

ДИНАМИКА ВОЛУМЕНА ЛЕВЕ КОМОРЕ НАКОН АКУТНОГ ИНФАРКТА МИОКАРДА ПОД ТЕРАПИЈОМ АЦЕ ИНХИБИТОРА

Иванов И.¹, Дејановић Ј.¹, Чурић И.¹, Чикош Ј.¹, Виндиш-Јешић М.¹,
Живков-Шапоња Д.¹, Хостић Д.¹, Мишолић М.¹

¹Институт за КВБ, Клиника за кардиологију, Сремска Каменица

²Здравствени центар Зрењанин

³Институт за физиологију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

DYNAMIC OF LEFT VENTRICULAR VOLUME AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION UNDER THERAPY WITH ACE INHIBITORS

Иванов И.¹, Дејановић Ј.¹, Чурић И.¹, Чикош Ј.¹, Виндиш-Јешић М.¹,
Живков-Шапоња Д.¹, Хостић Д.¹, Мишолић М.¹

¹Institute of cardiovascular disease, Sremska Kamenica

²Health Centre Zrenjanin

³Institute of Physiology, Faculty of Medicine, University of Priština

SUMMARY

Change in left ventricular volumes, particularly end-systolic volume index is a major representative of left ventricular dilatation, and is a predictor of mortality after acute myocardial infarction of anterior localization. Several large-scale trials have demonstrated beneficial effectiveness of ACE inhibitors on the process of left ventricular remodeling after myocardial infarction, not only in patients with compromised systolic function. Aim of the study was to evaluate the influence of therapy for ACE inhibitors in the early phase of anterior myocardial infarction, through dynamics of left ventricular volume indexes. During six months 30 patients were evaluated with echocardiography in admission, before leaving the hospital, after three and six months after myocardial infarction. In evaluated group there was increased end-diastolic and end-systolic volume index, but without statistically significant value. There were no new cardiac decompensations. We concluded that ACE inhibitors given in the early stage of acute myocardial infarction anterior localization have beneficial effect on the process of left ventricular remodeling and that is recommended to be given to these patients, after excluded contraindications.

Key words: Left ventricular volume, ACE inhibitors, Myocardial infarction.

САЖЕТАК

Промена волумена леве коморе, нарочито енд-сistolног волумен индекса, представља важан показатељ дилатације леве коморе и предиктор је морталитета након акутног инфаркта миокарда предњег зида. Неколико великих студија показало је повољан ефекат АЦЕ инхибитора на процес ремоделовања леве коморе након инфаркта миокарда и то не само код болесника са смањеном систолном функцијом. Циљ овога рада био је да се испита утицај терапије АЦЕ инхибитора у најранијој фази акутног инфаркта миокарда предњег зида кроз динамику индекса волумена леве коморе. Испитивано је 30 болесника који су праћени током 6 месеци, а ехокардиографски прегледи су рађени по пријему, пре изласка из болнице, трећи и шести месец након акутног инфаркта миокарда. У испитиваној групи дошло је до повећања како енд-дијастолног, тако и енд-сistolног волумен индекса, али без статистички сигнификантне вредности. Такође није било новонасталих срчаних декомпензација. Закључили смо да АЦЕ инхибитори дати у најранијој фази акутног инфаркта миокарда предњег зида имају повољан ефекат на ремоделовање леве коморе, те их зато треба након искључења контраиндикација код таквих болесника што пре увести у терапију.

Кључне речи: Енд-сistolни волумен индекс, Ехокардиографија, Акутни инфаркт миокарда.

УВОД

Добро је позната чињеница да велики трансмурални инфаркт доводи до комплексних промена у архитектури и функцији леве коморе укључујући како инфарктне, тако и неинфарктне сегменте. Ове промене познате као су "ремоделовање" леве коморе.

Са клиничке тачке гледишта ремоделовање леве коморе након акутног инфаркта миокарда представља динамичан процес. Почиње у најранијој фази прерасподелом структуре зида, познатом као инфар-

ктна експанзија, водећи тађењу и издуживању миокарда као и прогресији у дилатацију леве коморе и хипертрофију. Експанзија је рани догађај, за разлику од екстензије која подразумева увећање инфарктног подручја услед појаве нове некрозе и јавља се касније у акутном инфаркту миокарда.

