

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ИНТРАОПЕРАЦИОННОМ И РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА



Р. Э. Якубцевич¹, К. О. Кротков²

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Гродненский областной клинический кардиологический центр, Гродно, Беларусь

Введение. Эндотелиальная дисфункция – одно из основных патогенетических звеньев атеросклеротического поражения артериального сосудистого русла, результатом прогрессирования которого является развитие ишемической болезни сердца и ее осложнений.

Цель. На основании литературных данных изучить влияние основных групп лекарственных средств для лечения ишемической болезни сердца на функцию эндотелия и системную гемодинамику у кардиохирургических пациентов после проведения реваскуляризации миокарда.

Материал и методы. Представлен обзор и анализ литературных данных источников.

Результаты. Ингибиторы рецепторов ангиотензин-превращающего фермента, сенситизаторы кальция, ингибиторы фосфодиэстеразы III типа, бета-блокаторы в основном позитивно влияют на функцию эндотелия. Нитраты оказывают отрицательное воздействие в условиях критического кровообращения на его функцию и должны с осторожностью использоваться при эндотелиальной дисфункции.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о влиянии ингибиторов рецепторов ангиотензин-превращающего фермента, сенситизаторов кальция, ингибиторов фосфодиэстеразы III типа и бета-блокаторов на функцию эндотелия. Однако указанные группы лекарственных средств могут негативно влиять на системную гемодинамику в периоперационном периоде, что требует обдуманного подхода к их назначению.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, ангиотензин II, ингибиторы рецепторов ангиотензин-превращающего фермента, бета-адреноблокаторы, сенситизаторы кальция, левосимендан, нитраты, ингибиторы фосфодиэстеразы III типа, милринон.

Для цитирования: Якубцевич, Р. Э. Современные возможности медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца в интраоперационном и раннем послеоперационном периоде после реваскуляризации миокарда / Р. Э. Якубцевич, К. О. Кротков // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022. Т. 20, № 1. С. 13-20. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-1-13-20>.

Эндотелиальная дисфункция, связанная с разными патологическими состояниями, включает: хроническую сердечную недостаточность, острый коронарный синдром, артериальную гипертензию, нарушение толерантности, хронический гемодиализ и артериальную гипертензию или диабет во время беременности [1, 2, 3]. Основной проблемой при эндотелиальной дисфункции считается недостаточный синтез NO, а также нарушение баланса между синтезом NO и ангиотензином II [4]. Данный дисбаланс может приводить к серьезным гемодинамическим нарушениям в периоперационном периоде кардиохирургических операций. Функция эндотелия служит маркером субклинического атеросклероза с прогностическим значением. У 87% пациентов с перенесенным инфарктом миокарда выявлено нарушение состояния эндотелия [5]. Поскольку эндотелиальная дисфункция может быть обратимым процессом, существует повышенный интерес к изучению разных нефармакологических и фармакологических методов, которые могут улучшить функцию эндотелия в раннем послеоперационном периоде после реваскуляризации миокарда. Было показано, что фармакологический подход эффективен в регрессии эндотелиальной дисфункции, и это подтверждено рядом

клинических исследований, в которых изучалась терапевтическая эффективность и безопасность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина, статинов, блокаторов кальциевых каналов, блокаторов β -рецепторов, спиронолактона или L-тироксина [1].

Ангиотензин II – один из наиболее важных факторов эндотелиальных клеток, который синтезируется, чтобы действовать как физиологический антагонист NO. Это продукт ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Роль эндотелия в данной системе заключается в преобразовании ангиотензина I в ангиотензин II благодаря действию АПФ, расположенного на поверхности эндотелиальных клеток. Еще более важный фактор – патологическое образование ангиотензина II внутри эндотелиальных клеток [6]. Этот пептид оказывает свое действие за счет активации двух типов рецепторов ангиотензина, известных как рецепторы ангиотензина типа 1 (AT 1) и ангиотензина типа 2 (AT 2). После связывания с рецепторами AT 1 ангиотензин II вызывает сужение сосудов, а также протромбогенный, прооксидантный и антифибринолитический эффект. Аналогичным образом он способен стимулировать факторы роста и пролиферации,

провоцировать воспаление и стимулировать экспрессию провоспалительных и проатерогенных цитокинов [4].

Синдром системного воспаления, связанный с использованием аппарата искусственного кровообращения (АИК) в кардиохирургии, может проявляться кровотечением, аритмиями, тромбозом в микрокапилляры, повреждением эндотелия и множественной органной дисфункцией. Установлено, что применение АИК активирует систему комплемента, что связано в основном с взаимодействием крови с искусственной поверхностью, преимущественно в области оксигенатора. Начало использования АИК сопровождается быстрым повышением уровней активных фрагментов системы комплемента C3a и C5a, а также незначительным снижением числа лейкоцитов в периферической крови в связи с их секвестрацией в лёгких. Вышеуказанные изменения почти всегда оказывают негативное влияние на системную гемодинамику в периоперационном периоде, особенно у пациентов, имеющих дисфункцию эндотелия и, как следствие, – нарушают способность эндотелия к ауторегуляции [7]. В этой связи основные агенты влияния на функцию эндотелия и системную гемодинамику – несколько групп достаточно известных медикаментозных средств. Однако позитивны или негативны эффекты данных групп лекарственных средств в периоперационном периоде реваскуляризации миокарда, предстоит показать в настоящем обзоре литературы.

