

УДК 616.12-005.4-053-055 (477.85)

О. І. Гулага
В. К. Тащук
О. С. Полянська

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

АНТАГОНІСТИ АЛЬДОСТЕРОНУ В КОРЕКЦІЇ НЕЙРО-ГУМОРАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ, ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ ТА ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА З СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Ключові слова: інфаркт міокарда, серцева недостатність, гормони, альдостерон, протеоліз, фібриноліз, антагоністи альдостерону.

Резюме. У роботі проведено аналіз ефективності використання антагоністів альдостерону для корекції нейро-гуморальних порушень, протеолітичної та фібринолітичної активності плазми крові в хворих на інфаркт міокарда з серцевою недостатністю. Показано переваги селективного антагоніста еплеренону перед спіронолактоном.

Вступ

Гострі коронарні катастрофи є актуальною проблемою сучасної кардіології, оскільки часто та смерті від хвороб системи кровообігу становить близько 60% і не має відчутної тенденції до зниження [1]. Згідно нейро-гуморальної концепції, провідну роль у розвитку та прогресуванні серцевої недостатності (СН) при інфаркті міокарда (ІМ) надають симпато-адреналовій (САС), ренін-ангіотензин-альдостероновій (РААС) системам та їхньому антагоністу передсердному натрійуретичному пептиду (ПНУП), які є предикторами порушень у системах протеолізу, фібринолізу, ендотеліальної дисфункції.

Згідно рекомендацій Американської асоціації кардіологів [2], яка базується на результатах багаточисельних досліджень, у комплексне лікування пацієнтів, що перенесли ІМ, окрім інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), бета-адреноблокаторів, дигоксину та діуретиків повинні включатись антагоністи альдостерону (АА) [3]. Разом із тим, їх ефективність оцінювалась переважно за впливом на рівень смертності, повторну госпіталізацію [4].

Однак вплив селективних та неселективних АА на динаміку нейро-гуморальних порушень, активність протеолізу та фібринолізу в хворих на ІМ з СН вивчений недостатньо повно, хоча такі дослідження, на наше переконання, дали б можливість більш різнобічно оцінити їх дію, поточити показання до застосування, скласти підґрунтя для подальшого розвитку терапевтичних стратегій.

Мета дослідження

Вивчити вплив антагоністів альдостерону на динаміку нейро-гуморальних месенджерів, протео-

літичну та фібринолітичну активність плазми, які є важливими чинниками прогресування СН при ІМ.

Матеріал і методи

Обстеженню піддано 121 пацієнт на гострий Q-ІМ з гострою СН I-II ст. за Killip. Діагноз верифіковано згідно стандартів Європейської асоціації кардіологів. Середній вік хворих становив $51,5 \pm 3,94$ роки. Хворі були розподілені на дві клінічні групи. 52 хворим, які склали I групу, до базисної терапії було включено неселективний АА спіронолактон (реєстраційний номер П №011953/01 від 02.09.05 року) у добовій дозі 25 мг. II групу склали 54 пацієнти, яким базисна терапія доповнена селективним антагоністом альдостерону еплереноном, що зареєстрований в Україні компанією «Pfizer» під назвою «Інспра» (реєстраційні свідоцтва № UA/3752/0101, UA/3752/01/02 від 09.11.2005 року). Доза препарату становила 25 мг на добу впродовж 10 діб. Групу контролю склали 15 хворих на вегето-судинну дистонію, репрезентативних за віком і статтю.

Окрім загально клінічних та інструментальних обстежень, у всіх хворих імуноферментним методом визначали рівні гормонів: альдостерону, АПФ, передсердного натрійуретичного пептиду (ПНУП) та фактора Віллебранда (ФВБ) за допомогою наборів реактивів фірми «TechnoLone» (м. Івано-Франківськ).

Визначали стан ферментативної (ФФА), неферментативної (НФА), сумарної фібринолітичної активності (СФА) та протеолітичної активності у плазмі крові (за лізисом азоальбуміну, азоказеїну та азоколагену), використовуючи набори реактивів фірми «Simko Ltd.» (м. Львів) за методикою О.Л. Кухарчука (1996).

Статистична обробка результатів досліджень проводилася 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 виборок на нормальність проводили при кількості варіант до 50 за допомогою критерію Шапіро – Вілкі.

Обговорення результатів дослідження

При аналізі динаміки рівня альдостерону, концентрація якого у пацієнтів з ІМ та СН майже удвічі перевищувала контрольні показники, виявлено, що за використання антагоністів альдостерону спостерігалось вірогідне зниження концентрації цього гормону в плазмі крові (табл. 1). Разом із тим, ефективність неселективного та селективного антагоністів була різною. Так, у 1-й групі, де призначався спіронолактон, рівень альдостерону знижувався на 26,6%, а у 2-й групі, за використання еплеренону – на 35,5% ($p < 0,05$).

