

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

АКТИВНОСТЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ И СИМПАТО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМ У БОЛЬНЫХ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Кокорин В.А. *, Сытник Н.В., Дударева А.В., Волов Н.А., Люсов В.А.

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии №1, Москва

Несмотря на достижения в лечении, инфаркт миокарда (ИМ) остается одним из наиболее грозных заболеваний в клинике внутренних болезней. Применение таких методов лечения, как тромболитическая терапия (ТЛТ), чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), назначение β -блокаторов, ингибиторов АПФ, блокаторов ангиотензиновых рецепторов, новых дезагрегантов и антикоагулянтов, позволили снизить внутрибольничную и отдаленную летальность. По данным 2007г. в Москве госпитальная летальность при инфаркте миокарда колебалась в разных стационарах от 3,5% до 18,3%, составляя в среднем 12,8%. Однако после выписки из стационара патологические процессы в миокарде не заканчиваются, а 5-летняя смертность достигает 30-33% [3]. Наиболее неблагоприятными прогностическими факторами в постинфарктном периоде являются сердечная недостаточность (СН) и снижение глобальной сократимости миокарда [7].

Большинство авторов связывает появление СН в постинфарктном периоде с развитием ремоделирования левого желудочка, отводя ведущую патогенетическую роль в этом процессе активации ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпато-адреналовой (САС) систем [2, 5]. По данным Dargie et al. активация РААС начинается уже в первые часы ИМ, затрагивает как циркулирующее, так и тканевое звенья системы, и проявляется увеличением содержания ренина в крови, экспрессии АПФ и содержания ангиотензина II в пораженном миокарде и перинфарктной зоне. К моменту выписки пациента из стационара уровни ангиотензина II, ренина и альдостерона плазмы крови приходят к норме, однако активность тканевых РАС, напротив повышается, особенно в случаях обширного поражения миокарда и у больных с низкой сократительной функцией ЛЖ [5]. Первоначально ремоделирование ЛЖ является компенсаторной реакцией организма на снижение сердечного выброса и играет важную роль в постинфарктной перестройке миокарда, стимулируя гипертрофию кардиомиоцитов и замещение зоны инфаркта рубцовой тканью. Однако в ряде случаев процесс приобретает дезадаптивный характер и приводит к развитию аномальной ригидности миокарда, снижению коронарного резерва, нарушению диастолической и систолической функции ЛЖ, дилатации его полости, появлению симптомов сердечной недоста-

точности. Степень нейрогуморальной активации определяется объемом повреждения миокарда и увеличивается при систолической дисфункции левого желудочка [8].

Изучение влияния активности нейрогормональных систем на процессы ремоделирования сердца было проведено в ряде исследований, наиболее крупными из которых явились SAVE и CONSENSUS. Также активно изучалось влияние ингибиторов АПФ, блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БАР) и антагонистов альдостерона на клиническое течение и исход инфаркта миокарда, в том числе в исследованиях OPTIMAAL, VALIANT, RALES и ряде менее крупных работ [1, 4, 6].

Тем не менее, активность отдельных нейрогормональных систем в процессах ремоделирования сердца у больных в отдаленном периоде после перенесенного ИМ и влияние различных методов лечения на активность этих систем остается недостаточно изученной.

Целью исследования явилось изучение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпато-адреналовой систем у различных групп больных в отдаленном периоде первичного инфаркта миокарда.

Задачами работы были: оценка активности ренина, ангиотензина I, альдостерона в сыворотке крови, адреналина и норадреналина в моче у больных после перенесенного первичного Q-образующего инфаркта миокарда в зависимости от наличия или отсутствия признаков сердечной недостаточности и нарушения сократительной функции миокарда, а также изучение динамики концентрации указанных нейрогормонов на фоне применения β -блокаторов и/или ингибиторов АПФ.

Материал и методы

В исследование включались пациенты, перенесшие первичный Q-образующий инфаркт миокарда, планирующие к выписке из стационара, и давшие согласие на участие.

Критериями исключения являлись: тяжелая почечная или печеночная недостаточность, злокачественные образования IV стадии, повторный инфаркт миокарда, психические заболевания, гемодинамически значимые первичные клапанного пороки сердца.

