

УДК 616.12-005.4-008-06:616.61-002.2

В.К. Тащук,

О.С. Полянська,

О.І. Гулага,

О.М. Гінгуляк,

О.В. Савчук

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ІНФАРКТУ МІОКАРДА ТА ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК НА ТЛІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ АНТАГОНІСТІВ АЛЬДОСТЕРОНУ

Ключові слова: інфаркт міокарда, артеріальна гіпертензія, хронічна хвороба нирок, серцева недостатність, антагоністи альдостерону.

Резюме. Перебіг гострого Q-інфаркту міокарда з наявною артеріальною гіпертензією супроводжується надмірною активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, втратою скоротливості гладеньком'язових клітин, розширенням передсердь, а зменшення нейропептиду вазопресину за використання антагоністів альдостерону промотує функціонуючий захист розвитку серцевої недостатності. Еплеренон, порівняно зі спіронолактоном, сприяє більш вираженому зниженню концентрації альдостерону, особливо у хворих з хронічною хворобою нирок II стадії. Параметри нейрогуморальних показників служать не тільки діагностичними маркерами перебігу захворювання, окремі з них є незалежними предикторами розвитку та прогресування кардіоваскулярних катастроф.

Вступ

У значної кількості пацієнтів трактується одностороннє порушення роботи функцій нирок та серця. Одним із важливих завдань лікування хворих на гострий інфаркт міокарда (ГІМ), залежно від наявної артеріальної гіпертензії (АГ) та хронічної хвороби нирок (ХХН), є не тільки обмеження проявів захворювання, а й запобігання його прогресуванню [2,4]. Прогноз серцево-судинних захворювань погіршується при зниженні функції роботи нирок, що підтверджено багатьма клінічними дослідженнями. За даними дослідження HOPE, легка дисфункція нирок (креатинін 124-200 мкмоль/л) незалежно від інших факторів ризику і лікування супроводжувалася збільшенням на 40% серцево-судинних ускладнень. Зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 60 мл/хв уже пов'язане з підвищенням серцево-судинної смертності на 50% [2,3,4]. Відомо [6,7], що порушення функції нирок суттєво впливає на активність нейрогуморальних чинників, які беруть участь у регуляції серцево-судинної системи, реалізації компенсаторно-приспосувальних реакцій при ГІМ. У зв'язку з цим, нами проведено аналіз динаміки рівня вазоактивних речовин у хворих на ГІМ з/без АГ і ХХН при застосуванні антагоністів альдостерону (АА).

Мета дослідження

Вивчити вплив антагоністів альдостерону на нейрогуморальні порушення при гострому інфаркті міокарда на тлі артеріальної гіпертензії, хронічної хвороби нирок та виникнення і прогресування серцевої недостатності.

Матеріал і методи

Групу дослідження становили 106 пацієнтів, які знаходились на стаціонарному лікуванні з приводу гострого

Q-інфаркту міокарда. Діагноз верифіковано згідно з стандартами Української асоціації кардіологів. Середній вік хворих становив $51,5 \pm 3,94$ роки. Пацієнти розподілені залежно від коливань артеріального тиску (АТ) $\leq 140/90$ мм рт.ст., групи без ознак АГ і з визначеним діагнозом АГ за рівнем систолічного АТ розрізнялись достовірно ($117,6 \pm 2,7$ і $156,2 \pm 2,7$ мм рт.ст., $p < 0,001$). Формулювання діагнозу та розподіл на стадії ХХН здійснено відповідно рекомендацій Української асоціації нефрологів (2011 р.) за оцінкою параметрів (ШКФ) на тлі хронічного пієлонефриту у фазі ремісії. Хворі розподілені на 2 групи залежно від рівня ШКФ (визначали за формулою Кокрофта-Голта): до 1 групи зараховані хворі з рівнем ШКФ ≤ 90 мл/хв, до 2 групи - з рівнем ШКФ > 90 мл/хв. Окрім загальноклінічних та інструменталь-

них обстежень, у всіх хворих імуноферментним методом визначали рівні гормонів: альдостерону (Альдо), ангіотензинперетворювального фактора (АПФ) - вихідних і за лікування згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів [3] (антикоагулянти, дезагреганти, нітрати пролонгованої дії, β -адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, статини і один з АА (спіронолактон або еплеренон)). Статистична обробка результатів досліджень проводилась з використанням електронних таблиць Microsoft® Office Excel (build 11.5612.5703), програми для статистичної обробки Statgraphics Plus5.1 Enterprise edition (©Statistical Graphics corp. 2001).

