

УДК 616.12-005.4-052-054(477.85)

В.К. Ташук, О.С. Полянська, О.І. Гулага

ТРИВАЛЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ХВОРИМИ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ПРИ ВИКОРИСТАННІ АНТАГОНІСТІВ АЛЬДОСТЕРОНУ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Проведено аналіз віддалених результатів використання антагоністів альдостерону (спіронолактону та еплеренону) у комплексному лікуванні хворих на інфаркт міокарда з серцевою недостатністю. Досліджено функціональний стан міокарда за допомогою ехокардіографії, визначено рівень нейрогуморальних месенджерів – альдостерону, ангіотензинперетворювального ферменту, передсердного натрійуретичного пептиду, фактору Віллебранда. Показано, що за використання еплеренону більш висока вірогідність відновлення у хворих функціонального стану міокарда – зростання фракції викиду на 16,1 %, ударного об'єму на

23,2 %. Згідно з теорією шансів встановлено, що за використання еплеренону ймовірність досягнення маси міокарда лівого шлуночка менше за $180,24 \pm 15,24$ г вірогідно вища, ніж за застосування спіронолактону ($t=2,10$; $p<0,05$). При аналізі концентрації в плазмі крові альдостерону встановлено, що через рік його вміст суттєво знизився в обох групах, хоча більш виражено в осіб, які приймали еплеренон ($p<0,01$).

Ключові слова: інфаркт міокарда, серцева недостатність, лікування, альдостерон, ангіотензинперетворювальний фермент, передсердний натрійуретичний пептид, фактор Віллебранда.

Вступ. На сучасному етапі в Україні відмічається зменшення абсолютної кількості померлих осіб на 15 %, проте смертність від гострого інфаркту міокарда (ГІМ) зросла на 8,9 %. Одним із важливих завдань лікування хворих на ГІМ є не тільки ліквідація проявів захворювання, запобігання його прогресуванню, стабілізації функціональної спроможності, а й запобігання розвитку змін, які в подальшому можуть призвести до погіршення якості життя пацієнта [3, 5]. Досягається це обґрунтованим впливом на провідні механізми розвитку ГІМ та його ускладнень на ранніх етапах виникнення, стабілізації функціональних параметрів серцево-судинної системи та створення умов для відновлення втрачених функцій чи оптимального пристосування та компенсації у змінених умовах функціонування серцево-судинної системи [6, 7]. У «Рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC) з діагностики і лікування гострої та хронічної серцевої недостатності – 2012» велика увага приділена питанню щодо розширення показів до використання блокаторів мінералокортикоїдних (альдостеронових) рецепторів.

Мета дослідження. Оцінити ефективність використання еплеренону у хворих на гострий інфаркт міокарда за оцінкою внутрішньосерцевої гемодинаміки, показниками нейрогуморальних месенджерів.

Матеріал і методи. Групу дослідження склали 54 особи, які рік тому перебували на стаціонарному лікуванні з приводу гострого Q-ГІМ з подальшим формуванням серцевої недостатності (СН) I-II А ст. Діагноз верифіковано згідно з Рекомендацією Асоціації кардіологів України 2012 року [1]. Середній вік пацієнтів склав $52,1 \pm 3,83$ року. Всі хворі були розподілені на дві клінічні групи. До першої групи увійшли 46 осіб, яким до базисної терапії включено неселективний антагоніст альдостерону (АА) спіронолактон (реєстраційний номер П № 011953/01 від 02.09.05 року) у добовій дозі 25 мг.

Другу групу склали 48 пацієнтів, яким базисна терапія була доповнена селективним АА еплереноном (№ UA/3752/0101, UA/3752/01/02 від 09.11.2005р). Доза препарату складала 25 мг на добу. Приймали препарат протягом усього періоду спостереження.

Визначення параметрів функціонального стану міокарда проводили за допомогою ехокардіографії (ЕхоКГ) з парастернальної та апікальної позиції по короткій та довгій осі з подальшим розрахунком показників кардіогемодинаміки: кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР), кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка (КСР), товщина міжшлуночкової перегородки в систолу та в діастолу (ТМШПс та ТМШПд), у кінці діастолі ЛШ визначали товщину задньої стінки лівого шлуночка в систолу та в діастолу (ТЗСЛШ). За формулами вираховували ряд показників – фракцію викиду (ФВ), кінцевий діастолічний об'єм (КДО), кінцевий систолічний об'єм (КСО), ударний об'єм (УО), масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) та індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ).

