

БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

Муминов Шовкат Кадилович
Ташкентский Педиатрический медицинский
институт, Ташкент, Узбекистан

ПАРАМЕТРЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

For citation: Shavkat Kadirovich Muminov. PARAMETERS OF CENTRAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE, AFTER REVASCULARIZATION. Journal of Biomedicine and Practice. 2021, vol. 6, issue 1, pp.205-211

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2021-1-29>

АННОТАЦИЯ

Цель исследования. Изучение влияния комбинации валсартана и сакубитрила на показатели центральной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в течение 2-х лет после реваскуляризации.

Материал и методы исследования. В исследование были включены 320 больных ИБС, которым была проведена коронарная реваскуляризация. Все больные были разделены на 2 группы: больные, которые получали препарат валсартан (группа В, 160 человек), больные, которые получали ARNI - сочетание молекулы валсартана и сакубитрила (группе С, 160 человек). Исходно и в динамике через три месяца, в конце первого и второго года наблюдения после реваскуляризации у больных ИБС определяли систолическое артериальное давление (САД, мм.рт.ст.), диастолическое артериальное давление (ДАД, мм.рт.ст), частоту сердечных сокращений (ЧСС, в мин), концентрацию мозгового натрийуретического пептида (МНУП) в крови. Также при проведении ЭхоКГ определяли ударный объем сердца, индексированный к площади поверхности тела (УИ, мл/м²), минутный индекс (МИ, мл/м²), среднее давление в легочной артерии (ср Р ЛА, мм.рт.ст.).

Результаты исследования. В группе больных, принимавших валсартан (группа В) относительная динамика концентрации МНУП составила -10,69±0,55% к 3-му месяцу наблюдения, -21,24±1,03% к концу 1-го года и -34,39±1,64% к концу 2-го года наблюдения. Включение в схему терапии сакубитрила способствовало большему положительному эффекту в снижении концентрации МНУП: относительная динамика концентрации МНУП составила -10,30±0,52% к 3-му месяцу наблюдения, -21,91±1,00% к концу первого года наблюдения и к концу второго года -39,28±1,67% (p<0,05 достоверность различия с группой В). Применение комбинации валсартана и сакубитрила способствовало к концу 1-го и 2-го годов наблюдения более выраженному снижению АД (p<0,01), более выраженной динамике показателя МИ (p<0,05) и снижению ср давление в ЛА (p<0,05, относительно исходных показателя и p<0,01, относительно группы В).

Заклучение. Настоящее исследование выявило положительный эффект реваскуляризации и последующей терапии ИБС с включением сакубитрила на концентрацию МНУП, показатели артериального давления и среднего давления в легочной артерии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, центральная гемодинамика, вальсартан, сакубитрил.

Shavkat Kadirovich Muminov
Tashkent Pediatric medical institute,
Tashkent, Republic of Uzbekistan

PARAMETERS OF CENTRAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE, AFTER REVASCULARIZATION

ANNOTATION

Purpose of the study: to study the effect of the combination of valsartan and sacubitril on the indices of central hemodynamics in patients with coronary heart disease (CHD) within 2 years after revascularization.

Material and research methods. The study included 320 patients with coronary artery disease who underwent coronary revascularization. All patients were divided into 2 groups: patients who received valsartan (group B, 160 people), patients who received ARNI - a combination of valsartan and sacubitril molecules (group C, 160 people). At baseline and in dynamics after three months, at the end of the first and second years of follow-up after revascularization in patients with coronary artery disease systolic the blood pressure (SBP, mm Hg), diastolic blood pressure (DBP, mm Hg), heart rate in minute, the concentration of brain natriuretic peptide (BNP) in the blood were determined. Also, during echocardiography, the stroke volume of the heart, indexed to the body surface area (SI, ml / m²), the minute index (MI, ml / m²), the mean pressure in the pulmonary artery (PA, mm Hg) were determined.

Research results.