Така динаміка, з нашого погляду, зумовлена тим, що еплеренон проявляє свою дію не тільки конкурентним блокуванням небажаних проявів альдостерону на рецепторному рівні, а й знижує його біосинтез шляхом пригнічення активності альдостеронсинтетази [1].

При цьому селективна блокада рецепторів альдостерону за принципом зворотного зв'язку пригнічує активність всієї РААС. Доказом цьому є виявлене нами суттєве (на 23,4%) зниження концентрації АПФ за використання еплеренону та всього на 5,3 % за використання неселективного антагоністу альдостерону спіронолактону ($p < 0,01$).

Концентрація ПНУП, вплив якого на натрійурез протилежний альдостерону, за використання антагоністів останнього суттєво знижувалася - на 47,8% при застосуванні еплеренону та на 20,7 % при використанні спіронолактону ($p < 0,01$). Більш виражена ефективність селективного антагоністу альдостерону, певно, пов'язана з пригніченням активності α -редуктази, у результаті чого зменшується утворення α -зомеру альдостерону, який володіє більшою мінералокортикоїдною активністю, ніж його β -ізомер [2].

Відомо [3], що на рівні ендотелію альдостерон тісно взаємодіє з чинниками, які забезпечують коагуляційний гомеостаз та проникність судин. Одним із таких субстратів, який синтезується та накопичується у ендотеліальних клітинах, є ФВБ, надмірне зростання якого у хворих на ІМ є несприятливим прогностичним критерієм [4]. Проведені дослідження свідчать, що за використання еплеренону концентрація ФВБ у хворих на ІМ з СН знижується на 32,9%, а за використання

спіронолактону - тільки на 8,9 % ($p < 0,01$). Все це є свідченням більш вираженої ефективності використання селективного антагоністу альдостерону еплеренону для корекції нейро-гуморальних порушень у хворих на ІМ з СН.

Відомо [5], що одним із патогенних впливів альдостерону при ІМ з СН є його вплив на процеси ремоделювання міокарда, пов'язані з надлишковим утворенням сполучної тканини, що призводить до зростання жорсткості міокарда, порушення його скоротливої здатності. Реалізується цей вплив через індуковані альдостероном зміни протеолітичної активності плазми крові [6].

Проведені дослідження свідчать (табл. 2), що протеолітична активність до низькомолекулярних пептидів (азоальбумін) в обстежених хворих за використання спіронолактону зростала на 43%, а еплеренону – на 74, 8% ($p < 0,05$), сягаючи контрольних показників, а до високомолекулярних пептидів (азоказеїн) – відповідно на 51,6% та 65,9% ($p < 0,05$). Зростання протеолітичної активності протеаз, що гідролізують низько – та високомолекулярні пептиди, з нашого погляду, сприяє відновленню рівноваги між активаторами та інгібіторами різних біологічно активних субстратів, які регулюють компенсаторно-приспосувальні програми при ІМ з СН [7].

Важливе значення в процесах ремоделювання після гострого ІМ відіграють процеси формування сполучної тканини. Ініційовані альдостероном порушення колагеназної активності [8] сприяють утворенню в зоні ураження грубої волокнистої сполучної тканини з перевагою колагенів I та III типів, що знижує скоротливу здатність міокарда, сприяє зміні його маси, форми та об'єму порожнин, їх геометрії, і проявляється порушенням насосної функції [9].

Проведені дослідження свідчать, що антагоністи альдостерону сприяють зростанню колагеназної активності, яка є важливою складовою формування оптимальної структури сполучної тканини в зоні ураження, однак ефективність їх різна – за використання еплеренону протеолітична активність за азоколагеном зросла на 96%, а спіронолактону - на 42,7% ($p < 0,001$), що є доказом переваги селективних антагоністів для корекції процесів колагеноутворення.

Важливу роль у підтримці коагуляційного гомеостазу відіграє система фібринолізу, зниження активності якої при ІМ перешкоджає відновленню прохідності кровоносного русла при локальному тромбоутворенні.

Проведені дослідження свідчать (табл.3), що в процесі лікування за використання АА у хворих на ІМ із СН мало місце вірогідне зростання СФА, причому відмінностей при використанні досліджуваних препаратів не виявлено.