Таблица 1

Характеристика исследованных больных

Показатели	I группа	II группа	III группа
Количество больных	40	20	17
Локализация ИМ (передний / нижний)	14/26	15/5	11/6
Средний возраст, лет	60,1±1,5	66,3±2,5	66,6±3,8
Артериальная гипертензия	28 (70%)	13 (65%)	13 (76,5%)
Сахарный диабет II типа	4 (10%)	3 (15%)	3 (17,6%)
ФВ ЛЖ при выписке, %	47,6±0,8	33,4±1,1	40,6±2,5
Сердечная недостаточность	-	-	+

Всего было исследовано 77 пациентов с первичным Q-образующим ИМ, в возрасте от 39 до 84 лет; из них 59 мужчин (77%) и 18 женщин (23%). Диагноз ИМ был подтвержден данными клинической картины, ЭКГ и ферментодиагностики. У 36 (47%) человек отмечалась передняя, а у 41 (53%) – нижняя локализация ИМ. В острейшем периоде заболевания 22 больным (29%) проводилась ТЛТ, 25 (32%) – выполнены ЧКВ, 30 пациентам (39%) реперфузионная терапия не проводилась. В течение стационарного периода 7 пациентам, прошедшим ТЛТ проводилась реваскуляризация миокарда (5 – выполнены отсеченные ЧКВ, 2 – АКШ). Также 4 больным, которым не была проведена реперфузионная терапия в острой фазе ИМ, ЧКВ были выполнены в более поздние сроки.

Больные были распределены на 3 группы, сопоставимые по полу, возрасту, локализации ИМ и сопутствующим заболеваниям.

Первую группу составили 40 больных без признаков сердечной недостаточности и систолической дисфункции левого желудочка после инфаркта миокарда;

Вторая группа (20 человек) – пациенты с систолической дисфункцией левого желудочка по данным эхокардиографии (фракция выброса <40%) без клинических проявлений СН;

Третья группа (17 человек) – пациенты с наличием симптомов сердечной недостаточности (II-III ФК по классификации NYHA).

Характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1.

Всем больным перед выпиской из стационара (в среднем на 19 сутки ИМ) и спустя 6 месяцев проводились оценка клинического состояния, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (с подсчетом количества желудочковых экстрасистол), эхокардиографическое исследование (для оценки фракции выброса (ФВ) левого желудочка по методу Симпсона), определение концентрации ренина, ангиотензина I (А-I), альдостерона в плазме крови и экскреции адреналина и норадреналина в суточной моче. Уровни ангиотензина I и альдостерона определялись радиоиммунологическим анализом с использованием метода интерполяции по калибровочной кривой на оборудовании

IMMUNOTECH (Чехия). Определение активности ренина плазмы (АРП) проводилось непрямым методом по количеству А-I, образовавшегося *in vitro* в течение часа, по формуле:

$$\text{АРП (нг А-I/мл/ч)} = \frac{(\text{А-I (37}^\circ\text{C)} - \text{А-I (4}^\circ\text{C)}) \times 2}{\text{Длительность энзиматической стадии (ч)}}$$

где: А-I (37°C) – концентрация ангиотензина (нг/мл) после инкубации при 37°C,

А-I (4°C) – концентрация ангиотензина (нг/мл) после инкубации при 4°C. В покое референсные значения ангиотензина I составляют 0,4–4,1 нг/мл, АРП – 0,2–1,9 нг/мл/час, альдостерона – 15–150 пг/мл.

Концентрацию адреналина и норадреналина в моче определяли при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием реактивов DRG Adrenaline и Noradrenaline ELISA EIA-4306 (DRG Instruments GmbH, Германия). Нормальные значения адреналина в моче – менее 20 мкг/сут., норадреналина – менее 90 мкг/сут.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Excel 2003, с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

За период наблюдения произошло 4 летальных исхода (5,2%): по одному больному умерло в первой и второй группах (от геморрагического инсульта и повторного инфаркта миокарда), в третьей группе умерло двое больных от повторного инфаркта миокарда и тромбоэмболии легочной артерии. Повторно госпитализировались один больной (5%) из II группы и четверо (23,5%) – из III группы по поводу прогрессирования СН.

При оценке показателей глобальной сократимости ЛЖ отмечалось отсутствие достоверных изменений в I и III группах и рост этого показателя у пациентов с исходно сниженной ФВ (с 33,4±1,1 до 38,3±1,5%, $p < 0,01$).