In the group of patients taking valsartan (group B), the relative dynamics of BNP concentration was $-10.69 \pm 0.55\%$ by the 3rd month of observation, $-21.24 \pm 1.03\%$ by the end of the 1st year, and $-34, 39 \pm 1.64\%$ by the end of the 2nd year of observation. The inclusion of sacubitril in the therapy scheme contributed to a greater positive effect in reducing the BNP concentration: the relative dynamics of the BNP concentration was $-10.30 \pm 0.52\%$ by the 3rd month of observation, $-21.91 \pm 1.00\%$ by the end of the first year of observation, and $-39.28 \pm 1.67\%$ ($p < 0.05$ significant difference with group B). By the end of the 1st and 2nd years of observation, the use of a combination of valsartan and sacubitril contributed to a more pronounced decrease in blood pressure ($p < 0.01$), a more pronounced dynamics of MI ($p < 0.05$) and a decrease in pressure in PA (significantly lower baseline indicators, $p < 0.05$ and indicator in group B, $p < 0.01$).

Conclusion. The present study revealed a positive effect of revascularization and subsequent therapy of coronary artery disease with the inclusion of sacubitril on the BNP concentration, blood pressure and mean pressure of pulmonary artery.

Key words: coronary artery disease, central hemodynamics, valsartan, sacubitril.

Муминов Шовкат Кадилович
Тошкент педиатрия тиббиёт институти,
Ўзбекистон Республикаси

РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЯДАН КЕЙИН ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА МАРКАЗИЙ ГЕМОДИНАМИКА ПАРАМЕТРЛАРИ

АННОТАЦИЯ

Тадқиқотнинг мақсади: реваскуляризациядан кейинги 2 йил ичида юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда валсартанн ва сакубитрил комбинациясининг марказий гемодинамика кўрсаткичларига таъсирини ўрганиш.

Материал ва тадқиқот усуллари. Тадқиқотда ЮИК билан оғриган ва реэндоваскуляр муолажаларни (РЭМ) ўтказилган 320 нафар бемор жалб этилган. Барча беморлар 2 гуруҳга бўлинган: валсартан қабул қилган беморлар (В гуруҳи, 160 нафар киши), ARNI валсартан ва сакубитрил комбинациясини қабул қилган беморлар (С гуруҳи, 160 нафар киши). ЮИК билан оғриган беморларда дастлаб ва динамикада реваскуляризациядан кейинги уч ойдан сўнг, биринчи ва иккинчи йилларнинг охирида систолик қон босими (СҚБ, мм симон устуни), диастолик қон босими (ДҚБ, мм симон устуни), юрак уриш сони, қондаги мия натриуретик пептид (МНУП) аниқланди. Шуниндек, ЭхоКГ усли ёрдамида юракнинг зарб ҳажмини тана юзаси майдонига индексация қилинган кўрсаткич, (ЗИ, мл/м²), дақиқали индеси (ДИ, мл/м²), ўпка артериясини ўртача босими (РА, mm Hg) аниқланди.

Тадқиқот натижалари. Валсартан қабул қилган беморлар гуруҳида (В гуруҳи) МНУП концентрацияси нисбий динамикаси қуйидагича эди: кузатувнинг 3 ойида $-10,69 \pm 0,55\%$, 1-йил охирида $-21,24 \pm 1,03\%$ ва ва иккинчи йил охирида $-34,39 \pm 1,64\%$. Сакубитрилнинг терапия схемасига киритилши МНУП концентрациясини камайтиришга янада ижобий таъсир кўрсатди: НУП концентрациясини нисбий динамикаси кузатувнинг 3-ойида $-10,30 \pm 0,52\%$, биринчи йилининг охирида $-21,91 \pm 1,00\%$ ва иккинчи йилнинг охирига келиб $-39,28 \pm 1,67\%$ ($p < 0,05$, В гуруҳи билан сезиларли фарқ) ташкил этди. Валсартан ва сакубитрил комбинацияси кузатувнинг 1 ва 2- йиллари охирига келиб қон босимни сезиларли даражада пасайишига ($p < 0,01$), ДИ кўрсанкичини динамикасига ($p < 0,05$) ва ўпка артериясини ўртача босими пашайшига ҳисса қўшди ($p < 0,05$, дастлаб кўрсаткичлар нисбатан ва $p < 0,01$, В гуруҳига нисбатан).