Ингибиторы рецепторов АПФ

Принимая во внимание отрицательную корреляцию между ангиотензином II и NO, можно предположить, что лекарственные средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему, могут улучшать функцию эндотелия. Литературные данные указывают на то, что существует прямая связь между блокаторами рецепторов ангиотензина II и улучшением функции эндотелия [8]. Существуют разные клинические и экспериментальные данные, касающихся pleiotropic действий телмисартана, связанных с улучшением функции эндотелия. Экспериментальные исследования предоставили более сложное понимание механизмов трансдукции, связанных с нецелевым защитным действием сосудов, вызванным телмисартаном. Сообщалось, что в эндотелиальных клетках сосудов телмисартан увеличивает активность eNOS за счет фосфорилирования для его ферментативной активности, а именно Ser1177, в основном посредством передачи сигналов митоген-активируемой протеинкиназы p38 (p38 MAPK) [9]. Принимая во внимание предыдущие факты, можно предположить, что лечение ингибиторами рецепторов ангиотензина II может улучшить функцию эндотелия и еще больше снизить развитие атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний. Более того, вполне возможно, что улучшение функции эндотелия, связанное с этой группой гипотензивных лекарственных средств, тесно связано с их нецелевым (плейотропным)

действием. Учитывая, что ингибиторы рецепторов ангиотензина II в основном используются для лечения артериальной гипертензии, в большинстве клинических исследований участвовали в основном пациенты с артериальной гипертензией, поэтому остается вопрос: могут ли эти лекарственные средства влиять на эндотелиальную функцию другого происхождения. Продолжительность большинства проанализированных исследований была в основном достаточной для определения влияния данных лекарственных средств на функцию эндотелия. Следовательно, краткосрочные эффекты ингибиторов рецепторов ангиотензина II на функцию эндотелия – положительные. С другой стороны, поскольку несколько исследований, проведенных в течение более длительного периода времени, дали противоположные результаты, необходимо дальнейшее изучение данной проблемы, чтобы лучше оценить связь между ингибиторами рецепторов ангиотензина II и эндотелиальной дисфункцией [10].

Бета-адреноблокаторы

Бета-адреноблокаторы используются для лечения артериальной гипертензии, особенно у пациентов с высоким риском ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности, при остром инфаркте миокарда, диастолической и систолической сердечной недостаточности, нарушениях ритма. Существует несколько исследований, которые проводились для оценки влияния β -блокаторов на эндотелиальную функцию [11]. Исследованиями установлено, что бета-блокаторы первого и второго поколения не влияют на эластичность артерий, экспрессию воспалительных цитокинов, NO-зависимую вазодилатацию или оксидативный стресс у пациентов с артериальной гипертензией [12]. Доказано, что некоторые β -адреноблокаторы третьего поколения оказывают положительный эффект на эндотелий у пациентов с гипертензией [11]. Кроме того, в экспериментальном исследовании R. P. Mason et al. [13] продемонстрировано, что небиволол улучшает эндотелиальную функцию за счет антиоксидантного механизма, независимого от блокирования рецептора β_1 . Биспролол и целипролол значительно улучшали функцию эндотелия, что оценивалось с помощью поток-опосредованной вазодилатации [14]. Это противоречит исследованию, в котором показано, что лечение β -блокаторами не повлияло на поток-опосредованную вазодилатацию в плечевой артерии [15]. Точный механизм такого несоответствия неясен, но одним из возможных объяснений может быть усиленная блокада активности симпатической нервной системы совместным применением данных лекарственных средств [14]. Доказано также, что вазодилатирующие β -блокаторы третьего поколения улучшают функцию эндотелия [16, 17].

В настоящий момент данных в литературных источниках по влиянию бета-адреноблокаторов на функцию эндотелия в интраоперационном периоде при кардиохирургических вмешательствах

ствах нет. Необходимо учитывать, что группа бета-адреноблокаторов третьего поколения обладает вазодилатирующим эффектом, что приводит к снижению системного давления. Тем не менее, бета-адреноблокаторы относительно широко применяются в отделениях интенсивной терапии в целях профилактики и лечения аритмий, однако их влияние на системную гемодинамику в периоперационном периоде реваскуляризации миокарда еще предстоит изучить.

Сенситизаторы кальция

Настоящая группа лекарственных средств востребована преимущественно анестезиологами-реаниматологами, занимающимися лечением неотложной кардиальной патологии. Ее основной предшественник – левосимендан. Левосимендан – это чувствительный к кальцию инодилататор, который связывается с тропонином С, тем самым повышая чувствительность миофиламентов к кальцию. Он обладает также вазодилатирующим и кардиопротективным действием. Повышенная чувствительность к кальцию усиливает сократительную способность миокарда, поддерживая энергетические затраты на сокращение и внутриклеточную концентрацию кальция [18, 19, 20]. При этом свойственная данному лекарственному средству вазодилатация достигается путем открытия аденозинтрифосфат-чувствительных АТФ-каналов на гладкомышечных клетках системного и коронарного сосудистого русла. Активация АТФ-каналов на митохондриях сердца объясняет его кардиопротекторные эффекты [21]. Последние являются краткосрочными (например, пре- и посткондиционирование, антиишемические) и долгосрочными (например, предупреждение ремоделирования, противовоспалительные и антиапоптотические) [19]. Препрекондиционирование относится к способности левосимендана защищать сердце от ишемически-реперфузионного повреждения путем предотвращения перегрузки кальцием, экономии высокоэнергетических фосфатов и стабилизации мембранного потенциала за счет увеличения притока калия в сердечные митохондрии на фоне активации каналов АТФ [19, 20, 21].