Таблиця 1
Динаміка показників нейрогуморальної регуляції у хворих на інфаркт міокарда з серцевою недостатністю в процесі лікування

№ п/п	Показник	Контроль		І група		ІІ група	
		1	2	3	4	5	
1	Альдостерон (пмоль/л)	152,34± 16,243	239,03± 11,449 p-1-2-**	199,48± 12,744 p-1-3- p-2-3-*	242,11± 10,715 p-1-4-*	156,92± 12,043 p-3-5- p-4-5-***	
2	Ангіотензин-перетворювальний фактор (мкмоль/хв/л)	51,98± 3,452	70,24± 2,605 p-1-2-**	66,57± 2,894 p-1-3- p-2-3-***	71,65± 3,559 p-1-4-*	53,49± 2,158 p-3-5- p-4-5-***	
3	Натрій-уретичний пептид (пмоль/л)	31,82± 7,602	56,97±6,420 p-1-2-*	45,20± 5,213 p-1-3- p-2-3-*	58,77± 7,476 p-1-4-*	30,68± 5,302 p-3-5- p-4-5-***	
4	Фактор Віллебранда (мг/л)	0,89± 0,064	1,15± 0,031 p-1-2-*	1,05± 0,044 p-1-3-*** p-2-3-*	1,18± 0,091 p-1-4-*	0,80± 0,027 p-3-5- p-4-5-***	

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

Таблиця 2
Динаміка показників протеолітичної активності у хворих на інфаркт міокарда з серцевою недостатністю в процесі лікування

№ п/п	Показник	Контроль		І група		ІІ група	
		1	2	3	4	5	
1	Азоальбумін (мкг/мл за год)	0,271± 0,0112	0,177± 0,0056 p-1-2-***	0,253± 0,0161 p-2-3-***	0,175± 0,0071 p-1-4-***	0,306± 0,0135 p-1-5- p-3-5- p-4-5-***	
2	Азоказеїн (мкг /мл за год)	0,292± 0,0043	0,180± 0,0040 p-1-2-***	0,273± 0,0096 p-2-3-***	0,173± 0,0041 p-1-4-***	0,287± 0,0123 p-4-5-***	
3	Азоколаген (мкг /мл за год)	0,032± 0,0011	0,0097± 0,0013 p-1-2-***	0,019± 0,0024 p-2-3-***	0,0096± 0,0017 p-1-4-*	0,041± 0,0060 p-1-5- p-3-5-*** p-4-5-***	

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

Таблиця 3
Динаміка показників фібринолізу у хворих на інфаркт міокарда з серцевою недостатністю після проведеної стандартної терапії та застосування еплеренону

№ п/п	Показник	Контроль		І група		ІІ група	
		1	2	3	4	5	
1	СФА (Е440/мл/г)	0,123±0,0 050	0,068± 0,0039 p-1-2-***	0,116 ± 0,0039 p-2-3-***	0,069 ± 0,003 p-1-4-***	0,118± 0,0078 p-4-5-***	
2	НФА (Е440/мл/г)	0,064±0,0 026	0,037 ± 0,0022 p-1-2-***	0,062 ± 0,0024 p-2-3-***	0,036 ± 0,0022 p-1-2-***	0,052± 0,0035 p-3-5- p-4-5-***	
3	ФФА (Е440/мл/г)	0,057±0,0 030	0,031± 0,0021 p-1-2-***	0,055 ± 0,0023 p-2-3-***	0,032 ± 0,0019 p-1-2-***	0,065± 0,0048 p-3-5- p-4-5-***	

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

Таке зростання фібринолітичної активності є відображенням позитивного ефекту корекції наявних порушень згортальної, протизгортальної та фібринолітичної систем, які виявлені нами у хворих на ІМ із СН.

Відомо, що СФА є результатом як ферментативного, так і неферментативного лізису кров'яних згустків [7]. У зв'язку з цим, нами проведено аналіз динаміки складових СФА у групах порівняння. Встановлено, що у хворих І групи пере-

важно зростала НФА (на 67 % ; $p < 0,01$), а у хворих II групи більш виражено і вірогідно (на 103 %; $p < 0,001$) збільшувалась ФФА.

Відомо [6], що НФА реалізується за рахунок включення в процеси фібринолізу комплексів гепарину з різними біологічно активними субстратами (катехоламіни, кініни тощо). Менш виражений у хворих II групи приріст активності НФА (на 44%; $p < 0,05$), певно, пов'язаний з тим, що еплеренон сприяє зменшенню активності цих субстратів [6] і більш виражено стимулює ферментативну складову фібринолізу.

Результати проведених досліджень свідчать, що застосування в комплексному лікуванні хворих на ІМ з СН АА призводить не тільки до зниження в плазмі крові концентрації альдостерону, а й сприяє зростанню активності фібринолізу. При цьому виявлені суттєві відмінності механізмів активації фібринолізу за використання неселективних та селективних АА. Останні, блокуючи патогенний вплив альдостерону на коагуляційний потенціал, знижуючи активність різних нейрогуморальних месенджерів, сприяють активації фібринолізу за рахунок ферментативних, більш фізіологічних, механізмів.