Хулоса. Ушбу тадқиқотда реваскуляризация ва сакубитрил қўшилган юрак ишемик касаллиги терапиясининг НУП концентрациясига, қон босими ва ўпка артериясини ўртача босимига ижобий таъсири аниқланди.

Калит сўзлар: юрак ишемик касаллиги, марказий гемодинамика, валсартан, сакубитрил.

Ишемия миокарда, как острое (внезапная коронарная смерть, острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром), так и хроническое ее проявление (стабильная стенокардия напряжения, недостаточность кровообращения), приводит к патологическому ремоделированию сердца, клиническим проявлением которого является хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [1]. Прогрессирование ХСН – необратимый процесс, в регуляции которого важную роль играет активация симпатoadреналовой системы (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), системы натрийуретических пептидов (НУП) [2]. Лечение ХСН, как проявление ИБС заключается в исключении либо торможении триггерных факторов – миокардиальной реваскуляризации, применении бета-адреноблокаторов и препаратов, тормозящих активность РААС (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецептора ангиотензина) [4]. Прорывом в аспекте лечения ХСН стал новый класс препаратов – ингибиторов неприлизина. Комбинация БРА валсартана и ингибитора неприлизина сакубитрила продемонстрировала выраженный положительный эффект на ФВ ЛЖ и выживаемость у больных ХСН с низкой систолической функцией левого желудочка. Изучение эффекта комбинации препарата, тормозящего активность РААС и ингибитора неприлизина сакубитрила в аспекте кардиоваскулярного синдрома продолжается [5,6].

Цель исследования. Изучение влияния комбинации валсартана и сакубитрила на показатели центральной гемодинамики у больных ИБС в течение 2-х лет после реваскуляризации.

Материал и методы исследования. В исследование были включены 320 больных ИБС. По результатам коронароангиографии 37 больным была проведена хирургическая реваскуляризация (АКШ) в течение месяца после КАГ. У 183 больных была проведена эндоваскулярная реваскуляризация (стентирование коронарных артерий). Больным назначалась стандартная терапия ИБС: антиагреганты, бетаадреноблокаторы, статины. Все больные были случайным образом разделены на 2 группы по назначению препаратов, тормозящих влияющих на РААС: больные, которые получали препарат валсартан в индивидуально подобранной дозе в зависимости от гипотензивного ответа, средняя доза составила $152,97 \pm 9,21$ мг/сутки (группа В, 160 человек), больные, которые получали комбинацию валсартана и сакубитрила (ARNI) в молярном отношении 1:1, средняя дозы составила $97,63 \pm 3,26$ мг/сут валсартана и $102,64 \pm 4,26$ мг/сут сакубитрила (группе С, 160 человек).

ЭхоКГ проводили с помощью ультразвукового датчика с частотой 2,5-5 МГц и с использованием стандартных доступов и позиций. Регистрировали конечный систолический объем ЛЖ с последующим расчетом ударного объема сердца, индексированного к площади поверхности тела (УИ, мл/м²), минутный индекс (МИ, мл/м²) – произведение УИ и частоты сердечных сокращений в минуту, среднее давление в легочной артерии определялось по таблице согласно отношению времени ускорения систолического потока изгнания к общему времени изгнания через клапан легочной артерии (ср Р ЛА, мм.рт.ст.). Концентрация мозгового натрийуретического пептида (МНУП) оценивалась по концентрации N-концевого фрагмента пептида-предшественника мозгового НУП количественным иммунологическим методом в гепаринизированной венозной крови.

Все показатели определяли исходно и в динамике через три месяца, в конце первого и второго года наблюдения после реваскуляризации.

Все полученные в исследовании показатели заносились в сводные таблицы редактора Excel для Windows 2007, группировались по исследуемым признакам и после проверки нормальности распределения обобщались с использованием средних арифметических величин и стандартного отклонения средних арифметических. Достоверность межгрупповых сравнений проводилась с использованием критерия Стьюдента для парных и непарных различий.