В исследованиях на животных левосимендан вызывал увеличение коронарного кровотока за счет увеличения выработки оксида азота (NO) [22]. Этот эффект был опосредован усилением экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) за счет активации киназ, регулируемых внеклеточными сигналами (ERK), протеинкиназы В (Akt/PKB) и митоген-активируемых протеинкиназ р38 (MAPK), в то время как активация митохондриального АТФ-чувствительного калиевого канала также имела важное значение в этом процессе. В рандомизированном клиническом исследовании с участием пациентов с сердечной недостаточностью левосимендан улучшал функцию эндотелия по сравнению с плацебо *in vivo*, что подтверждалось увеличением опосредованной эндотелием дилатации плечевой артерии. Данный эффект был связан со снижением в

плазме уровней растворимой молекулы межклеточной адгезии-1 (sICAM-1) и растворимой молекулы адгезии сосудистых клеток-1 (sVCAM-1) [23]. Известно также противовоспалительное действие левосимендана *in vitro*. Данное лекарственное средство ослабляло экспрессию провоспалительных цитокинов (IL-6 и IL-8), индуцированных IL-1 β в изолированных клетках миокарда человека, а также экспрессию молекул адгезии E-селектина и ICAM-1 и адгезию полиморфно-ядерных нейтрофилов к изолированным эндотелиальным клеткам человека [24]. Эти эффекты были частично опосредованы активацией митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов.

Клинические исследования показали, что левосимендан оказывает противовоспалительное, иммуномодулирующее действие у пациентов с сердечной недостаточностью. Данное лекарственное средство может вызывать также вазодилатацию, которая может приводить к определенным гемодинамическим нарушениям [25]. К важному побочному действию левосимендана можно отнести и нарушения ритма, такие как экстрасистолия, фибрилляция предсердий, желудочковые тахикардии, трепетание предсердий [26].

Нитраты

Органические нитраты широко используются в терапии пациентов с ИБС. Однако известно, что данные лекарственные средства обладают побочными эффектами, такими как развитие толерантности и индукция эндотелиальной дисфункции коронарных и периферических сосудов [27]. Хроническое использование изосорбида-5-мононитрата может вызывать эндотелиальную дисфункцию и окислительный стресс. Эти данные могут, по крайней мере частично, объяснить результаты ретроспективного анализа, указывающего на повышенную смертность у постинфарктных пациентов в ответ на длительное лечение мононитратами [28]. Ранняя адаптация к длительной терапии нитратами предполагает нейрогормональные изменения, включая активацию ренин-ангиотензиновой системы, задержку натрия и воды и перераспределение объема, которое приводит к ухудшению сосудорасширяющего и уменьшающего преднагрузки эффекта органических нитратов. Несколько исследований в настоящее время последовательно продемонстрировали, что лечение органическими нитратами, такими как нитроглицерин [29] и изосорбида-5-мононитрат [30], приводит к развитию толерантности к нитратам и эндотелиальной дисфункции через механизмы, которые включают повышенную нагрузку сосудами активных форм кислорода (АФК). Характерно, что недостаточная активация ренин-ангиотензиновой системы может играть роль во всех этих явлениях, поскольку ангиотензин II – мощный активатор НАДФН-оксидазы в гладких мышцах и эндотелиальных клетках, способен стимулировать выработку супероксида в митохондриях и вызывать отключение eNOS. Толерантность к

нитратам – сложное явление, которое включает нейрогормональную контррегуляцию, в совокупности классифицируемую как псевдотолерантность [31]. Типичное явление, связанное с толерантностью сосудов, – ухудшение ангинозных симптомов по сравнению с состоянием до лечения после прекращения терапии нитратами (так называемый эффект отмены, или обратного эффекта). Однако М. Knorr et al. в своих исследованиях указывают, что телмисартан частично предотвращает толерантность к нитратам [32]. Неорганические нитраты не воздействовали на функцию эндотелия, несмотря на повышение уровня нитритов в плазме, однако снижали систолическое артериальное давление и скорость пульсовой волны в аорте, но не влияли на диастолическое артериальное давление [33].

Учитывая тот факт, что нитраты широко используются в лечении ИБС как амбулаторно, так и в отделениях интенсивной терапии, необходимо учитывать, что, несмотря на их положительное влияние на гемодинамику, чрезвычайно вероятно эффект возникновения толерантности. Влияние на функцию эндотелия, согласно вышеизложенным исследованиям, весьма спорное.

Ингибиторы фосфодиэстеразы III типа

Данная группа лекарственных средств широко используется во время разных кардиохирургических вмешательств, включая операции по аортокоронарному шунтированию, трансплантации сердца и другие. Патологически в сосудистой сети ингибирование фосфодиэстеразы 3 предотвращает метаболизм цГМФ в гладкой мускулатуре и приводит к расширению сосудов как в артериях, так и в венах. Милринон – лекарственное средство, предназначенное для терапии острой сердечной недостаточности, также он может использоваться при лёгочной гипертензии, вызванной острой сердечной недостаточностью или хронической сердечной недостаточностью. Данное лекарственное средство улучшает сократительную способность сердца (инотропный эффект), функцию диастолического расслабления миокарда (лузитропный эффект), увеличивает сердечный выброс [34, 35]. Он способствует стабилизации эндотелиального барьера во время ишемии [36]. Это может помочь поддерживать проходимость сосудов во время реперфузии, улучшая снабжение тканей кислородом и сохраняя скорость клубочковой фильтрации, что ведет к поддержанию функции почек и уменьшению повреждения почечных клубочков и канальцев. Применение милринона снижает уровни сывороточного IL-6, TNF- α [37]. При остром воспалительном повреждении