Таким чином, проведені дослідження свідчать, що у хворих на ІМ із СН має місце надмірна активність нейро-гуморальних предикторів, які проявляють свою патогенну дію при ІМ із СН через порушення в системах протеолізу та фібринолізу. Використання АА призводить до зменшення їх активності, сприяє нормалізації процесів протеолізу та фібринолізу. Більш ефективним та патогенетично обґрунтованим є використання селективних антагоністів, зокрема – еплеренону.

Висновки

1. Інфаркт міокарда з серцевою недостатністю супроводжується надмірною активацією нейрогуморальних месенджерів, які можуть проявляти свою патогенну дію через порушення в системах протеолізу та фібринолізу.

2. Використання антагоністів альдостерону в комплексному лікуванні хворих на інфаркт міокарда з серцевою недостатністю сприяє зниженню активності нейро-гуморальних месенджерів, відновленню активності протеолітичної та фібринолітичної систем. При цьому більш ефективним є еплеренон.

3. Використання еплеренону у хворих на інфаркт міокарда з серцевою недостатністю через активацію протеолізу колагенових структур сприяє формуванню адекватної сполучної тканини, зменшує негативні наслідки ремоделювання міокарда.

Перспективи подальших досліджень

Перспективними є дослідження впливу антагоністів альдостерону на інші патогенетичні ланки розвитку та прогресування серцевої недостатності, процеси ремоделювання міокарда при розвитку гострих коронарних катастроф.

Література. 1. Беловол А.Н. Сердечная недостаточность: диагностика и мониторинг в процессе терапии / А.Н. Беловол, И.И. Князькова // Сердечная недостаточность. - 2012. - №1. - с. 24-39. 2. Березін О.С. Мозковий натрійуретичний пептид як маркер раннього післяінфарктного ремоделювання: результати когортного дослідження // О.С. Березін, Т.О. Самура / Укр.-кард.ж.-2012. - №3. - с. 57-65. 3. Ренин-ангіотензиновая система в кардиальной патологии. Часть 2 // В.Н.Коваленко, Т.В.Талаева, В.В. Братусь / Укр.кард.ж. - 2012. - №4. - с.68-84. 4. Aldosterone, mortality, and acute ischaemic events in coronary artery disease patients outside the setting of acute myocardial infarction or heart failure // F.Ivanov, S.Susen, F.Mouquet [et al] / Eur.Heart J. - 2012. - №2. - V 33. - P.191-202. 5. Bauersachs J. Preclinical 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. 6. 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. 7. Messaoudi S. Aldosterone and the mineralocorticoid receptor // S. Messaoudi, F. Jaisser / Eur.Heart J. Suppl. - 2012. - Vol.13. - Suppl.B. - B4-B9. 8. Pitt B. Aldosterone blockade in patients with heart failure and a reduced left ventricular ejection fraction // B.Pitt / Europ. Heart J. - 2012. - Vol. 30. - № 4. - P. 387-388. 9. Zannad F. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms // F. Zannad / N. Engl. J. Med. - 2012; 364:11-21.

АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА В КОРРЕКЦИИ НЕЙРО-ГУМОРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ, ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

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

Резюме. В работе показан анализ эффективности использования антагонистов альдостерона для коррекции нейро-гуморальных нарушений, протеолитической и фибринолитической активности плазмы крови у больных с инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью. Доказано преимущество селективного антагониста еплеренона над спиронолактоном.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, гормоны, альдостерон, протеолиз, фибринолиз, антагонисты альдостерона.

ANTAGONISTS OF ALDOSTERONE IN CORRECTION NEURO-HUMORAL DISTURBANCES, PROTEOLYTIC ACTIVITY AND FIBRINOLYTIC ACTIVITY IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND HEART FAILURE

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

Abstract. An Analysis of efficacy of aldosterone antagonists use for correction of neurohumoral disturbances, proteolytic and fibrinolytic activity of the blood plasma in patients with myocardial infarction and heart failure has been shown in the paper. Preferences of the selective antagonist eplerenone over spironolactone have been proved.

Key words: myocardial infarction, heart failure, hormones, aldosterone, proteolysis, fibrinolysis, aldosterone's antagonists.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol.11, №3(41).-P.40-43.

Надійшла до редакції 25.08.2012

Рецензент – проф. Т. О. Глашук

© О. І. Гулага, В. К. Тащук, О. С. Полянська, 2012