Окрім загальноклінічних та інструментальних обстежень, у всіх пацієнтів імуноферментним методом визначали рівні гормонів: альдостерону, ангіотензинперетворювального фактору (АПФ), передсердного натрійуретичного пептиду (ПНУП) та фактору Віллебранда (ФВб).

Статистична обробка результатів досліджень проводилась із використанням електронних таблиць Microsoft® Office Excel (build 11.5612.5703), програми для статистичної обробки Statgraphics Plus5.1 Enterprise edition (©Statistical Graphics corp. 2001). Для прогнозування перебігу захворювання, визначення ймовірності виникнення очікуваної події в пацієнтів, що відрізняються вихідними параметрами, нами використана теорія шансів [8].

Результати дослідження та їх обговорення. При аналізі показників внутрішньосерцевої гемо-

Таблиця 1

Динаміка показників ехокардіографії у хворих на інфаркт міокарда з серцевою недостатністю в процесі лікування

№ п/п	Показник	I група					II група				
		До лікування		Після лікування		Через рік	До лікування		Після лікування		Через рік
		1	2	3	4		5	6			
1.	КДР (см)	4,88±0,28	4,91±0,17	4,96±0,27	4,83±0,18	5,05±0,21	5,02±0,18				
2.	КСР (см)	3,53±0,21	3,49±0,18	3,69±0,10	3,49±0,15	3,32±0,26	3,31±0,16				
3.	ТМШПс (см)	1,0±0,06	1,0±0,07	0,9±0,01	1,2±0,07	1,0±0,05 p-4-5*	1,0±0,04 p-4-6*				
4.	ТМШПд(см)	1,01±0,08	1,07±0,05	1,02±0,02	1,02±0,06	0,97±0,08	1,03±0,04				
5.	ТЗСЛШс (см)	1,02±0,04	1,17± 0,09 p-1-2*	1,06±0,04	1,19±0,06	0,97±0,03 p-2-5*; p-4-5*	1,05±0,06				
6.	ТЗСЛШд (см)	0,98±0,09	1,09±0,05	0,91±0,12	1,08±0,06	0,96±0,11	1,08±0,04				
7.	КДО (мл)	114,90±4,52	114,92±9,49	117,97± 15,76	110,51± 9,73	122,89± 11,68	120,23± 10,25				
8.	КСО (мл)	53,75±7,28	52,35±6,70	58,93±8,11	51,56±5,14	47,19±8,66	44,97±5,59 p-3-6*				
9.	УО (мл)	61,15±9,33	62,58±6,88	59,94±5,68	58,96±5,72	75,69±8,36 p-4-5**	76,73±6,76 p-4-6**				
10.	ФВ (%)	53,26±3,02	55,46±3,93	50,28±2,83	53,43±2,27	62,72±4,74 p-3-5* p-4-5*	63,71±2,87 p-3-6* p-4-6*				
11.	ММЛШ (г)	179,91± 21,49	201,73± 17,45	179,09± 13,22	190,31± 16,69	183,51± 22,04	203,31± 15,99				
12.	ІММЛШ (г/м ²)	91,27±10,30	102,74±9,27	89,19±2,55	95,25±8,59	93,43±10,75	111,49±5,78 p-3-6*				

Примітка. * - коефіцієнт вірогідності - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ (наведені тільки статистично вірогідні відмінності)

Таблиця 2

Вплив еплеренону/спіронолактону на зміни показників ехокардіографії у хворих на інфаркт міокарда через рік після стаціонарного лікування

№ п/п	Показник	t	P
1.	Фракція викиду (%) >60,05±5,28/≤60,05±5,28	2,23	<0,05
2.	ММЛШ (г) <180,24±15,24/≥180,24±15,24	2,10	<0,05
3.	ІММЛШ (г/м ²) <95,22±6,87/≥95,22±6,87	2,75	<0,01
4.	КСО (мл) <50,23±5,14/≥50,23±5,14	2,10	<0,05
5.	УО (мл) >60,24±6,73/≤60,24±6,73	2,23	<0,05