Результаты исследования и обсуждение. Проведенное исследование показало снижение сывороточной концентрации МНУП (достоверность с исходными данными $p < 0,001$) уже к 3-му месяцу после реваскуляризации с последующим прогрессирующим дальнейшим снижением концентрации гормона (рис.1). Относительная динамика концентрации МНУП составила $-10,69 \pm 0,55\%$ к 3-му месяцу наблюдения, $-21,24 \pm 1,03\%$ к концу 1-го года и $-34,39 \pm 1,64\%$ к концу 2-го года наблюдения. Включение в схему терапии сакубитрила способствовало большему положительному эффекту в аспекте снижения концентрации МНУП, что проявилось достоверно к концу второго года терапии: относительная динамика концентрации МНУП составила $-10,30 \pm 0,52\%$ к 3-му месяцу наблюдения (нд с относительной динамикой в группе В), $-21,91 \pm 1,00\%$ к концу первого года наблюдения (нд) и $-39,28 \pm 1,67\%$ ($p < 0,05$ достоверность различия с группой В).

У больных ИБС реваскуляризация миокарда и последующая стандартная терапия, направленная на снижение потребности миокарда в кислороде и уменьшение активности нейрогуморальных звеньев становления и прогрессирования ХСН, способствовали достоверному уменьшению выраженности нарушений гемодинамики, что в настоящем исследовании проявилось снижением сывороточной концентрации МНУП. Данный показатель считается одним из кардиальных биомаркеров, маркером перерастяжения. Повышение в сыворотке этих молекул свидетельствует о повреждении миокарда и является маркером прогрессирования ХСН [7]. В трайловых исследованиях показано, что уровень НУП независимо предсказывает риск госпитализации, смерти от всех причин у больных с острой декомпенсацией ХСН [8,9].

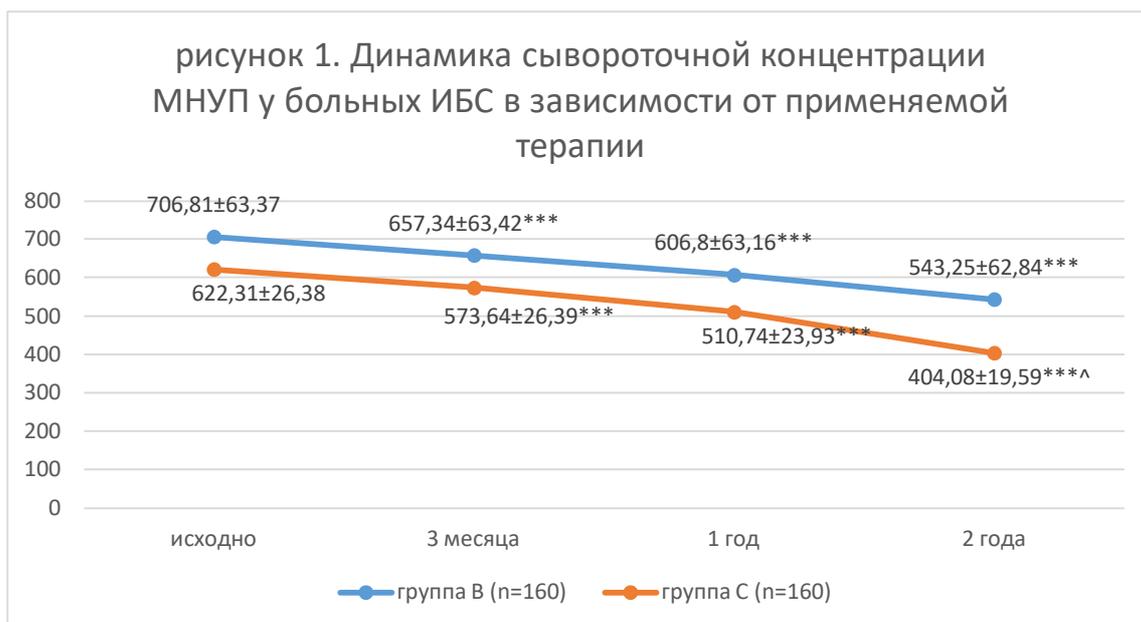
Применение сакубитрила ассоциировалось с более выраженным снижением АД (уровень САД в группе С был ниже, чем в группе В к концу 1-го и 2-го годов наблюдения, $p < 0,01$; уровень ДАД – к концу 3-го месяца, $p < 0,05$, табл.1).