Процес ремоделовања доводи до промена у величини, облику и најважније функцији леве коморе. Неколико фактора представљају добар предиктор

смањења функције леве коморе и прогресивне вен-трикуларне дилатације: инфаркт предњег зида, величина инфаркта и проходност захваћене артерије. Због овога велика је пажња посвећена како превенцији тако и смањењу инфарктне зоне током акутног инфаркта миокарда предњег зида. Четири лека за које је доказано да смањују стопу морталитета у акутном инфаркту миокарда су аспирин, тромболитичка терапија, бета блокатори и АЦЕ инхибитори. За последњи лек су постојале многе контроверзе о њиховом дејству у акутном инфаркту миокарда. Полазећи од овога, узети су подаци из више великих студија где су АЦЕ инхибитори коришћени током акутног инфаркта миокарда у релативно неселективној популацији болесника (1,2,3,4,5). Просечно је добијено 7% веће преживљавање у току 30 дана након инфаркта и регистровано је смањење нефаталних срчаних инсуфицијенција.

Такође су многе студије показале значај АЦЕ инхибитора у побољшању симптома, повећању толеранције на напор и сигнификантном продужењу преживљавања код болесника са акутним инфарктом миокарда и левостраниом венстрикуларном дисфункцијом (6,7,8,9,10,11,12,13).

Болесници који развију дилатацију леве коморе и промену облика у више глобални имају значајну редукцију преживљавања. У ствари волумени леве коморе представљају појединачно најважнији предиктор преживљавања у болесника са коронарном болешћу.

Разне технике се примењују за процену функције леве коморе а уопштено их можемо поделити на инвазивне и неинвазивне технике. Од неинвазивних техника постоје радиоизотопна венстрикулографија, брза компјутеризована томографија, магнетна резонанца и ехокардиографија.

Свакако ова последња заокупља велику пажњу како због своје неинвазивности и широке применљивости, тако и због репродукцибилности и могућности да се уради крај болесничке постеље у јединицама интензивне неге.

Ејекциона фракција представља најчешће употребљиван параметар систолне функције леве коморе. Он је значајан јер се његове вредности могу израчунати и другим поменути техникама те се могу међусобно упоређивати. За разлику од овог параметра енд-дијастолни и енд-систолни волумени представљају много боље показатеље дилатације леве коморе. Значај ових ехокардиографских параметара на прогнозу болесника доказан је од стране Hammermeister-а и сарадника који су корелирали смртност и енд-дијастолни и енд-систолни волумен индекс. Утврђено је да болесници са најмањим енд-дијастолним волуменом (мањи или једнак са 90ml/m²) имају најмањи морталитет (45/1000 болесника годишње), док се навећи морталитет дешава код болесника са волуменом изнад 111 ml/m² који је износио 175/1000 болесника током једне године. Слична корелација је нађена и за енд-систолни волумен индекс (14).

ЦИЉ РАДА

Циља рада био је да се утврди динамика кретања ејекционе фракције, енд-дијастолног и енд-систолног волумен индекса током шест месеци процеса ремоделовања након акутног инфаркта миокарда предњег зида, а под терапијом АЦЕ инхибитора.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

Током једанаест месеци, од августа 2000. године до јуна 2001. године на Клиници за кардиологију Института за кардиоваскуларне болести у Сремској Каменици, прегледано је 30 болесника са доказаним првим акутним инфарктом миокарда леве коморе предње локализације и без других придружених кардиоваскуларних болести. Дијагноза је постављана на основу клиничке слике, електрокардиографских знакова, праћења динамике кардиоспецифичних ензима и ехокардиографије.

Студија је рађена на апарату Hewlett Packard Sonos 2500 са сондом од 2,5 MHz.

Критеријуми за укључивање у студију су били:

- болесници млађи од 70 година,
- бол у грудима у трајању дужем од 30 минута,
- електрокардиографски елевација ST-сегмента > 2 мм, у најмање два суседна одвода на предњем зиду,
- двоструко веће вредности ЦПК и ЦПК-МБ од нормалних,
- могућност извођења технички адекватног ехокардиограма у току прва 24 часа од пријема у интензивну јединицу и
- вредност крвног притиска (систолног и дијастолног) и срчана фреквенца.

Ехокардиографски прегледи вршени су током прва 24 часа по пријему у интензивну јединицу, пре отпуста из болнице, те три и шест месеци након инфаркта миокарда предњег зида леве коморе.

Осим уобичајене терапије, лечење је започето каптоприлом (Зоркаптил) почевши од првог дана пријема у интензивну јединицу Института за кардиоваскуларне болести у Сремској Каменици. Терапија је настављена наредних шест месеци.