Обговорення результатів дослідження

Власні результати, в розподілі пацієнтів з Q-ГІМ на групи залежно від наявної/відсутньої АГ, засвідчили про переважання у хворих на Q-ГІМ вмісту альдостерону в 1,6 раза понад контрольного показника, і становив $240,58 \text{ ммоль/л}$ ($p < 0,001$); при цьому вихідний рівень альдостерону на $12,7\%$ ($p < 0,05$) був більшим в зіставленні групи з АГ проти групи з нормальним АТ, що зберігалось і за лікування ($10,6\%$, $p < 0,05$), оскільки гіперпродукція альдостерону є відображенням надмірної активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).

У пацієнтів з Q-ГІМ визначено збільшення рівня АПФ ($70,9 \text{ мкмоль/хв/л}$) в 1,4 раз проти контрольної групи ($p < 0,01$), аналіз якого залежно від АГ засвідчив про відсутність достовірних змін показника на виході за АГ проти відсутньої АГ ($1,4\%$ переважання, $p > 0,5$), при тенденції до переважання цього показника за лікування ($-6,2\%$, $p > 0,5$), а отже, такий зв'язок може пояснюватися патогенною дією АПФ при Q-ІМ з/без АГ за перетворення ангіотензину I в ангіотензин II і активації скорочення гладеньком'язових клітин (ГМТ).

Наслідком Q-ІМ є вихідна активація РААС з патогенною дією АПФ і активацією коагуляційного потенціалу, а отже активації скорочення ГМК випереджає серцеву недостатність (СН) (підтверджує вихідний вазопресин), у обстежених хворих на Q-ІМ з АГ спостерігається надмірна активація РААС, що проявляється у зростанні концентрації альдостерону та АПФ. Також обстежені хворі сформовані на 2 групи залежно від стадій ХХН [1]: до першої групи увійшли 52 хворих, яким до лікування включено неселективний АА спіронолактон, добова доза становила [2] 25 мг упродовж 28 діб (розподіл пацієнтів з ХХН у цій групі - з ХХН II ст. 18 осіб, з ХХН I ст. - 34). Другу групу становили 54 пацієнти, яким медикаментозна терапія була доповнена селективним АА епле-

реноном. Доза препарату [5] - 25 мг на добу впродовж 28 діб (розподіл ХХН у цій групі - з ХХН II ст. 19 пацієнтів, ХХН I ст. - 35).

Однією з провідних причин виникнення та прогресування ГІМ з ХХН можуть слугувати нейроендокринні та нейрогуморальні порушення - зміни концентрації Альдо, АПФ, які сприяють розвитку структурних змін ішемізованого міокарда.

При застосуванні спіронолактону встановлено вірогідне зниження концентрації в плазмі крові рівня Альдо у хворих на ГІМ з ХХН II ст. (з $245,08 \pm 17,38$ до $195,15 \pm 13,82 \text{ пмоль/л}$; $p < 0,05$). У пацієнтів з ХХН I ст. концентрація Альдо хоч і знижувалась, однак відмінності були статистично невірогідні.

У групі хворих, що отримували еплеренон, виявлено вірогідне зниження концентрації Альдо як у пацієнтів з ХХН II ст. (з $275,59 \pm 23,43$ до $169,37 \pm 24,46 \text{ пмоль/л}$; $p < 0,001$), так і у пацієнтів з ХХН I ст. (з $229,77 \pm 13,76$ до $156,76 \pm 5,76 \text{ пмоль/л}$; $p < 0,05$).

При порівняльному аналізі впливу спіронолактону та еплеренону на концентрацію Альдо у хворих на ГІМ з різними стадіями ХХН виявлені певні відмінності, які, на наш погляд, мають практичне значення. Так, застосування АА у пацієнтів з ХХН II ст. сприяло більш вираженому зниженню рівня Альдо порівняно з пацієнтами з ХХН I ст. При цьому відсоткове зниження Альдо в пацієнтів з ХХН II ст. під час прийому спіронолактону становило (?) $-20,4\%$, а в групі еплеренону ($\Delta\%$) $-38,6\%$. У пацієнтів з ХХН I ст. у I групі відсоткове зниження Альдо становило ($\Delta\%$) $-15,6\%$, а в II групі (?) $-31,8\%$.