Терапия ИБС включала бетаадреноблокаторы, что способствовало снижению выраженности тахикардии уже к 3-му месяцу наблюдения (сопоставимо в обеих терапевтических группах). В результате отмечается достоверное снижение МИ (снижение ЧСС при сохранении неизменной величины УИ), причем относительная динамика МИ к концу 2-го года наблюдения была более выраженной на фоне применения сакубитрила ($p < 0,05$), что свидетельствует о его большей эффективности в аспекте торможения механизмов становления ХСН.

Улучшение функционального состояния ЛЖ на фоне реваскуляризации и терапии способствовало снижению среднего давления в системе легочной артерии в группе больных, принимавших комбинацию валсартана и сакубитрила: к концу 2-го года наблюдения ср давление в ЛА достоверно ниже исходных показателей ($p < 0,05$) и показателя в группе В ($p < 0,01$).

В настоящее время иАПФ или БРА рекомендуются в качестве терапии первой линии у больных ХБП в виде монотерапии. Для увеличения их эффективности предложена дополнительная блокада неприлизина. Неприлизин инактивирует гормоны пептидной структуры, такие как глюкагон, брадикинин, ангиотензин, эндотелин-1, окситоцин, нейротензин, адреномедуллин, НУП. Поскольку среди этих веществ есть и вазоконстрикторные и вазодилатирующие субстанции, эффект ингибитора неприлизина зависит от преобладания тех или иных гормонов. Комбинация БРА и ингибитора неприлизина должна оказать положительный эффект повышения концентрации НУП и блокируя неблагоприятные эффекты ангиотензина II. БРА предотвращает связывание ангиотензина II с рецепторами 1-го типа, предотвращая РААС-индуцированную вазоконстрикцию, высвобождение альдостерона, стимуляцию САС и ремоделивание миокарда и сосудистой стенки [10,11]. НУП противодействует РААС индуцируя натрийурез, способствуя вазодилатации, уменьшая секрецию ренина через второй мессенджер – цГМФ [12]. Следовательно, БРА и ингибция неприлизина вызывают синергический эффект при сердечно-сосудистой патологии.

Таким образом, настоящее исследование выявило положительный эффект реваскуляризации и последующей терапии ИБС на концентрацию МНУП и среднее давление в легочной артерии, как отражение выраженности нарушения гемодинамики.



Примечание: * - достоверность различия с исходными данными, ^ - достоверность различия с группой В. Один знак - $p < 0,05$, два знака - $p < 0,01$, три знака - $p < 0,001$.

Таблица 1.

Динамика показателей центральной гемодинамики у больных ИБС в течение 2-х лет после реваскуляризации, в зависимости от применяемой медикаментозной терапии (В числителе – валсартан, в знаменателе – валсартан+сакубитрил) .