Количество желудочковых экстрасистол (в т.ч. одиночных и парных) достоверно снизилось за время наблюдения в первой группе (с 46,6±12,5 до 17,3±4,2, $p < 0,01$) и имело тенденцию к повышению в III группе больных. К концу периода наблюдения количество

Таблица 2

Показатели летальности, глобальной сократимости ЛЖ и желудочковых нарушений ритма сердца в исследованных группах

Показатели	I группа		II группа		III группа	
	При выписке	Через 6 мес.	При выписке	Через 6 мес.	При выписке	Через 6 мес.
Летальность	1 (3%)		1 (5%)		2 (12%)	
ФВ ЛЖ, %	47,6±0,8	47,4±0,9	33,4±1,1	38,3±1,5	40,6±2,5	41,6±3,9
ЖЭ, за сутки	46,6±12,5	17,3±4,2	52,8±21,9	15,6±7,4	30,2±13,4	49,5±11,5*

Примечание: * - p_{1-3} и $p_{2-3} < 0,05$.

ЖЭ было значительно выше в III группе, по сравнению с остальными группами ($p < 0,05$).

Показатели летальности, динамики глобальной сократимости ЛЖ и желудочковых нарушений ритма сердца в исследованных группах представлены в таблице 2.

При оценке уровня ренина в сыворотке крови отмечено его достоверное увеличение за время наблюдения у пациентов III группы (с $1,83 \pm 0,29$ до $2,87 \pm 0,36$ нг/мл/час, $p < 0,02$), в том числе по сравнению с другими группами ($p < 0,05$). У больных с сохраненной фракцией выброса и отсутствием признаков СН в постинфарктном периоде показатели активности ренина достоверно не менялись (см. Таблицу 3).

Уровень ангиотензина I через 6 месяцев достоверно вырос в 1,8 раза (с $1,84 \pm 0,38$ до $2,69 \pm 0,31$ нг/мл, $p < 0,01$) у больных со сниженной ФВ ЛЖ без признаков СН, в отличие от остальных групп, в которых этот показатель существенно не изменялся.

При оценке активности альдостерона в исследуемых группах наблюдается тенденция к её повышению по сравнению с исходным уровнем, однако, различия не носят статистически достоверного характера ($p > 0,05$).

По динамике уровня адреналина достоверной разницы его экскреции в исследуемых группах за время наблюдения не наблюдалось.

Наиболее высокие показатели суточной экскреции норадреналина с мочой по сравнению с другими группами были отмечены у больных III группы, что сохранялось на протяжении всего периода наблюдения

($p < 0,001$). У пациентов II группы к концу периода наблюдения уровень норадреналина также был достоверно выше, по сравнению с I группой ($p < 0,02$).

Всем пациентам в постинфарктном периоде проводилась медикаментозная терапия, рекомендуемая ВНОК, в том числе, β -блокаторами и ингибиторами АПФ. Однако ряду пациентов из-за наличия противопоказаний или побочных эффектов данные группы препаратов не назначались или были преждевременно отменены, что позволило выделить следующие подгруппы:

- больные, не принимавшие ни β -блокаторы, ни ингибиторы АПФ (3 пациента);
- больные, получавшие β -блокаторы без ингибиторов АПФ (19 пациентов);
- больные, получавшие ингибиторы АПФ без β -блокаторов (10 пациентов);
- больные, получающие и β -блокаторы, и ингибиторы АПФ (47 пациентов).

Полученные результаты активности нейrogормонов в зависимости от назначения β -блокаторов и ингибиторов АПФ представлены в таблице 4.

Уровень ренина плазмы при выписке больных из стационара достоверно не отличался. У больных, принимавших β -блокаторы (в сочетании или без ингибиторов АПФ), активность ренина плазмы через 6 месяцев осталась на прежнем уровне, а у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ без β -блокаторов, отмечен достоверный рост данного показателя ($p < 0,05$). Наибольшее увеличение активности ренина в конце периода наблюдения, как по сравнению

Таблица 3

Активность нейrogормонов в исследуемых группах

Показатели	I группа	II группа	III группа
АРП при выписке, нг/мл /час	1,75±0,16	2,05±0,53	1,83±0,29
АРП через 6 месяцев, нг/мл /час	1,78±0,2	1,83±0,43	2,87±0,36**
А-I при выписке, нг/мл	1,53±0,17	1,84±0,38	1,41±0,24
А-I через 6 месяцев, нг/мл	1,58±0,23	2,69±0,31	1,5±0,3
Альдостерон при выписке, пг/мл	193,3±14,1	220,8±31,1	193,1±46,2
Альдостерон через 6 месяцев, пг/мл	238,4±20,5	240,9±47,5	234,3±48,1
Норадреналин при выписке, мкг/сут.	81,3±6,1	94,5±8,3	258,0±24,6**
Норадреналин через 6 месяцев, мкг/сут.	76,8±5,9	110,9±11,5*	263,4±21,0**
Адреналин при выписке, мкг/сут.	12,9±2,8	15,4±3,2	14,8±3,5
Адреналин через 6 месяцев, мкг/сут.	14,3±3,1	16,5±3,7	15,2±3,9

Примечание: * - $p_{1-2} < 0,05$, ** - $p_{1-3} < 0,05$.