Таблиця 3

Динаміка показників нейрогуморальної регуляції у хворих на інфаркт міокарда з серцевою недостатністю через рік

№ п/п	Показник	Контроль	І група		ІІ група	
		1	2	3	4	5
			До лікування	Через рік	До лікування	Через рік
1.	Альдостерон (пмоль/л)	152,34± 16,24	239,03± 11,45 p-1-2-**	198,74± 21,44 p-2-3-*	242,11± 10,72 p-1-4-**	158,54± 12,01 p-4-5-***
2.	Ангіотензин-перетворювальний фактор (мкмоль/хв/л)	51,98± 3,45	70,24± 2,61 p-1-2-**	57,52± 3,18 p-2-3-*	71,65± 3,56 p-1-4-*	49,44± 2,56 p-4-5-**
3.	Натрійуретичний пептид (пг/мл)	31,82± 7,60	56,97 ± 6,42 p-1-2-*	24,37± 5,72 p-2-3-***	58,77± 7,48 p-1-4-*	11,19± 4,73 p-4-5-***
4.	Фактор Віллебранда (мг/л)	0,89± 0,06	1,15± 0,03 p-1-2-**	1,05± 0,03 p-2-3-*	1,18± 0,09 p-1-4-**	0,68± 0,08 p-4-5-***

Примітка. * - коефіцієнт вірогідності - $p < 0,05$; ** - $< 0,01$; *** - $< 0,001$ (наведені тільки статистично вірогідні відмінності)

динаміки встановлено, що в пацієнтів обох груп спостерігалися позитивні зміни параметрів функціонального стану міокарда за даними ЕхоКГ (табл. 1). Нами виявлено, що КСР за використання спіронолактону незначно зростав, а за використання еплеренону – знижувався. ФВ за використання спіронолактону через рік після стаціонарного лікування зменшилася на 5,6 %, а за використання еплеренону зросла на 16,1 %, вірогідно перевищуючи такий показник у пацієнтів І групи ($p < 0,05$). УО через рік після проведеного лікування по-різному змінювався в обох групах. Так, у І групі показник зменшувався на 1,9 %, а в ІІ – зростав на 23,2 % ($p < 0,01$). Товщини ЗСЛШд та МШПд змінювалися статистично не вірогідно.

Для оцінки ефективності проведеного комплексного лікування з використанням селективного та неселективного АА нами, за використання теорії шансів, проведено аналіз ймовірності змін параметрів ЕхоКГ (табл. 2). Встановлено,

що за використання еплеренону вірогідна ймовірність зростання у пацієнтів ФВ понад 60,05±5,28 % порівняно зі спіронолактоном ($t=2,23$; $p < 0,05$), що підтверджує перевагу селективного АА для відновлення порушеної скоротливої здатності міокарда. Разом з тим, саме альдостерон, надмірна концентрація якого спостерігається при ІМ і зумовлює морфофункціональні порушення, прогресування яких більш ефективно переривається використанням селективного АА.

При оцінці ймовірності регресії гіпертрофії лівого шлуночка через рік після стаціонарного лікування виявлено різний вплив препаратів, що досліджувались. Так, за використання еплеренону ймовірність досягнення ММЛШ менше за 180,24±15,24 г вірогідно вища, ніж за застосування спіронолактону ($t=2,10$; $p < 0,05$). Така ж закономірність спостерігалась і для ІММЛШ – ймовірність зниження цього показника також високовірогідно вища за використання еплеренону

($t=2,75$; $p<0,01$). При застосуванні еплеренону у пацієнтів через рік після ГІМ виявлено вірогідну ймовірність зменшення ММЛШ $<180,24 \pm 15,24$ г та ймовірність зниження КСО менше за $50,23 \pm 5,14$ мл ($t=2,101$; $p < 0,05$). Вплив різних АА на ймовірність змін УО також різний – виявлена вірогідна ймовірність зростання УО понад $60,24 \pm 6,73$ мл за використання еплеренону порівняно зі спіронолактоном ($t=2,23$; $p<0,05$).