печени в период реперфузии активация NF- κ B и TNF- α может приводить к воспалительной реакции, что усиливало регуляцию молекул адгезии сосудистого эндотелия, таких как ICAM-1, и хемоаттрактантов нейтрофилов [38]. При остром воспалительном ответе, который играет ключевую роль в ишемически-реперфузионном повреждении, значима активация сигнального пути TNF- α / NF- κ B. После воздействия цитокинов воспалительные реакции могут сильно зависеть от активации NF- κ B [39, 40]. На данный момент милринон широко востребован в отделении анестезиологии и реанимации, при этом он имеет положительное влияние на эндотелий, однако необходимо учитывать, что препарат может вызывать вазодилатацию, желудочковые нарушения ритма, что приводит к ишемии сердца, а также способен снижать преднагрузку. В отличие от желудочковых нарушений ритма, артериальная гипотензия, вызванная этим лекарственным средством, дозозависимая [41].

Выводы

Эндотелиальная дисфункция – один из пусковых факторов развития осложнений при ИБС. В настоящее время существует множество лекарственных средств для лечения и профилактики ИБС, которые прямо или косвенно влияют на элементы эндотелиальной дисфункции (NO, TNF- α , ИЛ-6). Такими лекарственными средствами в общесоматических, а также в профильных кардиологических отделениях являются: ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, нитраты, сенситизаторы кальция, ингибиторы фосфодиэстеразы. Ингибиторы рецепторов АПФ вызывают лишь кратковременное положительное влияние на функцию эндотелия. Надо учитывать, что бета-адреноблокаторы третьего поколения обладают вазодилатирующим эффектом, тогда как большинство бета-адреноблокаторов скорее могут влиять негативно, особенно на уровне микроциркуляторного русла. Милринон, левосимендан, согласно вышеприведенным исследованиям, положительно влияли на функцию эндотелия в раннем послеоперационном периоде, чего нельзя сказать о группе нитратов. Однако, кроме положительного действия на функцию эндотелия, вышеизложенные группы лекарственных средств влияют на гемодинамику, включая снижение системного давления посредством вазодилатации, а также нарушения ритма. Необходимо также учитывать, что существуют противоречивые данные по поводу влияния нитратов на функцию эндотелия, что и служит поводом к текущим и дальнейшим исследованиям в мире.

