

УДК 616.12-005.4+616.12:612.13]-085.254.1

О.І.Гулага, В.К.Ташук, О.С.Полянська

ВПЛИВ ЕПЛЕРЕНОНУ НА ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВУ ГЕМОДИНАМІКУ У ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Досліджено ефективність лікування хворих на інфаркт міокарда з використанням селективного антагоніста альдостерону еплеренону. Виявлено зростання показників ехокардіографічного обстеження у хворих, до комплексного лікування яких уведено еплеренон, порівняно з відповідними даними в осіб на стандартному лікуванні. Виявлено зростання кінцево-діастолічного розміру, кінцево-діастолічного об'єму, кінцево-сistolічного об'єму (КСО), ударного об'єму, хвилинного об'єму крові, а фракція викиду збільшується

на 15 %. Проведені дослідження свідчать, що включення в комплексне лікування хворих на інфаркт міокарда антагоніста альдостерону еплеренону призводить до суттєвого покращання насосної та скоротливої функції міокарда, зменшення проявів ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ).

Ключові слова: серцева недостатність, інфаркт міокарда, еплеренон, ремоделювання.

Вступ. Покращання прогнозу та запобігання ускладненням у хворих, що перенесли інфаркт міокарда (ІМ), залишається однією з основних проблем у кардіології [1]. Перебіг захворювання у таких осіб має тенденцію до повторних ІМ, серцевої недостатності (СН), раптової смерті, відмічається висока кардіологічна та загальна летальність [1]. Прогресування хронічної СН після перенесеного ІМ відбувається за рахунок ремоделювання ЛШ із структурно-функціональними змінами серцевого м'яза, що характеризуються довготривалими адаптивними, а згодом – дезадаптивними процесами [2, 3]. Найбільш небезпечний період після перенесеного ІМ складає півроку, особливо загрозливим є перший місяць. Подальший прогноз життя та захворювання визначає правильність та адекватність призначеного стаціонарного та амбулаторного лікування [1]. Принципи лікування хворих, що перенесли ІМ, визначаються міжнародними рекомендаціями, що підтверджуються масштабними дослідженнями [7]. Згідно з оприлюдненими даними рандомізованого дослідження EPHEBUS уведення до комплексного лікування хворих, що перенесли ІМ, селективного антагоніста альдостерону еплеренону дозволяє уповільнити темпи післяінфарктного ремоделювання ЛШ та покращити прогноз і виживання пацієнтів [11, 14].

Мета дослідження. Вивчити ефективність лікування хворих на ІМ з використанням еплеренону.

Матеріал і методи. Клінічний матеріал склали 37 пацієнтів віком від 39 до 68 років, серед яких було 33 чоловіки (89 %) та 4 жінки (11 %), середній вік яких склав $51,5 \pm 3,94$ року. У всіх хворих діагностовано гострий ІМ. Діагноз верифіковано згідно зі стандартами Європейської організації кардіологів [8]. Всім пацієнтам проводилося стандартне лікування, яке включало: нітрати, β -адреноблокатори, антиагреганти, антагоністи кальцієвих каналів, інгібітори АПФ, діуретики. Нами проведено порівняльний аналіз показників ЕхоКГ у пацієнтів двох груп: I групу склали особи, що отримували стандартне лікування; II групу – особи, що окрім стандартного лікування отримували антагоніст альдостерону еплеренон у дозі 25 мг на