Звертає на себе увагу більш виражене зниження концентрації Альдо у хворих із ХХН II ст., що зумовлено дещо вищим вихідним рівнем його концентрації, яке є свідченням вагомого впливу цього гормону на порушення функції нирок при розвитку ГІМ [5,8].

Активність АПФ у хворих, що приймали спіронолактон, з ХХН II ст. мала тенденцію до невірогідного зростання, а в групі еплеренону високовірогідно знижувалась (з $81,33 \pm 4,06$ до $55,47 \pm 4,41 \text{ ммоль/хв/л}$; $p < 0,001$). У пацієнтів з ХХН I ст. активність АПФ в групі I знижувалась з $74,01 \pm 4,87$ до $65,17 \pm 2,62 \text{ ммоль/хв/л}$ ($p < 0,05$), а в групі II - з $68,08 \pm 2,95$ до $52,86 \pm 2,31 \text{ ммоль/хв/л}$ ($p < 0,05$).

Показники відношення динаміки активності АПФ (?) у хворих на ІМ з різними стадіями ниркової дисфункції при застосуванні спіронолактону та еплеренону також суттєво відрізнялись. Так, в групі хворих, що приймали спіронолактон, відсоткові зміни концентрації АПФ у пацієнтів з

ХХН II ст. становили ($\Delta\%$) +6,6%, а в групі хворих, які отримували еплеренон (?%) -31,8%. У пацієнтів з ХХН I ст. $\Delta\%$ АПФ при використанні спіронолактону становила ($\Delta\%$) -11,9%, а при прийомі еплеренону ($\Delta\%$) -32,3%.

Активация ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що виникає внаслідок ГІМ, призводить до каскадної реакції наростання концентрації нейрогуморальних месенджерів. Надмірний синтез Альдо через затримку нирками натрію та води призводить до збільшення об'єму циркулюючої крові, зменшення серцевого викиду та прогресування СН [8,10]. А через зростання активності АПФ сприяє збільшенню рівня ангіотензину II, який завдяки вазоконстрикції та ендотеліальній дисфункції є фактором пошкодження при ГІМ. При ГІМ на тлі ХХН виявляється підвищена активність симпатoadреналової системи, ендотеліальна дисфункція, системна прозапальна та нейрогуморальна активация, що призводить до формування та прогресування СН [1,9]. Використання еплеренону у хворих на ГІМ при ренокардіальному синдромі з урахуванням стадії ХХН дає можливість впливати на виникнення та прогресування СН.

Висновки

1. Перебіг гострого Q-інфаркту міокарда з наявною артеріальною гіпертензією супроводжується надмірною активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, втратою скоротливості гладеньком'язових клітин, розширенням передсердь, а зменшення нейропептиду вазопрессину за використання антагоністів альдостерону промотує функціонуючий захист розвитку серцевої недостатності.

2. Використання спіронолактону у хворих на гострий інфаркт міокарда з хронічною хворобою нирок II ст. призводить до зниження рівня альдостерону ($p < 0,05$), а у пацієнтів з ХХН I ст. виявлено зменшення рівня ангіотензинперетворювального ферменту ($p < 0,05$).

3. У групі хворих на гострий інфаркт міокарда з ХХН II ст., що приймали еплеренон, виявлено вірогідне зниження концентрації альдостерону ($p < 0,001$), передсердного натрійуретичного пептиду ($p < 0,01$), ангіотензинперетворювального ферменту ($p < 0,001$) та фактора Віллебранда ($p < 0,05$), а у хворих з ХХН I ст. спостерігалось вірогідне зниження концентрації альдостерону ($p < 0,05$), передсердного натрійуретичного пептиду ($p < 0,05$), ангіотензинперетворювального ферменту ($p < 0,05$) та фактора Віллебранда ($p < 0,05$).

Перспективи подальших досліджень

Будуть продовжені пошуки в наміченому нау-

ковому напрямку.