Литература

1. Therapeutic approach in the improvement of endothelial dysfunction: the current state of the art / M. Radenković [et al.] // *Biomed Research International*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 252158. – doi: 10.1155/2013/252158.
2. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis / M. Mudau [et al.] // *The Cardiovascular Journal of Africa*. – 2012. – Vol. 23, iss. 4. – P. 222-231. – doi: 10.5830/CVJA-2011-068.
3. Pharmacological evaluation of bradykinin effect on human umbilical artery in normal, hypertensive and diabetic pregnancy / M. Radenković [et al.] // *Pharmacological Reports*. – 2007. – Vol. 59, iss. 1. – P. 64-73.
4. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal / R. J. Esper [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2006. – Vol. 5, iss. 4. – doi: 10.1186/1475-2840-5-4.
5. Пырочкин, А. В. Функциональное состояние эндотелия больных с перенесенным инфарктом миокарда в зависимости от концентрации гомоцистеина в плазме крови / А. В. Пырочкин // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2009. – № 3 (27). – С. 72-74.
6. The endothelium: influencing vascular smooth muscle in many ways / C. R. Triggle [et al.] // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2012. – Vol. 90, iss. 6. – P. 713-738. – doi: 10.1139/y2012-073.
7. Pillai, J. B. Coronary artery surgery and extracorporeal circulation: the search for a new standard / J. B. Pillai, R. M. Suri // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2008. – Vol. 22, № 4. – P. 594-610. – doi: 10.1053/j.jvca.2008.02.004.
8. Leu, H.-B. A double blind randomized trial to compare the effects of eprosartan and enalapril on blood pressure, platelets, and endothelium function in patients with essential hypertension / H.-B. Leu, M.-J. Chang, P. Y. Ding // *Japanese Heart Journal*. – 2004. – Vol. 45, iss. 4. – P. 623-635. – doi: 10.1536/jhj.45.623.
9. Telmisartan activates endothelial nitric oxide synthase via Ser1177 phosphorylation in vascular endothelial cells / M. Myojo [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9 (5). – P. e96948. – https: doi.org/10.1371/journal.pone.0096948.
10. Angiotensin receptor blockers & endothelial dysfunction: Possible correlation and therapeutic implications / M. Radenkovic [et al.] // *Indian Journal of Medical Research*. – 2016. – Vol. 144, iss. 2. – P. 154-168. – doi:10.4103/0971-5916.195022.
11. Viridis, A. Effects of antihypertensive treatment on endothelial function / A. Viridis, L. Ghiadoni, S. Taddei // *Current Hypertension Reports*. – 2011. – Vol. 13, iss. 4. – P. 276-281. – doi: 10.1007/s11906-011-0207-x.
12. Silva, IVG. Effect of Different Classes of Antihypertensive Drugs on Endothelial Function and Inflammation / I. V. G. Silva, R. C. de Figueiredo, D. R. A. Rios // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 14. – doi: 10.3390/ijms20143458.
13. Effect of nebivolol on endothelial nitric oxide and peroxynitrite release in hypertensive animals: Role of antioxidant activity / R. P. Mason [et al.] // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 2006. – Vol. 48, iss. 1. – P. 862-869. – doi: 10.1097/01.fjc.0000238593.67191.e2.
14. Eguchi, K. Effects of Celiprolol and Bisoprolol on Blood Pressure, Vascular Stiffness, and Baroreflex Sensitivity / K. Eguchi, S. Hoshida, K. Kario // *American Journal of Hypertension*. – 2015. – Vol. 28, iss. 7. – P. 858-867. – https: doi.org/10.1093/ajh/hpu245.
15. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function / L. Ghiadoni [et al.] // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 41, iss. 6. – P. 1281-1286. – doi: 10.1161/01.HYP.0000070956.57418.22.
16. Tzemos, N. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, cross-over study / N. Tzemos, P. O. Lim, T. M. MacDonald // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104, iss. 5. – P. 511-514. – doi: 10.1161/hc3001.094207.
17. Third-generation β -blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action / L. Kalinowski [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107 (21). – P. 2747-2752. – https: doi.org/10.1161/01.CIR.0000066912.58385.DE.
18. Levosimendan in the treatment of patients with acute cardiac conditions: an expert opinion of the Association of Intensive Cardiac Care of the Polish Cardiac Society / A. Tycińska [et al.] // *Kardiologia Polska*. – 2020. – Vol. 78, iss. 7-8. – P. 825-834. – doi: 10.33963/KP.15551.
19. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion / W. Toller [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 184. – P. 323-336 – doi: 10.1016/j.ijcard.2015.02.022.
20. Kamath, S. R. Levosimendan / S. R. Kamath, I. Jaykumar, S. Matha // *Indian Pediatrics*. – 2009. – Vol. 46 (7). – P. 593-596.
21. Pharmacology of levosimendan: inotropic, vasodilatory and cardioprotective effects / A. Pathak [et al.] // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. – 2013. – Vol. 38, iss. 5. – P. 341-349. – doi: 10.1111/jcpt.12067.
22. Levosimendan induces NO production through p38 MAPK, ERK and Akt in porcine coronary endothelial cells: role for mitochondrial K(ATP) channel / E. Grossini [et al.] // *British Journal of Pharmacology*. – 2009. – Vol. 156, iss. 2. – P. 250-261. – doi: 10.1111/j.1476-5381.2008.00024.x.
23. Effects of levosimendan on flow-mediated vasodilation and soluble adhesion molecules in patients with advanced chronic heart failure / J. T. Parissis [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 197, iss. 1. – P. 278-282. – doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.04.023.
24. Levosimendan exerts anti-inflammatory effects on cardiac myocytes and endothelial cells in vitro / K. A. Krychtiuk [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2015. – Vol. 113, iss. 2. – P. 350-362. – doi: 10.1160/th14-06-0549.
25. Preoperative levosimendan infusion in combined aortic valve and coronary bypass surgery / H. Leppikangas [et al.] // *British Journal of Anaesthesia*. – 2011. – Vol. 106, iss. 3. – P. 298-304. – doi: 10.1093/bja/aeq402.
26. Levosimendan Efficacy and Safety: 20 years of SIMDAX in Clinical Use / Z. Papp [et al.] // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 2020. – Vol. 76 (1). – P. 4-22. – doi: 10.1097/FJC.0000000000000859.
27. Münzel, T. Explaining the phenomenon of nitrate tolerance / T. Münzel, A. Daiber, A. Mülsch // *Circulation Research*. – 2005. – Vol. 97 (7). – P. 618-628. – doi: 10.1161/01.RES.0000184694.03262.6d.
28. Chronic therapy with isosorbide-5-mononitrate causes endothelial dysfunction, oxidative stress, and a marked increase in vascular endothelin-1 expression / M. Oelze [et al.] // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34, iss. 41. – P. 3206-3216. – doi: 10.1093/eurheartj/ehs100.
29. Evidence for enhanced vascular superoxide anion production in nitrate tolerance: a novel mechanism underlying tolerance and cross-tolerance / T. Münzel [et al.] // *Journal*