добу тривалістю 10 днів. Групою контролю слугували 10 здорових осіб відповідного віку. У всіх пацієнтів використали наступні методи дослідження: детальний збір скарг, анамнезу, ретельне об'єктивне обстеження, електрокардіографічне (ЕКГ) та ехокардіографічне (ЕхоКГ) дослідження в динаміці. Морфометричні параметри серця визначали за допомогою ЕхоКГ за загальноновизнаною методикою з парастернальної та апікальної позиції по короткій та довгій осі з наступним розрахунком показників кардіогемодинаміки: кінцево-діастолічний розмір (КДР) лівого шлуночка, кінцево-сistolічний розмір (КСР) лівого шлуночка, кінцево-діастолічний об'єм (КДО) лівого шлуночка, кінцево-сistolічний об'єм (КСО) лівого шлуночка, товщина міжшлуночкової перетинки в систолу та в діастолу (ТМШПс та ТМШПд), товщина задньої стінки лівого шлуночка в систолу та в діастолу (ТЗСЛШс та ТЗСЛШд), передньо-задній розмір лівого шлуночка (ΔS %), середній розмір товщини задньої стінки лівого шлуночка ($\Delta T_{Зс}$), середній розмір товщини міжшлуночкової перетинки лівого шлуночка ($\Delta T_{м}$), індекс внутрішньоміокардіальної напруги наприкінці першої третини систоли (Н), індикатор внутрішньоміокардіальної напруги (Δp). За формулами вираховували ряд показників:

$$\Delta S \% = (КДР - КСР) / КДР \times 100 (\%);$$

$$\Delta T_{Зс} = [T_{Зс}(с) - T_{Зс}(д)] : T_{Зс}(д) (\%);$$

$$\Delta T_{мН} = [T_{м}(с) - T_{м}(д)] : T_{Зс}(д) (\%);$$

$$H = AT(c) \times (КДР + КСР) : [T_{Зс}(с) + T_{Зс}(д) + T_{м}(д)] (\text{мм рт.ст});$$

$$\Delta p = [T_{Зс}(д) + T_{м}(д)] : КДР (\%).$$

Статистична обробка результатів досліджень проводилась з використанням електронних таблиць Microsoft® Office Excel (build 11.5612.5703) та програми для статистичної обробки Statgraphics Plus5.1 Enterprise edition (©Statistical Graphics corp. 2001). Перевірку закону розподілу вибірок на нормальність проводили при кількості варіант до 50 за допомогою критерію Шапіро-Вілкі [6]. Для перевірки гіпотези про рівність середніх використовували критерій Стюдента-Фішера для нормально розподілених вибірок і критерій Уї-

коксона та Уїлксона-Манна-Уїтні для вибірок, розподіл яких відрізнявся від нормального, для порівняння якісних параметрів використовували точний критерій Фішера.

Результати дослідження та їх обговорення. При ІМ виникають некротичні зміни в серцевому м'язі, що ведуть до змін морфофункціонального стану міокарда, які визначають його насосну та скоротливу здатність [2, 4]. Найбільш інформативними та сучасними в цьому аспекті є ЕхоКГ, яка завдяки неінвазивності та доступності стала стандартом у обстеженні таких осіб. Основні параметри мають не тільки діагностичне значення для оцінки функціонального стану міокарда, а й служать критеріями ефективності проведеного лікування. У зв'язку з цим нами проведено ЕхоКГ дослідження до та після лікування хворих на ІМ.

Нами виявлена позитивна динаміка за величинами показників ЕхоКГ у пацієнтів, що отримували антагоніст альдостерону еплеренон. Так, показники КДР збільшилися в обох групах пацієнтів, однак із більшою динамікою в другій групі обстежених (на 17 %), що свідчить про покращення діастолічної функції ЛШ. Показники КСР вірогідно збільшувалися в обох групах. Величини ТМШП та ТЗСЛШ в обох групах змінювалися статистично не вірогідно.