Фино	исходно	3 месяца	1 год	2 года
Абсолютные значения				
САД, мм.рт.ст	123,50±2,06 123,13±2,16	119,29±0,79* 121,00±0,80	124,50±0,75 121,28±0,75^^	124,50±0,75 121,28±0,75^^
ДАД, мм.рт.ст	79,88±1,82 77,56±1,82	77,84±0,73 75,66±0,75^	79,09±0,63 77,97±0,64	79,09±0,63 77,97±0,64
ЧСС, в мин	96,64±2,08 100,72±1,95	72,97±0,75*** 70,54±0,75***	69,97±0,75*** 69,90±0,81***	69,97±0,75*** 69,90±0,81***
УИ, мл/м ²	40,09±0,75 40,32±0,70	39,73±0,73 40,08±0,68	40,54±0,62 40,35±0,52	40,62±0,61 39,46±0,48
МИ, мл/м ²	3887,53±119,92 4103,47±120,97	3013,75±68,82*** 2821,86±54,97***	2835,75±53,68*** 2812,99±46,22***	2842,55±53,56*** 2749,66±42,78***
ср Р ЛА, мм.рт.ст	24,00±0,39 23,61±0,35	23,75±0,37 23,63±0,35	23,93±0,36 23,06±0,32	24,19±0,35 22,79±0,30*^^
Относительная динамика				
САД, %		0,43±1,62 3,25±1,99	5,10±1,76 3,34±1,94	5,10±1,76 3,34±1,94
ДАД, %		5,51±2,51 6,34±2,66	7,65±2,64 9,59±2,69	7,65±2,64 9,59±2,69
ЧСС, %		-18,82±3,02 -24,79±1,94	-20,82±2,24 -25,72±1,92	-20,82±2,24 -25,72±1,92
УИ, %		0,92±1,54 2,04±1,90	4,73±1,95 3,82±1,90	5,03±1,96 1,65±1,88
МИ, %		-16,98±3,21 -23,77±2,17	-17,11±2,76 -23,22±2,32	-16,90±2,76 -24,59±2,33^
ср Р ЛА, %		0,84±1,53 1,57±1,49	2,63±1,90 -0,16±1,61	3,85±1,91 -1,39±1,48^

Примечание: * - достоверность различия с исходными данными, ^ - достоверность различия с группой В. Один знак - p<0,05, два знака - p<0,01, три знака - p<0,001.

Литература

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation. 2013;128(16):1810–1852.
2. Cowie M.R. Clinical and economic burden of chronic heart failure. Medicographia. 2011;33:370–376.
3. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J. Am. Coll. Cardiol. 2013;62(16):e147–e239.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016;18:891–975.
5. Roksnoer LC, Van Veghel R, De Vries R, Garrelts IM, Bhaggoe UM, Friesema EC, et al. Optimum AT1 receptor-nepriylsin inhibition has superior cardioprotective effects compared with AT1 receptor blockade alone in hypertensive rats. Kidney Int. 2015;88:109–20.

6. Solomon SD, Claggett B, McMurray JJ, Hernandez AF, Fonarow GC. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:1238–43.
7. Orvalho JS, Cowgill LD. Cardiorenal Syndrome: Diagnosis and Management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2017;47(5):1083–1102. doi: 10.1016/j.cvs.2017.05.004.
8. Iyngkaran P., Toukhsati S.R., Biddagardi N., Zimmet H.J., Atherton J., Hare D.L. Technology-assisted congestive heart failure care. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2015;12(2):173–186.
9. McGrady M., Reid C.M., Shiel L., et al. NT-proB natriuretic peptide, risk factors and asymptomatic left ventricular dysfunction: results of the SCReening Evaluation of the Evolution of New Heart Failure study (SCREEN-HF). *Int. J. Cardiol.* 2013;169(2):133–138.
10. Jhund PS, Claggett B, Packer M, Zile MR, Voors AA, Pieske B, et al. Independence of the blood pressure lowering effect and efficacy of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor, LCZ696, in patients with heart failure with preserved ejection fraction: an analysis of the PARAMOUNT trial. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:671–7. doi: 10.1002/ejhf.76.
11. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, Squire I, Cardoso JS, Merkely B et al. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail.* 2016;9.
12. von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR, Huang L, Webb R, Jordaan P, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ. Heart Fail.* 2015;8:71–8.
13. Jhund PS, Claggett B, Packer M, Zile MR, Voors AA, Pieske B, et al. Independence of the blood pressure lowering effect and efficacy of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor, LCZ696, in patients with heart failure with preserved ejection fraction: an analysis of the PARAMOUNT trial. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:671–7. doi: 10.1002/ejhf.76.
14. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, Squire I, Cardoso JS, Merkely B et al. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail.* 2016;9.