инфарктом миокарда, начиная с 1-3-х суток заболевания.

### Список литературы

1. Болезни сердца: руководство для врачей / под ред. Р.Г. Оганова, И.Г. Фоминой. - М. : Литтера, 2006. - 1328 с.: ил.
2. Еремина Ю.Н., Леонова М.В., Галицкий А.А. Антагонисты рецепторов к ангиотензину II: обзор эффективности и безопасности // Cons. Med. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 25–29.
3. 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.
4. Национальные клинические рекомендации : сборник / под ред. Р.Г. Оганова. - 2-е изд. - М. : Силицея – Полиграф, 2009. - 528 с.
5. Рябов В.В., Соколов А.А., Рябова Т.Р. и др. Структурно-функциональная перестройка сердца в условиях современной реперфузионной терапии инфаркта миокарда. – Томск : SST, 2010. - 252 с.
6. Якушин С.С. Инфаркт миокарда: руководство. - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2010. - 224 с.
7. Bissessor N., White H. Valsartan in the treatment of heart failure or left ventricular dysfunction after myocardial infarction // Vasc. Health Risk Manag. - 2007. - Vol. 3 (4). - P. 425–430.

8. 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.

**Рецензенты:**

Тотров И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Владикавказ;

Бурдули Н.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 5 ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Владикавказ.