Важливими ЕхоКГ параметрами є величини КСО та КДО, від яких залежить найважливіший діагностичний критерій насосної функції серця - фракція викиду. Відмічено суттєве зростання КДО в обстежених групах, в першій групі КДО зростав на 42 %, а в другій групі, до комплексної терапії яким включений антагоніст альдостерону

Таблиця

Динаміка показників ЕхоКГ у хворих на інфаркт міокарда у процесі лікування

№ п/п	Показник	Контроль	І група		ІІ група	
		1	2	3	4	5
1	КДР (см)	5,01±0,12	4,79±0,16	5,61±0,31 2-3-*	4,31±0,38 1-4-*	5,07±0,06 4-5**
2	КСР (см)	3,31±0,04	3,71±0,21	4,21±0,28 2-3-*	3,21±0,44	3,54±0,02 4-5*
3	ТМШПс (см)	1,41±0,04	1,01±0,02	1,12±0,09	0,91±0,12	1,58±0,06 4-5*
4	ТМШПд (см)	0,91±0,04	1,03±0,06	1,14±0,11	1,03±0,09	1,33±0,01
5	ТЗСЛШс (см)	1,31±0,14	1,19±0,09	1,21±0,11	1,25±0,15	1,51±0,04 4-5*
6	ТЗСЛШд (см)	0,91±0,04	1,11±0,11	1,07±0,09	0,87±0,09	0,63±0,05 4-5*
7	КДО (мл)	119,23±7,01	111,07±8,45	158,25±18,45 2-3-**	85,23±7,58 1-4-*, 2-4-*	122,71±3,43 4-5**
8	КСО (мл)	45,13±3,43	62,67±6,26 1-2-*	82,75±7,01 2-3-**	44,33±4,91	52,29±0,61 4-5-**, 3-5**
9	УО (мл)	74,36±4,91	48,41±5,14	78,34±6,07 2-3-**	40,67±3,69 1-4-**	70,43±4,04 4-5**
10	ФВ (%)	62,43±1,23	43,93±2,99 1-2-*	49,44±4,65 1-3-*	49,56±4,21 1-4-*	57,03±1,78 4-5*
11	ХОК (л/хв)	4,51±0,63	4,75±0,62	5,29±0,67 1-3-*, 2-3-**	3,83±0,78 1-4-*	5,31±0,57 4-5**
12	ΔS% (%)	34,45±0,03	23,37±0,02 1-2-*	24,78±2,53 1-3-*	25,87±0,03 1-4-*	30,04±1,25 4-5*
13	ΔТзс (%)	0,45±0,031	0,22±0,020 1-2-*	0,36±0,021 2-3-*	0,69±0,052 1-4-*	0,42±0,033 3-5*, 4-5*
14	ΔТмн (%)	0,55±0,031	0,23±0,014 1-2-**	0,18±0,012 1-3-**, 2-3-*	0,17±0,015 1-4-***	0,65±0,012 4-5***
15	Δр (%)	0,35±0,034	0,48±0,027 1-2-*	0,40±0,029 2-3-*	0,25±0,023 1-3-*	0,30±0,012 4-5*

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

еплеренон, – на 44 % (з $85,23 \pm 7,58$ до $122,71 \pm 3,43$ мл; $p < 0,01$).

Величина КСО також зростала в обох досліджуваних групах, однак у I групі – на 32 % (з $62,67 \pm 6,26$ до $82,75 \pm 7,01$ мл; $p < 0,05$), а в II – на 17 % (з $44,33 \pm 4,91$ до $52,29 \pm 0,61$ мл; $p < 0,05$).

Найважливішим діагностичним критерієм роботи серця є ФВ, яка характеризує скоротливу здатність міокарда. До лікування в обстежених осіб відмічалось значне зниження ФВ: у першій групі показник становив $43,93 \pm 2,99$ % та в другій – $49,44 \pm 4,65$ %. Після проведеного лікування відмічалось значне збільшення (на 15 %) показника ФВ у другій групі ($57,03 \pm 1,78$ %) порівняно з групою, що отримувала стандартну терапію, де ФВ становила лише $49,56 \pm 4,2$ % ($p < 0,05$).