- of Clinical Investigation. – 1995. – Vol. 95 (1). – P. 187-194. – doi: 10.1172/JCI117637.
30. Once daily therapy with isosorbide-5-mononitrate causes endothelial dysfunction in humans: evidence of a free-radical-mediated mechanism / G. R. Thomas [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – Vol. 49 (12). – P. 1289-1295. – doi: 10.1016/j.jacc.2006.10.074.
 31. Does nitric oxide mediate the vasodilator activity of nitroglycerin? / A. L. Kleschyov [et al.] // *Circulation Research*. – 2003. – Vol. 93 (9). – P. e104-e112. – doi: 10.1161/01.RES.0000100067.62876.50.
 32. Nitroglycerin-induced endothelial dysfunction and tolerance involve adverse phosphorylation and S-Glutathionylation of endothelial nitric oxide synthase: beneficial effects of therapy with the AT1 receptor blocker telmisartan / M. Knorr [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2011. – Vol. 31, iss. 10. – P. 2223-2231. – doi: 10.1161/ATVBAHA.111.232058.
 33. Inorganic nitrate in gestion improves vascular compliance but does not alter flow-mediated dilatation in healthy volunteers / M. Bahra [et al.] // *Nitric Oxide*. – 2012. – Vol. 26, iss. 4. – P. 197-202. – doi: 10.1016/j.niox.2012.01.004.
 34. Ayres, J. K. Milrinone / J. K. Ayres, C. V. Maani // *StatPearls [Electronic resource]*. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publ., 2021. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532943>. – Date of access: 28.11.2021.
 35. Survival with Continuous Outpatient Intravenous Inotrope Therapy in the Modern Era / B. P. Mody [et al.] // *American Journal of Therapeutics*. – 2020. – Vol. 28 (6). – P. e621-e630. – doi: 10.1097/MJT.0000000000001260.
 36. Qiao, J. PKA inhibits RhoA activation: a protection mechanism against endothelial barrier dysfunction / J. Qiao, F. Huang, H. Lum // *The American Journal of Physiology – Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2003. – Vol. 284, iss. 6. – P. L972-L980. – doi: 10.1152/ajplung.00429.2002.
 37. Effects of milrinone on serum IL-6, TNF- α , Cys-C and cardiac functions of patients with chronic heart failure / T. Shao [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2018. – Vol. 16, iss. 5. – P. 4162-4166. – doi: 10.3892/etm.2018.6672.
 38. Jaeschke, H. Role of neutrophils in acute inflammatory liver injury / H. Jaeschke, T. Hasegawa // *Liver International*. – 2006. – Vol. 26, iss. 8. – P. 912-919. – doi: 10.1111/j.1478-3231.2006.01327.x.
 39. Wogonin suppresses TNF-alpha-induced MMP-9 expression by blocking the NF-kappaB activation via MAPK signaling pathways in human aortic smooth muscle cells / S.-O. Lee [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2006. – Vol. 351, iss. 1. – P. 118-125. – doi: 10.1016/j.bbrc.2006.10.006.
 40. Cigarette smoke upregulates pulmonary vascular matrix metalloproteinases via TNF-alpha signaling / J. L. Wright [et al.] // *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2007. – Vol. 292, iss. 1. – P. L125-L133. – doi: 10.1152/ajplung.00539.2005.
 41. Milrinone Dosing and a Culture of Caution in Clinical Practice / L. Y. Z. Chong [et al.] // *Cardiology in Review*. – 2018. – Vol. 26, iss. 1. – P. 35-42. – doi: 10.1097/CRD.0000000000000165.
 2. Mudau M, Genis A, Lochner A, Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr*. 2012;23(4):222-231. doi: 10.5830/CVJA-2011-068.
 3. Radenković M, Grbović L, Radunović N, Momčilov P. Pharmacological evaluation of bradykinin effect on human umbilical artery in normal, hypertensive and diabetic pregnancy. *Pharmacol Rep*. 2007;59(1):64-73.
 4. Esper RJ, Nordaby RA, Vilarinho JO, Paragano A, Cacharrón JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol*. 2006;5:4. doi: 10.1186/1475-2840-5-4.
 5. Pyrochkin, AV. Funkcionalnoe sostojanie jendotelija bolnyh s perenesennym infarktom miokarda v zavisimosti ot koncentracii gomocisteina v plazme krovi [The functional condition of the endothelium in patients with myocardial infarction depending on the plasma homocysteine concentration]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2009;3(27):72-74. (Russian).
 6. Triggie CR, Samuel SM, Ravishankar S, Marei I, Arunachalam G, Ding H. The endothelium: influencing vascular smooth muscle in many ways. *Can J Physiol Pharmacol*. 2012;90(6):713-738. doi: 10.1139/y2012-073.
 7. Pillai JB, Suri RM. Coronary artery surgery and extracorporeal circulation: the search for a new standard. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;22(4):594-610. doi: 10.1053/j.jvca.2008.02.004.
 8. Leu H-B, Charng M-J, Ding PY. A double blind randomized trial to compare the effects of eprosartan and enalapril on blood pressure, platelets, and endothelium function in patients with essential hypertension. *Jpn Heart J*. 2004;45(4):623-635. doi: 10.1536/jhj.45.623.
 9. Myojo M, Nagata D, Fujita D, Kiyosue A, Takahashi M, Satonaka H, Morishita Y, Akimoto T, Nagai R, Komuro I, Hirata Y. Telmisartan Activates Endothelial Nitric Oxide Synthase via Ser1177 Phosphorylation in Vascular Endothelial Cells. *PLoS ONE*. 2014;9(5):e96948. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096948>.
 10. Radenkovic M, Stojanović M, Nešić IM, Prostran M. Angiotensin receptor blockers & endothelial dysfunction: Possible correlation & therapeutic implications. *Indian J Med Res*. 2016;144(2):154-168. doi: 10.4103/0971-5916.195022.
 11. Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Effects of Antihypertensive Treatment on Endothelial Function. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13(4):276-281. doi: 10.1007/s11906-011-0207-x.
 12. Silva IVG, de Figueiredo RC, Rios DRA. Effect of Different Classes of Antihypertensive Drugs on Endothelial Function and Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14):3458. <https://doi.org/10.3390/ijms20143458>.
 13. Mason RP, Kubant R, Jacob RF, Walter MF, Boychuk B, Malinski T. Effect of nebivolol on endothelial nitric oxide and peroxynitrite release in hypertensive animals: Role of antioxidant activity. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;48(1):862-869. doi: 10.1097/01.fjc.0000238593.67191.e2.
 14. Eguchi K, Hoshida S, Kario K. Effects of Celiprolol and Bisoprolol on Blood Pressure, Vascular Stiffness, and Baroreflex Sensitivity. *Am J Hypertens*. 2015;28(7):858-867. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu245>.
 15. Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, Kardasz I, Huang Y, Taddei S, Salvetti A. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension*. 2003;41(6):1281-1286. doi: 10.1161/01.HYP.0000070956.57418.22.
 1. Radenković M, Stojanović M, Potpara T, Prostran M. Therapeutic approach in the improvement of endothelial dysfunction: the current state of the art. *Biomed Res Int*. 2013;2013:252158. doi: 10.1155/2013/252158.