Таблица 4

Активность нейрогормонов в зависимости от проведенного лечения

Показатели	Без иАПФ и β-блокаторов	β-блокаторы без иАПФ	иАПФ без β-блокаторов	β-блокаторы и иАПФ
АРП при выписке, нг/мл /час	1,94±0,11	1,98±0,32	2,45±0,53	1,61±0,17
АРП через 6 месяцев, нг/мл /час	2,95±0,54*	1,57±0,26	3,07±0,71***	1,8±0,2
A-I при выписке, нг/мл	1,82±0,32	1,88±0,38	2,29±0,45	1,32±0,16
A-I через 6 месяцев, нг/мл	3,8±0,69*	1,37±0,21	2,48±0,66	1,61±0,22
Альдостерон при выписке, пг/мл	187,4±78,5	209,9±45,5	152,3±20,5	204±16,1
Альдостерон через 6 месяцев, пг/мл	219,6±39	227,3±57,7	195,8±45,5	248,1±20,7
Норадреналин при выписке, мкг/сут.	274,2±26,3*	84,8±7,9	118,3±14,2***	64,6±7,1
Норадреналин через 6 мес., мкг/сут.	295,8±30,9*	86,9±9,2**	123,4±11,8***	59,7±6,4
Адреналин при выписке, мкг/сут.	18,7±4,2	15,1±3,9	17,8±4,1	12,3±2,9
Адреналин через 6 месяцев, мкг/сут.	19,8±5,1	16,3±4,1	15,9±3,7	13,5±3,3

Примечание: * - $p_{1-4} < 0,05$, ** - $p_{2-4} < 0,05$, *** - $p_{3-4} < 0,05$.

с исходными уровнем, так и с другими подгруппами, отмечалось у пациентов, не получавших терапии ни β-блокаторами, ни ингибиторами АПФ ($p < 0,05$).

Аналогичная ситуация выявлена при изучении динамики уровня ангиотензина I. Исходная концентрация гормона была достоверно ниже у пациентов, принимавших β-блокаторы в сочетании с ингибиторами АПФ. В последующем выявлено значительное нарастание уровня A-I у больных, не принимавших указанные группы препаратов.

Уровни альдостерона в крови и адреналина в моче при выписке больных из стационара и через 6 месяцев между подгруппами достоверно не отличались, хотя выявлена тенденция к росту данных показателей в течение периода наблюдения.

При изучении экскреции норадреналина с мочой получены данные, что у больных, не получавших β-блокаторы и ингибиторы АПФ активность норадреналина была достоверно выше на протяжении всего периода наблюдения, а у больных, принимавших β-блокаторы или ингибиторы АПФ уровень норадреналина нарастал в более поздние сроки ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о нормализации уровня ренина и ангиотензина I в сыворотке крови, норадреналина и адреналина в моче у больных без клинических проявлений СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ к моменту выписки из стационара после перенесенного ИМ, что согласуется с данными, полученными другими авторами [5]. Дальнейшее течение постинфарктного периода у таких больных характеризуется отсутствием нарастания концентрации изученных нейрогормонов.

У пациентов со сниженной ФВ ЛЖ в стационарном периоде ИМ, в последующем (к шестому месяцу наблюдения) отмечается нарастание концентрации

ангиотензина I и норадреналина. При этом абсолютные значения содержания ангиотензина I не превышали нормальные, а уровень норадреналина был достоверно ниже, чем у больных с клиническими проявлениями СН.

Наличие у пациентов симптомов сердечной недостаточности ассоциировалось с повышенным уровнем норадреналина в суточной моче уже к концу стационарного периода. К концу периода наблюдения у данной категории больных сохранялся повышенный уровень норадреналина, а также отмечался достоверное увеличение активности ренина в крови.