При аналізі рівня нейрогуморальних месенджерів, що беруть активну участь у регуляції серцево-судинної діяльності та реалізації компенсаторно-приспосувальних механізмів, виявлено (табл. 3), що рівень гормонів в обох групах суттєво зменшувався. При аналізі концентрації в плазмі крові альдостерону встановлено, що через рік його вміст суттєво знизився в обох групах, хоча більш виражено в осіб, які приймали еплеренон ($p<0,01$). Тривалий ефект зниження концентрації альдостерону, з нашого погляду, зумовлений тим, що своєчасне й ефективне блокування надмірного синтезу цього гормону та запобігання його дії на рецептори дає можливість перервати шляхи ініціації його синтезу, реалізації пошкоджувальної дії на серцево-судинну систему, а також розірвати патологічне коло взаємостимуляції гормонів [3, 4]. Доказом цьому слугує динаміка концентрації АПФ, основного ініціатора синтезу альдостерону, яка в пацієнтів обох груп через рік значно знижувалась, причому більш виражено і вірогідно в пацієнтів, які отримували еплеренон.

Зниження плазмової концентрації альдостерону в цей період супроводжувалося також вірогідним зниженням рівня ПНУП, який за своєю дією забезпечує протилежний ефект - стимулює натрійурез та зменшує ОЦК. Характерно, що концентрація ПНУП у пацієнтів II групи була майже у два рази нижчою, ніж у пацієнтів I групи ($p<0,001$). Зважаючи на те, що синтез ПНУП ініціюється через подразнення баро- та хеморецепторів передсердя при зростанні об'єму циркулюючої крові, підвищенні тиску в порожнинах передсердь за умови зростання переднавантаження, така динаміка концентрації цього нейрогуморального регулятора водно-електролітного балансу є свідченням зменшення прогресування СН, що досягнуто в пацієнтів завдяки виключенню патогенної дії надмірного зростання концентрації альдостерону через застосування селективного його антагоністу [2, 8].

Плазмова концентрація ФВб – одного з важливих регуляторів коагуляційного гомеостазу та маркерів ендотеліальної дисфункції [5], також суттєво знижувалась, причому більш виражено у пацієнтів, що приймали еплеренон.

Статистичний аналіз ефективності АА за використання теорії шансів свідчить, що в пацієнтів, яким у комплексному лікуванні при ГІМ із СН був включений еплеренон, існує більш вірогідна ймовірність зниження рівня альдостерону до фізіологічних параметрів порівняно з пацієнтами, що приймали спіронолактон ($t=2,10$; $p<0,05$). Ша-

нси суттєвого зниження в таких пацієнтів концентрації АПФ також вірогідно вищі ($t=2,29$; $p<0,05$), як і ймовірність значного зниження концентрації ПНУП ($t=2,75$; $p<0,01$).

Таким чином, проведені дослідження свідчать про більш високу ефективність еплеренону в процесі лікування хворих на ГІМ, при прийомі якого виявлено зниження концентрації альдостерону ($p<0,001$), вірогідне зниження рівня ПНУП ($p<0,01$), покращення скоротливої здатності міокарда, насосної функції серця, зменшення маси міокарда у віддалений період спостереження за пацієнтами.

Висновки

1. Використання антагоністів альдостерону в комплексному лікуванні хворих на гострий інфаркт міокарда через рік сприяє зниженню активності нейрогуморальних месенджерів, відновленню параметрів функціонального стану міокарда, при цьому більш ефективним є еплеренон.

2. Виявлена ймовірність покращення скоротливої здатності міокарда, насосної функції серця, зменшення маси міокарда впродовж року при використанні еплеренону у хворих на гострий інфаркт міокарда.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження впливу антагоністів альдостерону на інші патогенетичні ланки розвитку та прогресування серцевої недостатності, процеси протеолізу та фібринолізу у віддалені терміни спостереження.