References

16. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation*. 2001;104(5):511-514. doi: 10.1161/hc3001.094207.
17. Kalinowski L, Dobrucki LW, Szczepanska-Konkel M, Jankowski M, Martyniec L, Angielski S, Malinski T. Third-generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action. *Circulation*. 2003;107(21):2747-2752. doi: 10.1161/01.CIR.0000066912.58385.DE.
18. Tycińska A, Gierlotka M, Bugajski J, Deja M, Depukat R, Gruchała M, Grzešek G, Kasprzak JD, Kubica J, Kucewicz-Czech E, Leszek P, Płonka J, Sobkowicz B, Straburzyńska-Migaj E, Wilk K, Zawislak B, Zymliński R, Stepińska J. Levosimendan in the treatment of patients with acute cardiac conditions: an expert opinion of the Association of Intensive Cardiac Care of the Polish Cardiac Society. *Kardiol Pol*. 2020;78(7-8):825-834. doi: 10.33963/KP.15551.
19. Toller W, Heringlake M, Guarracino F, Algotsson L, Alvarez J, Argyriadou H, Ben-Gal T, Černý V, Cholley B, Eremenko A, Guerrero-Oriach JL, Järvelä K, Karanovic N, Kivikko M, Lahtinen P, Lomivorotov V, Mehta RH, Mušič Š, Pollesello P, Rex S, Riha H, Rudiger A, Salmenperä M, Szudi L, Tritapepe L, et al. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion. *Int J Cardiol*. 2015;184:323-336. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.02.022.
20. Kamath SR, Jaykumar I, Matha S. Levosimendan. *Indian Pediatr*. 2009;46(7):593-596.
21. Pathak A, Lebrin M, Vaccaro A, Senard JM, Despas F. Pharmacology of levosimendan: inotropic, vasodilatory and cardioprotective effects. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(5):341-349. doi: 10.1111/jcpt.12067.
22. Grossini E, Molinari C, Caimmi P, Uberti F, Vacca G. Levosimendan induces NO production through p38 MAPK, ERK and Akt in porcine coronary endothelial cells: role for mitochondrial K(ATR) channel. *Br J Pharmacol*. 2009;156(2):250-261. doi: 10.1111/j.1476-5381.2008.00024.x.
23. Parissis JT, Karavidas A, Bistola V, Arapi S, Paraskevidis IA, Farmakis D, Korres D, Filippatos G, Matsakas E, Kremastinos DT. Effects of levosimendan on flow-mediated vasodilation and soluble adhesion molecules in patients with advanced chronic heart failure. *Atherosclerosis*. 2008;197(1):278-282. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.04.023.
24. Krychtiuk KA, Watzke L, Kaun C, Buchberger E, Hofer-Warbinek R, Demyanets S, Pisoni J, Kastl SP, Rauscher S, Gröger M, Aliabadi A, Zuckermann A, Maurer G, de Martin R, Huber K, Wojta J, Speidl WS. Levosimendan exerts anti-inflammatory effects on cardiac myocytes and endothelial cells in vitro. *Thromb Haemost*. 2015;113(2):350-362. doi: 10.1160/TH14-06-0549.
25. Leppikangas H, Järvelä K, Sisto T, Maaranen P, Virtanen M, Lehto P, Karlsson S, Kööbi T, Lindgren L. Preoperative levosimendan infusion in combined aortic valve and coronary bypass surgery. *Br J Anaesth*. 2011;106(3):298-304. doi: 10.1093/bja/aeq402.
26. Papp Z, Agostoni P, Alvarez J, Bouchez S, Brito D, Černý V, Comin-Colet J, Crespo-Leiro MG, Delgado JF, Édes I, Eremenko AA, Farmakis D, Fedele F, Fonseca C, Fruhwald S, Girardis M, Guarracino F, Harjola VP, Heringlake M, Herpain A, Heunks LMA, Husebye T, Ivancan V, Karason K, Kaul S, et al. Levosimendan Efficacy and Safety: 20 Years of SIMDAX in Clinical Use. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;76(1):4-22. doi: 10.1097/FJC.0000000000000859.
27. Münzel T, Daiber A, Mülsch A. Explaining the phenomenon of nitrate tolerance. *Circ Res*. 2005;97(7):618-628. doi: 10.1161/01.RES.0000184694.03262.6d.
28. Oelze M, Knorr M, Kröller-Schön S, Kossmann S, Gottschlich A, Rümmler R, Schuff A, Daub S, Doppler C, Kleinert H, Gori T, Daiber A, Münzel T. Chronic therapy with isosorbide-5-mononitrate causes endothelial dysfunction, oxidative stress, and a marked increase in vascular endothelin-1 expression. *Eur Heart J*. 2013;34(41):3206-3216. doi: 10.1093/eurheartj/ehs100.
29. Münzel T, Sayegh H, Freeman BA, Tarpey MM, Harrison DG. Evidence for enhanced vascular superoxide anion production in nitrate tolerance. A novel mechanism underlying tolerance and cross-tolerance. *J Clin Invest*. 1995;95(1):187-194. doi: 10.1172/JCI117637.
30. Thomas GR, DiFabio JM, Gori T, Parker JD. Once daily therapy with isosorbide-5-mononitrate causes endothelial dysfunction in humans: evidence of a free-radical-mediated mechanism. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(12):1289-1295. doi: 10.1016/j.jacc.2006.10.074.
31. Kleschyov AL, Oelze M, Daiber A, Huang Y, Mollnau H, Schulz E, Sydow K, Fichtlscherer B, Mülsch A, Münzel T. Does nitric oxide mediate the vasodilator activity of nitroglycerin? *Circ Res*. 2003;93(9):e104-112. doi: 10.1161/01.RES.0000100067.62876.50.
32. Knorr M, Hausding M, Kröller-Schuhmacher S, Steven S, Oelze M, Heeren T, Scholz A, Gori T, Wenzel P, Schulz E, Daiber A, Münzel T. Nitroglycerin-induced endothelial dysfunction and tolerance involve adverse phosphorylation and S-Glutathionylation of endothelial nitric oxide synthase: beneficial effects of therapy with the AT1 receptor blocker telmisartan. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(10):2223-2231. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.232058.
33. Bahra M, Kapil V, Pearl V, Ghosh S, Ahluwalia A. Inorganic nitrate improves vascular compliance but does not alter flow mediated dilatation in healthy volunteers. *Nitric Oxide*. 2012;26(4):197-202. doi: 10.1016/j.niox.2012.01.004.
34. Ayres JK, Maani CV. Milrinone. StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publ.*; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532943>.
35. Mody BP, Khan MH, Zaid S, Ahn C, Lloji A, Aronow WS, Gupta CA, Levine A, Gass AL, Cooper HA, Lanier GM. Survival With Continuous Outpatient Intravenous Inotrope Therapy in the Modern Era. *Am J Ther*. 2020;28(6):e621-e630. doi: 10.1097/MJT.0000000000001260.
36. Qiao J, Huang F, Lum H. PKA inhibits RhoA activation: a protection mechanism against endothelial barrier dysfunction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003;284(6):L972-L980. doi: 10.1152/ajplung.00429.2002.
37. Shao T, Zhang Y, Tang R, Zhang H, Wang Q, Yang Y, Liu T. Effects of milrinone on serum IL-6, TNF- α , Cys-C and cardiac functions of patients with chronic heart failure. *Exp Ther Med*. 2018;16(5):4162-4166. doi: 10.3892/etm.2018.6672.
38. Jaeschke H, Hasegawa T. Role of neutrophils in acute inflammatory liver injury. *Liver Int*. 2006;26(8):912-919. doi: 10.1111/j.1478-3231.2006.01327.x.
39. Lee S-O, Jeong Y-J, Yu MH, Lee J-W, Hwangbo MH, Kim C-H, Lee I-S. Wogonin suppresses TNF- α