Ударний об'єм до лікування в обох групах був значно нижчим порівняно з нормальними показниками і склав у першій групі $48,41 \pm 5,14$ мл та в другій – $40,67 \pm 3,69$ мл. Після проведеного лікування виявлено значне зростання даного показника, що є доказом нормалізації скоротливої функції міокарда. Так у I групі показник збільшився на 61 % (з $48,41 \pm 5,14$ до $78,34 \pm 6,07$ мл; $p < 0,01$), а в II групі – на 73 % (з $40,67 \pm 3,69$ до $70,43 \pm 4,04$ мл; $p < 0,01$). У групі пацієнтів, що отримували антагоніст альдостерону еплеренон, показник ХОК був нижчим за контроль, однак після проведеного комплексного лікування показник зріс на 38,2 % (з $3,83 \pm 0,78$ до $5,31 \pm 0,57$ л/хв; $p < 0,01$), а в I групі – тільки на 11,1 % (з $4,75 \pm 0,62$ до $5,29 \pm 0,67$ л/хв; $p < 0,05$).

Важливим показником оцінки функціонального стану лівого шлуночка є ступінь вкорочення передньо-заднього розміру його порожнини – $\Delta S\%$. В обох групах порівняння до лікування відмічалось значне зниження показника $\Delta S\%$, і лише після використання антагоніста альдостерону еплеренону показник $\Delta S\%$ збільшився на 20 % (з $25,87 \pm 0,03$ до $30,04 \pm 1,25$; $p < 0,01$), а у хворих I групи цей показник змінився статистично не вірогідно.

В обох групах відмічалися зміни показника $\Delta Tz\%$, у першій групі він зріс на 63 % (з $0,22 \pm 0,020$ до $0,36 \pm 0,021$; $p < 0,05$), а в другій – наблизився до контролю на 64 % (з $0,69 \pm 0,052$ до $0,42 \pm 0,033$; $p < 0,05$).

Показник ΔTmH у групах пацієнтів теж зазнав змін, у першій групі він зменшився з $0,23 \pm 0,014$ до $0,18 \pm 0,012$ ($p < 0,01$), а в другій – збільшився з $0,17 \pm 0,015$ до $0,65 \pm 0,012$ ($p < 0,01$). У пацієнтів обох груп показник Δp наблизився до норми в I групі з $0,48 \pm 0,027$ до $0,40 \pm 0,029$; $p < 0,01$ і в II групі з $0,25 \pm 0,023$ до $0,30 \pm 0,012$ ($p < 0,01$).

Під впливом препарату еплеренону більш суттєво, ніж при стандартній терапії, зростає КДР (на 17 %), КДО (на 44 %), КСО (на 17 %) і, що особливо важливо, ФВ (на 15 %), яка сприяє зростанню ХОК (на 38,1 %). Таким чином, проведені дослідження свідчать, що включення до комплексного лікування хворим на ІМ антагоністу альдостерону еплеренону призводить до суттєвого покращання функції міокарда, зменшення проявів

його ремоделювання. Все це є доказом доцільності використання в комплексному лікуванні хворих на ІМ антагоніста альдостерону еплеренону.

Висновок

Проведені дослідження свідчать, що включення до комплексного лікування хворим на ІМ антагоніста альдостерону призводить до суттєвого покращання функції міокарда, зменшення проявів його ремоделювання.

Перспективи подальших досліджень. Доцільним є вивчення патогенетичних ланцюгів прогресування серцевої недостатності з дослідженням передсердного натрійуретичного пептиду, альдостерону плазми крові у хворих на гострий ІМ з використанням антагоніста альдостерону еплеренону.