Дводимензионалном ехокардиографијом користећи апикалне пресеке четири односно две шупљине, према препорукама Америчког друштва за ехокардиографију (15) добијени су следећи параметри:

- енд-дијастолни волумен леве коморе,
- енд-систолни волумен леве коморе и
- ејекциона фракција

Ови параметри су одређивани у технички најуспелијим циклусима, при чему су мерења вршена најмање три пута, а узимана је средња вредност. Волумени леве коморе и ејекциона фракција израчунавани су бипланарном методом сумације дискова, које је познато као модификовано Симпсоново пра-

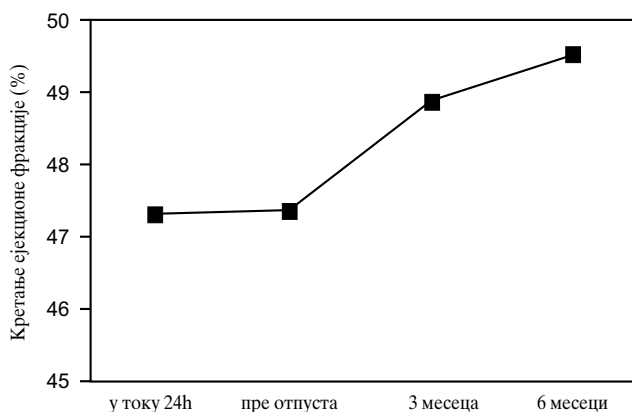
вило. Сви волумени су након тога изражавани у односу на телесну површину, а која је добијена из таблица на основу телесне тежине и висине испитаника.

За статистичку анализу динамике испитиваних обележја коришћена је анализа варијансе са поновљеним мерењем. (16,17).

РЕЗУЛТАТИ

Испитиван је узорак од 30 болесника са првим акутним инфарктом миокарда предњег зида средње животне доби од 52.67 ± 8.1 (38-70).

Током шестомесечног праћења вредности ејекционе фракције уочава се да након незнатног побољшања вредности на другом прегледу долази до значајнијег пораста након три, односно шест месеци. При овоме није постигнута статистички значајна разлика.



Графикон 5. - Кретање ејекционе фракције по прегледима код болесника лечених АЦЕ инхибитором (%)

Мерењем енд-дијастолног волумен индекса током шест месеци након инфаркта миокарда предњег зида код болесника под терапијом АЦЕ инхибитора уочавамо тренд сталног пораста вредности. Између првог и другог прегледа долази до већег пораста, да би се након тога одржао плато вредности до шестог месеца испитивања. Није добијена статистички значајна разлика.

Табела 1. - Вредности ЕДВИ током шестомесечног праћења код болесника лечених АЦЕ инхибитором (мл).

	\bar{X}	SD	Min.	Max.
- ЕДВИ1	60.92	18.92	40.29	117.07
- ЕДВИ2	69.30	16.79	47.83	122.97
- ЕДВИ3	70.08	18.98	43.33	120.72
- ЕДВИ4	72.23	24.35	42.94	133.50

ЕДВИ = Енд-Дијастолни Волумен Индекс $F = 1.58; p = 0.1991$

Током истог периода код болесника је праћено и кретање енд-систоличног волумен индекса, где се такође уочава несигнификантно повећање.

Табела 2. - Вредности ЕСВИ током шестомесечног праћења код болесника лечених АЦЕ инхибитором (мл).

	\bar{X}	SD	Min.	Max.
- ЕСВИ1	32.12	15.30	16.17	72.68
- ЕСВИ2	36.54	13.79	20.37	78.83
- ЕСВИ3	36.80	15.26	18.66	82.88
- ЕСВИ4	36.90	18.88	19.67	88.66

ЕСВИ = Енд-Систолични Волумен Индекс $F = 0.45; p = 0.7178$

ДИСКУСИЈА

Узимајући у обзир блиску корелацију између промена у морфологији леве коморени прогнозе болесника (18), важно је било одредити да ли примена АЦЕ инхибитора у најранијој фази акутног инфаркта миокарда може резултирати повољним ефектом на ремоделовање леве коморени у смислу протекције повећања волумена леве коморени и побољшања ејекционе фракције.

Pfeffer и сарадници експериментално су испитивали ефекат каптоприла на вентрикуларну дилатацију и миокардни ремоделинг након инфаркта миокарда, као и дугорочно преживљавање под терапијом овог лека (19). Подаци су указивали да вентрикуларна дилатација може бити заустављена и да преживљавање може бити побољшано под утицајем каптоприла. На основу ових резултата 1988. год. урађена је друга клиничка студија на болесницима са акутним инфарктом миокарда предње локализације, који су имали ехокардиографски доказану ејекциону фракцију већу од 45%. У овој студији није дошло до сигнификантног повећања како у енд-дијастолном волумену, тако ни у обиму леве коморени код болесника третираних каптоприлом. Такође није уочен сигнификантни пораст енд-систоличног волумена до прве године након инфаркта миокарда (20).

Проучавајући болеснике са Q инфарктом миокарда и ејекционом фракцијом мањом од 45%, Shargre и сарадници (1988.) су регистровали повољан ефекат каптоприла приликом његове примене 3-4 дана након акутног исхемијског инцидента. Дошло је до сигнификантне редукције енд-систоличног волумен индекса леве коморени, и до побољшања ударног волумена и ејекционе фракције. Они су закључили да је дошло до побољшања систолне функције током давања каптоприла рано у инфаркту миокарда, при чему је бенефит терапије највећи унутар месец дана (21).