- induced MMP-9 expression by blocking the NF-kappaB activation via MAPK signaling pathways in human aortic smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;351(1):118-125. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.10.006.
40. Wright JL, Tai H, Wang R, Wang X, Chung A. Cigarette smoke upregulates pulmonary vascular matrix metalloproteinases via TNF-alpha signaling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007;292(1):L125-L133. doi: 10.1152/ajplung.00539.2005.
41. Chong LYZ, Satya K, Kim B, Berkowitz R. Milrinone Dosing and a Culture of Caution in Clinical Practice. *Cardiol Rev.* 2018;26(1):35-42. doi: 10.1097/CRD.000000000000165.

MODERN POSSIBILITIES OF MEDICAL CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE IN THE INTRAOPERATIVE AND EARLY POSTOPERATIVE PERIOD AFTER MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

R. E. Yakubtsevich¹, K. O. Kratkou²

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Grodno Regional Clinical Cardiology Center, Grodno, Belarus

Background: Endothelial dysfunction is the main link in the development of cardiovascular diseases, which leads to ischemic heart disease (coronary artery disease) and its complications. There are many medicines available for the treatment of coronary artery disease. However, not all groups of drugs are able to positively affect endothelial function.

Purpose. Based on the literature data, to study the effect of the main groups of drugs for the treatment of coronary artery disease on endothelial function and systemic hemodynamics in cardiac surgery patients after myocardial revascularization.

Material and methods: The review and analysis of literature data from 46 sources are presented.

Results: Angiotensin converting enzyme receptor inhibitors, calcium sensitizers, phosphodiesterase type III inhibitors as well as beta blockers have a positive effect on endothelial function. Nitrates have a negative effect on its function in conditions of critical circulation and should be used with caution in endothelial dysfunction.

Conclusion: The data obtained indicate a positive effect of angiotensin converting enzyme receptor inhibitors, calcium sensitizers, type III phosphodiesterase inhibitors and beta blockers on endothelial function. However, these groups of drugs can negatively affect systemic hemodynamics in the perioperative period, which requires a deliberate approach when prescribing them.

Keywords: endothelial dysfunction, angiotensin II, angiotensin converting enzyme receptor inhibitors, beta-blockers, calcium sensitizers, levosimendan, nitrates, phosphodiesterase type III inhibitors, milrinone.

For citation: Yakubtsevich RE, Kratkou KO. Modern possibilities of medical correction of endothelial dysfunction in patients with ischemic heart disease in the intraoperative and early postoperative period after myocardial revascularization. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2022;20(1):13-20. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-1-13-20>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors

*Якубцевич Руслан Эдуардович / Yakubtsevich Ruslan, e-mail: jackruslan@tut.by, ORCID: 0000-0002-8699-8216
Кротков Кирилл Олегович / Kratkou Kirill, e-mail: k-krotkov@mail.ru

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 06.09.2021

Принята к публикации / Accepted for publication: 26.01.2022