Наиболее изученными и часто применяющимися препаратами, влияющими на активность РААС и САС, являются β-блокаторы и ингибиторы АПФ. Их совместное назначение больным в ранние сроки ИМ позволяет добиться снижения активности ренина, ангиотензина I, адреналина и норадреналина уже к моменту выписки из стационара. Назначение одной из этих двух групп препаратов не позволило достигнуть полного блокирования активности нейрогормональных систем.

Выводы

1. У больных с нормальной глобальной сократимостью миокарда и отсутствием признаков сердечной недостаточности в постинфарктном периоде показатели активности РААС и САС достоверно не изменяются.

2. У больных со сниженной глобальной сократимостью левого желудочка в постинфарктном периоде наблюдается прогрессивное повышение концентрации ангиотензина I в 1,8 раза по сравнению с другими исследованными группами и экскреции норадреналина в моче, по сравнению с больными с сохраненной систолической функцией ЛЖ.

3. У пациентов с клиническими проявлениями сердечной недостаточности в отдаленном постинфарктном периоде отмечается достоверное повышение уровня ренина в сыворотке крови к 6 месяцу в 1,6 раза и суточной экскреции норадреналина в моче на протяжении всего периода наблюдения.

4. Максимальное увеличение показателей активности РААС и САС отмечалось у больных не получавших терапии β -блокаторами и ингибиторами АПФ. Сочетанное назначение этих групп препаратов позволяет добиться наиболее полного блокирования нейрогуморальных систем.

Литература

1. Бабак О.Я., Князькова И.И. Гемодинамические и гуморальные эффекты спиронолактона у больных с острым инфарктом миокарда, осложненным сердечной недостаточностью // Укр. кардиол. журн. — 2004. — N 4. — С. 23-28.
2. Белов Ю.В., Варакин В.А. Современное представление о постинфарктном ремоделировании левого желудочка. // Русский Медицинский Журнал — 2002, т.10, №10; стр. 469-471.
3. Кардиология национальное руководство под редакцией Беленкова Ю.Н. и Оганова Р.Г. // М.- Гэотар-Медиа, 2007.
4. Dickstein K., Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Lancet, 2002, 360, 752-760.
5. Dargie H.J., McAlpine M., Morton J.J. Neuroendocrine activation in acute myocardial infarction. J Cardiovasc Pharmacol 1987;9 (Suppl 2): S21-S24.
6. Pfeffer M.A., McMurray J.V. et al. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both N Engl J Med 2003;349:1893-906
7. Torabi A., J.G.F. Cleland, N.K. Khan et al. Prevalence and prognosis of HF in post MI patients //European Journal of Heart Failure Supplements 2006; Vol. 5(1), page 192
8. Willenheimer R. Left ventricular remodeling and dysfunction. Can the process be prevented? // Int. J. Cardiology. — 2000. — Vol. 72. — P. 143-150.

Поступила 20/05-2009

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: cardio-15@yandex.ru

[Кокорин В.А. (*контактное лицо) — ассистент кафедры, Сытник Н.В. — аспирант кафедры, Дударева А.В. — аспирант кафедры, Волос Н.А. — доцент кафедры, Люсов В.А. — профессор, заведующий кафедрой].

ЭЛЕКТРОННЫЙ СПРАВОЧНИК ДЛЯ ВРАЧЕЙ «MEDI.RU — ПОДРОБНО О ЛЕКАРСТВАХ»

- Досье по фармацевтическим препаратам для профессионалов здравоохранения — подробные иллюстрированные описания, подборки статей, монографии по препаратам.
- Избранные полнотекстовые статьи из 40 медицинских журналов.
- Материалы докладов на конференциях, конгрессах и симпозиумах.
- Монографии.
- Актуальная информация о медицинских выставках и конференциях.

Справочник MEDI.RU распространяется среди врачей бесплатно!

Его можно без ограничений копировать с компьютера на компьютер.

Справочник MEDI.RU доступен:

- в сети Интернет на сайте medi.ru
- в виде архива для скачивания с сайта medi.ru
- на компакт-диске

Для того, чтобы заказать бесплатный компакт-диск или получить ссылку для скачивания архива, зайдите на сайт MEDI.RU или отправьте нам запрос:

- по электронной почте — l@medi.ru
- по почте — 117279, Москва, а/я 170
- по факсу / телефону — (495) 721-80-66

Чтобы выслать Вам бесплатный справочник, мы должны знать: ФИО, точный почтовый адрес с индексом, специальность, место работы, должность, рабочий и контактный телефоны, адрес электронной почты.