Из овога можемо закључити да су се АЦЕ инхибитори у болесника који су имали малу ејекциону фракцију ($EF < 45\%$) и клиничке знаке срчане инсуфицијенције, показали као врло корисни, и да су ови лекови имали бољи ефекат у ових, у односу на болеснике са релативно очуваном систолном функцијом.

Ејекциона фракција представља најчешће употребљаван параметар праћења систолне функције леве коморени. Углавном се за смањену систолну функцију узима ејекциона фракција испод 45% као гранична, док неки аутори употребљавају и већу вредност (50%). Његове вредности се могу израчунати и

другим неинвазивним и инвазивним методама, те се могу међусобно упоређивати.

Шестомесечним просpektивним праћењем болесника у нашем раду под терапијом АЦЕ инхибитора, а имајући у виду њихов преодминантни вазодилатативни ефекат, није било болесника са новонасталом срчаном инсуфицијенцијом.

Вредности ејекционе фракције биле су сво време праћења преко 45%. Болесници су током шест месеци имали стални пораст вредности овог ехокардиографског параметра, а иако није дошло до сигнификантне промене вредности, само повећање говори о бољој систолној функцији под терапијом АЦЕ инхибитора.

Резултати у студији показују да болесници у овој групи имају тренд незнатног пораста како енд-дијастолног тако и енд-систолног волумен индекса, при чему је повећање првог значајније. Наиме, они након почетног повећања енд-дијастолног волумена на другом прегледу, који је последица неминовног проширења коморе због инфаркта, одржавају плато вредности током даљих амбулантних прегледа.

Праћењем вредности енд-дијастолног волумена нису добијене вредности изнад 73ml/m². Овај податак указује на задовољавајућу функциону способност леве коморе код наших болесника, без обзира на локализацију инфаркта на предњем зиду.

На крају би могли рећи да ови подаци показују позитивно дејство АЦЕ инхибитора на превенцију развоја дилатације леве коморе након акутног инфаркта миокарда предњег зида. Утицај на волумене на крају дијастоле и систоле вероватно је и разлог повољног ефекта ових лекова на спречавање настанка срчане инсуфицијенције и смањење смртности у болесника са инфарктом миокарда.

ЗАКЉУЧАК

АЦЕ инхибитори имају повољан ефекат на ремоделовање леве коморе након акутног инфаркта миокарда предњег зида, а што се огледа у спречавању сигнификантног пораста енд-дијастолног и енд-систолног волумен индекса леве коморе и повећању ејекционе фракције током првих шест месеци.

Ово упућује и на потребу укључивања АЦЕ инхибитора у терапију у најранијој фази акутног инфаркта миокарда, нарочито предње локализације.

ЛИТЕРАТУРА

- Swedberg K, Held P, Kjeksus J, Rasmussen K, Rydén L, Wedel H, on behalf of the CONSENSUS II Study Group. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction: results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992; 327: 6788-4.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-22.
- ISIS-4 Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-85.
- Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardi-ac Study (CCS-1). *Lancet* 1995; 345: 686-7.
- Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B, for the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332: 805.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. on behalf of the SAVE Investigator. Effect of captopril on mortality and morbidity in patient with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: result of the Survival and Ventric. Enlargem. Trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
- The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
- Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.
- Sharpe N, Smith H, Murphy J, Greaves S, Hart H, Gamble G. Early prevention of left ventricular dysfunction after myocardial infarction with angiotensin converting enzyme inhibition. *Lancet* 1991; 337: 872-6.
- Sharpe N, Murphy J, Smith H, Hannan S. Treatment of patients with symptomless left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Lancet* 1988; 1: 255-9.
- Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan AF, Braunwald E. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 806.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
- Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT. Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. *Circulation* 1979; 59: 421-30.
- Schiller N, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-68.
- Hadžić O, eds. Numeričke i statističke metode u obradi eksperimentalnih podataka. Novi Sad: Inst. za matem. PMF, 1992.
- Zar JH. Biostatistical Analysis, Prentice-Hall, inc., Englewood Cliffs, NJ, 1974.
- McKay KG, Pfeffer MA, Pasternak RC, et al. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: corollary of infarct expansion. *Circulation* 1986; 74: 693-702.
- Pfeffer MA, Pfeffer JM. Ventricular enlargement and reduced survival after myocardial infarction. *Circulation* 1987; 75: 93-7.
- Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B, for the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332: 805.
- Sharpe N, Smith H, Murphy J, Greaves S, Hart H, Gamble G. Early prevention of left ventricular dysfunction after myocardial infarction with angiotensin-converting-enzyme inhibition. *Lancet* 1991; 337: 872-6.