

Получена: 2 ноября 2017 / Принята: 25 декабря 2017 / Опубликовано online: 31 декабря 2017

УДК 616.12-008.46

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ФОКУС НА АНТАГОНИСТЫ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Людмила К. Каражанова¹, <http://orcid.org/0000-0002-4719-6034>

Мерхат Р. Насымбеков²

Оксана В. Хайдарова²

Андрей Ю. Орехов¹

Маржан М. Оспанова¹

¹ Кафедра интернатуры по терапии,
Государственный медицинский университет города Семей,
г. Семей, Республика Казахстан;

² Больница скорой медицинской помощи г. Семей,
г. Семей, Республика Казахстан,

Введение. В статье представлены доказательства эффективности и безопасности применения блокаторов рецепторов альдостерона, которые были получены в ходе выполнения нескольких рандомизированных клинических испытаний. Представлен первый опыт применения селективного антагониста минералокортикоидных рецепторов в клинической практике.

Цель исследования: оценить влияние антагониста минералокортикоидных рецепторов эплеренона на функциональное состояние больных с сердечной недостаточностью, динамику фракции выброса ЛЖ и концентрацию мозгового натрийуретического пептида в крови.

Материалы и методы: Дизайн – клиническое неконтролируемое исследование. Было отобрано 30 больных госпитализированных в кардиологическое отделение № 2 Больницы скорой медицинской помощи с клиникой хронической сердечной недостаточности в стадии декомпенсации. После тщательного анализа предшествующей терапии, больным производилась ее коррекция согласно последним рекомендациям с назначением препарата эплеренон («Эпнон») в дозировке 25 мг/сут, однократно, с последующей титрацией до 50 мг/сут. Полученные данные обрабатывались с использованием программы SPSS [3], version 20.0. Рассчитывались общепринятые показатели: средняя арифметическая величина (M), медиана (Me), мода (M₀), 95% доверительный интервал (ДИ 95). Вычислялись: коэффициент Стьюдента (t) с целью обоснования достоверности различий исследуемых переменных. Различия между сравниваемыми переменными при $p < 0,05$ считались достоверными.

Результаты: В исследование включено 30 больных (70 % мужчин и 30% женщин) средний возраст больных – $57,9 \pm 3,3$ лет. Все больные имели развернутую клиническую картину сердечной недостаточности, функциональный класс ХСН по NYHA составлял III (56%) и IV (44%). При первичном анализе данных эхокардиографии, средняя ФВ ЛЖ составила $37,5 \pm 2,7\%$. Мозговой натрий-уретический пептид (BNP) определялся выборочно, составил в среднем $475,7 \pm 3,9$ пг/мл. По результатам контрольного обследования, средняя ФВ ЛЖ составила $45,4 \pm 1,5\%$, средний уровень креатинина и калия составили $108 \pm 2,1$ мкмоль/л и $5,2 \pm 0,9$ ммоль/л соответственно.

Выводы: Таким образом, АМКР является обязательным компонентом современной терапии ХСН. Эплеренон, по нашим данным, показал свою эффективность в улучшении функционального статуса, увеличении ФВ ЛЖ у больных в период декомпенсации ХСН.

Ключевые слова: *сердечная недостаточность, антагонист минералокортикоидных рецепторов, фракция выброса.*

Summary

NEW ASPECTS OF TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE: FOCUS ON ANTAGONISTS OF MINERALOCORTICOID RECEPTORS**Lyudmila K. Karazhanova**¹, <http://orcid.org/0000-0002-4719-6034>**Merhat R. Nasymbekov**²**Oksana Khaidarova**²**Andrey Yu. Orekhov**¹**Marzhan M. Ospanova**¹

¹ Department of therapy internship,
Semey State Medical University,
Semey, Kazakhstan;

² Emergency hospital,
Semey c., Kazakhstan.

Introduction. The article presents evidence of the efficacy and safety of the use of receptor blockers aldosterone, which were obtained in the implementation of several randomized clinical trials. Presents the first experience of application of the selective antagonist of mineralocorticoid receptors in clinical practice.

The aim of the study was to assess the effect of the antagonist of mineralocorticoid receptors of eplerenone on the functional state of patients with heart failure, dynamics of the LV ejection fraction and the concentration of brain natriuretic peptide in the blood.