Література. 1.Іванов Д.Д. Настанови KDIGO для клінічної практики з регулювання артеріального тиску при хронічному захворюванні нирок / Д.Д. Іванов, Л.А. Пиріг, М.Д. Іванова // Ж. "Почки". - 2013. - Т.1, Ч.03. - Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/35096>. 2.Проект клінічні рекомендації з діагностики та лікування гострої серцевої недостатності: оновлення 2012 року / О.М.Пархоменко, К.М.Амосова, Г.В. Дзяк [та ін.] // 2012. - Режим доступу: http://www.strazhesko.org.ua/inc/materials/gsn_recommend_2012_final.doc 3.Bauersachs J. Pre-clinical data on involvement of mineralocorticoid receptor activation in healing and remodeling post-myocardial infarction / J.Bauersachs, D. Fraccarolo // Eur.Heart J. Suppl. - 2012. - Vol.13. - Suppl.B. - B10-B14. 4.Bosch J. Ultrafiltration in heart failure with cardiorenal syndrome / J. Bosch, L.A Rios-Nogales Garces // N. Engl. J. Med. - 2013. - V.368, №12. - P.1158. 5.Costanzo M.R. Ultrafiltration in heart failure with cardiorenal syndrome / M.R. Costanzo, G.C. Fonarow, G.S. Filippatos // N. Engl. J. Med. - 2013. - V.368, №12. - P.1158-1159. 6.Cruz D.N. Cardiorenal syndrome in critical care: the acute cardiorenal and renocardiac syndromes// D.N. Cruz / Adv. Chronic Kidney Dis.- 2013.-V.20, №1. - P.56-66. 7.Declining in-hospital mortality and increasing heart failure incidence in elderly patients with first myocardial infarction / J. Ezekowitz, P. Kaul, J. Bakal [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiology. - 2012. - Vol. 53, №1. - P. 13-20. 8.Lee S.R. Novel Biomarkers for Cardio-renal Syndrome / S.R. Lee, K.H. Jeong // Electrolyte Blood Press. - 2012. - V. 10, №1. - P. 7-12. 9.McMuray J. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 / J. McMuray, S. Adamopolous // Europ. Heart J. - 2012. - V.12, № 33. - P.1787-1847. 10.Messaoudi S. Aldosterone and the mineralocorticoid receptor / S. Messaoudi, F. Jaisser // Eur.Heart J. Suppl. - 2012. - V.13. - Suppl.B. - B4-B9.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ИСПОЛЬЗУЯ АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА

В.К. Ташчук, Полянская О.С., О.И. Гулага, А.Н. Гингуляк, Е.В. Савчук

Резюме. Течение острого Q-инфаркта миокарда, сопровождающегося артериальной гипертензией, проявляется чрезмерной активацией ренин-ангиотензин-альдостеронової системи, потерей сократительной способности гладкомышечных клеток, расширением предсердий, а уменьшение нейропептида вазопрессина при использовании антагонистов альдостерона, обеспечивает функционирующую защиту развития сердечной недостаточности. Эплеренон по сравнению со спиронолактоном способствует более выраженному снижению концентрации альдостерона особенно у больных с хронической болезнью почек II стадии.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, антагонисты альдостерона.

EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF MYOCARDIAL INFARCTION WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION WITH USING ALDOSTERONE ANTAGONIST

V.K.Tashchuk, O.S.Polyanska, O.I.Gulaga, O.M.Gingulyak, E.V.Savchuk

Abstract. The course of acute Q-myocardial infarction with existing hypertension is accompanied by excessive activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, loss of contractility smooth muscle cells, expansion of atrium, and reduction of the neuropeptides vasopressin and use of aldosterone antagonists promotes protection of heart failure. Eplerenone versus spironolactone contributes to a marked reduction in aldosterone concen-

tration especially in patients with chronic kidney disease stage II. The levels of atrial natriuretic peptide, angiotensin-converting enzyme and Willebrand factor in these patients when using spironolactone had a statistically significant upward trend, and using eplerenone likely observed a decrease in their concentration. Options neurohormonal parameters are not only diagnostic markers of the disease, some of them are independent predictors of progression of cardiovascular accidents.

Keywords: myocardial infarction, hypertension, heart failure, chronic kidney disease, aldosterone antagonists.

**Higher State Educational Establishment of Ukraine
"Bukovinian State Medical University", Chernivtsi**

Clin. and experim. pathol. - 2016. - Vol.15, №4 (58). - P.118-121.

Надійшла до редакції 18.11.2016

Рецензент – проф. Т.О. Ілащук

*© Тащук В.К., Полянська О.С., Гулага О.І., Гінгуляк О.М.,
Савчук О.В., 2016*