Література

1. Клінічні рекомендації з діагностики та лікування гострої серцевої недостатності: оновлення 2012 року / О.М. Пархоменко, К.М. Амосова, Г.В. Дзяк [та ін.] // [Електронний ресурс] Електронний науково-практ. ж. про кардіол. – 2013. – №2. – С.1-30. – Режим доступу до журналу: strazhesko.org.ua/inc/materials/gsn_recommend_2012_final.doc.
2. 25-hydroxyvitamin d levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies / P. Brondum-Jacobsen, M. Benn, G.B. Jensen [et al.] // *Arterioscler. Thromb Vasc. Biol.* – 2012. – Vol. 32, № 11. – P. 2794-2802.
3. Aldosterone, mortality, and acute ischaemic events in coronary artery disease patients outside the setting of acute myocardial infarction or heart failure / F. Ivanes, S. Susen, F. Mouquet [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, № 2. – P. 191-202.
4. Braunwald E. The rise of cardiovascular medicine / E. Braunwald // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, № 7. – P. 838-845.
5. Braunwald E. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group experience / E. Braunwald, M.S. Sabatine // *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* – 2012. – Vol. 144, № 4. – P. 762-770.
6. Cardiovascular mortality and heart failure risk score for patients after ST-segment elevation acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (Data from the Leiden MISSION! Infarct Registry) / M.L. Antoni, G.E. Hoogslag, H. Boden [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 109, № 2. – P. 187-194.
7. Determinants and consequences of renal function variations with aldosterone blocker therapy in heart failure patients after myocardial infarction: insights from the

- Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study / P. Rossignol, J.G. Cleland, S. Bhandari [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 125, № 2. – P. 271-279.
8. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms / F. Zannad, J. McMurray, H. Krum [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 1, № 364. – P. 11-21.
9. McMurray J. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 / J. McMurray, S. Adamopoulos // Europ. Heart J. – 2012. – Vol. 5, № 33. – P. 1787-1847.
10. Messaoudi S. Aldosterone and the mineralocorticoid receptor / S. Messaoudi, F. Jaisser // Eur. Heart J. Suppl. – 2012. – Vol. 13. – Suppl. B. – B4-B9.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТАГОНИСТОВ АЛЬДОСТЕРОНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В.К. Ташчук, О.С. Полянская, О.И. Гулага

Резюме. Проведен анализ отдаленных результатов использования антагонистов альдостерона (спиронолактона и эплеренона) в комплексном лечении больных инфарктом миокарда с сердечной недостаточностью. Исследовано функциональное состояние миокарда с помощью эхокардиографии, определен уровень нейрогуморальных мессенджеров – альдостерона, ангиотензинпревращающего фермента, предсердного натрийуретического пептида, фактора Виллебранда. Показано, что при использовании эплеренона более высокая вероятность восстановления у больных функционального состояния миокарда – рост фракции выброса на 16,1 %, ударного объема – на 23,2%. Согласно теории шансов установлено, что при использовании эплеренона вероятность достижения массы миокарда левого желудочка менее 180,24±15,24 г достоверно выше, чем при применении спиронолактона (t=2,10, p<0,05).

При анализе концентрации в плазме крови альдостерона установлено, что через год его содержание в крови существенно снизилось в обеих группах, хотя более выражено у больных, принимавших эплеренон (p<0,05).

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, альдостерон, ангиотензинпревращающий фермент, предсердный натрийуретический пептид, фактор Виллебранда, ремоделирование.

A PROLONGED FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH USING ALDOSTERONE ANTAGONISTS

V.K. Tashchuk, O.S. Polianska, O.I. Gulaga

Abstract. We have carried out an analysis of longterm results of using aldosterone antagonists (spironolactone and eplerenone) in a holiatry of patients with myocardial infarction and heart failure. The functional condition of the myocardium has been investigated by means of electrocardiography, the level of the neurohumoral messengers – aldosterone, angiotensin-converting enzyme, atrial natriuretic peptide, Willebrand's factor has been determined. It has been demonstrated that with the use of eplerenone there exists a higher probability of restoring the functional state of the myocardium in patients – an increase of the ejection fraction by 16,1 %, the stroke volume by 23,2 %. According to the theory of chances it has been established that, while using eplerenone, the likelihood of achieving the mass of the myocardium of the left ventricle less than 180,24±15,24 g is significantly higher than the use of spironolactone (t=2,10, p<0,05). While analyzing the concentration of the blood plasma aldosterone it was establishes that in a year its content essentially decreased in both groups, although it was more marked in persons who took eplerenone (p<0,01).

Key words: myocardial infarction, heart failure, aldosterone, angiotensin-converting enzyme, atrial natriuretic peptide, Willebrand's factor.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsy)

Рецензент – д.мед.н. Т.О. Ілащук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 2 (66). – P. 132-136

Надійшла до редакції 21.02.2013 року