Література

1. Коваленко В.Н. Изучение выживаемости и функции риска смерти у пациентов с хронической сердечной недостаточностью различного генеза: результаты 5-летнего проспективного исследования / В.Н.Коваленко, Е.В.Онищенко, Д.В.Рябенко // Укр. мед. часопис. – 2008. – № 4 (66). – С. 32-36.
2. Мойбенко А.А. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца / А.А.Мойбенко, В.Е.Досенко, А.Н.Пархоменко. – К.: Наукова думка, 2008. – 520 с.
3. Рябенко Д.В. Некоторые проблемы фармакотерапии хронической сердечной недостаточности / Д.В.Рябенко // Укр. кардіол. ж. – 2009. – № 3. – С. 31-38.
4. 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. – 2009. – Vol. 53 (1). – P. 13-20.
5. Engstrom T. Postconditioning reduces infarct size and heart failure after percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation / T.Engstrom // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2009. – Vol. 51 (Suppl. A). – P. 2404.
6. Eplerenone Reduces Mortality 30 Days After Randomization Following Acute Myocardial Infarction in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction and Heart Failure / B.Pitt, H.White, J.Nicolau [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46. – P. 425-431.
7. Falik R. Heart failure: A practical approach to treatment / R.Falik // JAMA. – 2008. – Vol. 299. – P. 699-700.
8. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology // European Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 1598-1660. (Published online 14 June 2007).
9. Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction / R.Velagaleti,

- M.Pencina, J.Murabito [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118, № 20. – P. 2057-2062.
10. Pitt B. Aldosterone blockade in patients with heart failure and a reduced left ventricular ejection fraction / B.Pitt // *Europ. Heart J.* – 2009. – Vol. 30, № 4. – P. 387-388.
 11. Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) / B.Pitt, G.Bakris, L.M.Ruilope [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118. – P. 1643-1650.
 12. Schleinitz M.D. A cost-effectiveness analysis of combination antiplatelet therapy for high-risk acute coronary syndromes: clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone / M.D.Schleinitz, P.A.Heidenreich // *Ann. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 142. – P. 251-259.
 13. Unstable Angina Pectoris / Y.Yeghiazarians, J.B.Braunstein, A.Askari [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 342. – P. 101-111.
 14. Zannad F. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms / F.Zannad // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 11-21.
 15. Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults / S.A.Hunt, W.T.Abraham, M.H.Chin [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53, № 15. – P. e1-e90.

ВЛИЯНИЕ ЭПЛЕРЕНОНА НА ВНУТРИСЕРДЕЧНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ У БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

О.И.Гулага, В.К.Ташчук, О.С.Полянська

Резюме. Исследовано эффективность лечения больных с инфарктом миокарда (ИМ) с использованием селективного антагониста альдостерона эплеренона. Найдено повышение показателей эхокардиографического исследования у больных, в комплексное лечение которым было введено эплеренон, по сравнению с соответствующими данными у больных на стандартном лечении. Выявлено повышение конечно-диастолического размера, конечно-диастолического объема, конечно-систолического объема, ударного объема, минутного объема крови, а фракция выброса выросла на 15 %. Проведенные исследования свидетельствуют, что включение в комплексное лечение больным с ИМ антагониста альдостерона эплеренона приводит к существенному улучшению насосной и сократительной функции миокарда, уменьшению проявлений ремоделирования левого желудочка.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, эплеренон, ремоделирование.

THE INFLUENCE OF EPLERENON ON THE INTRACARDIAC HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

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

Abstract. The efficacy of treating patients with myocardial infarction (MI), using selective aldosterone antagonist – eplerenone has been studied. An increase of the indices of an echocardiographic examination in patients whose multimodality therapy included eplerenone as compared with the corresponding findings in patients, undergoing a standard course of treatment has been revealed. The authors have revealed an increase of the end-diastolic dimension, end-diastolic volume, end-systolic volume (ESV), stroke volume, cardiac output, whereas the ejection fraction elevates by 15 %. The studies carried out by us indicate that the inclusion of the antagonist aldosterone – eplerenone in the multimodality therapy of patients with myocardial infarction results in a considerable improvement of the pumping and contractile function of the myocardial function, a reduction of the manifestations of the left ventricular remodelling.

Key words: heart failure, myocardial infarction, eplerenone, remodelling.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – д.мед.н. І.А.Плеш

Buk. Med. Herald. – 2011. – Vol. 15, № 2 (58). – P. 6-9

Надійшла до редакції 18.02.2011 року