Materials and methods: study design – uncontrolled clinical trial. We selected 30 patients hospitalized in the cardiology department № 2 emergency Hospital clinic of chronic heart failure in the decompensation stage. After careful analysis, previous therapy, the patient made adjustments according to the latest recommendations on the appointment of the drug eplerenone in a dosage of 25 mg/day, once, with subsequent titration up to 50 mg/day. Statistical processing of the actual material was carried out using the software packages SPSS version 20.0. The commonly used indicators were calculated: the arithmetic mean (M), median (Me), mode (M0), 95% confidence interval (CI 95). The Student's coefficient (t) was calculated to justify the reliability of differences in the variables studied. Differences between the compared variables at $p < 0.05$ were considered reliable.

Results and conclusions: the study included 21 men (70%) and 9 women (30%) the average age of the patients was $57,9 \pm 3,3$ years. All patients had a detailed clinical picture of heart failure, functional class NYHA of CHF were III (56%) and IV (44%). In the primary analysis of the data of echocardiography, the average left ventricular ejection fraction was $37,5 \pm 2,7$ per cent. Brain natriuretic peptide (BNP) were determined selectively, examinees was average BNP – $475,7 \pm 3,9$ pg/ml. At the control examination, the average LVEF was $45,4 \pm 1,5\%$, and the average creatinine and potassium was $108 \pm 2,1$ mcmol/l and $5,2 \pm 0,9$ mmol/l respectively.

Conclusion: AMS is an obligatory component of therapy of CHF. Eplerenone showed its effectiveness in improving functional status, increasing LV EF in patients with CHF decompensation.

Key words: heart failure, antagonist of mineralocorticoid receptors, ejection fraction.

Түйіндеме

СОЗЫЛМАЛЫ ЖҮРЕК ЖЕТКІЛІКСІЗДІГІНІҢ ЕМІНДЕГІ ЖАҢА БАҒЫТ: МИНЕРАЛОКОРТИКОИДТЫ РЕЦЕПТОРЛАРДЫҢ АНТАГОНИСТЫ

Людмила К. Каражанова ¹, <http://orcid.org/0000-0002-4719-6034>

Мерхат Р. Насымбеков ²

Оксана В. Хайдарова ²

Андрей Ю. Орехов ¹

Маржан М. Оспанова ¹

¹ Терапия бойынша интернатура кафедрасы,
Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті,
Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² Семей қаласы Жедел медициналық жәрдем ауруханасы,
Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Мақалада, көптеген рандомизирленген зерттеулердің жүргізілу барысында алынған, альдостерон рецепторы антагонистерінің қолданылу нәтижелілігі мен қауіпсіздігі жөнінде дәлелдер келтірілген. Таңдамалы МКРАның клиникалық тәжірибеде алғашқы рет қолданылуы жөнінде ақпарат көрсетілген.

Зерттеу мақсаты: МКРА эплеренонның жүрек жеткіліксіздігі бар науқастардың функционалдық жағдайына, сол қарыншаның аластау фракциясының динамикасына және қан құрамындағы мильқ натриуретикалық пептидтің концентрациясына әсерін бағалау.

Материалдар мен әдістер: Зерттеу дизайны – клиникалық бақыланбайтын зерттеу. Созылмалы жүрек жеткіліксіздігінің декомпенсация сатысындағы клиникалық көріністерімен Семей қаласы Жедел медициналық жәрдем ауруханасы № 2 кардиология бөліміне бөліміне жатқызылған науқастар арасынан, 30 науқас таңдап алынды. Осы уақытқа дейін қабылдаған терапияның көлемін толық талдағаннан кейін, науқастарға соңғы ұсыныстарға сәйкес эплеренон («Эпнон») препаратын 25 мг/тәулігіне бір рет, кейін төрт апта көлемінде тәулігіне 50 мгға дейін титрлеп толықтыру енгізілді. Нәтижелерді статистикалық өңдеу SPSS [3], version 20.0 бағдарламаларын қолданып, жүзеге асырылды. Жалпылама қабылданған көрсеткіштер есептелінді: орта арифметикалық көрсеткіш (M), медиана (Me), мода (MO), 95% сенім интервалы (СИ 95). Зерттелінген өзгергіштіктер айырмашылығы сенімділігін негіздеу мақсатында Стюдент коэффициенті (t) есептелінді. Салыстырылатын өзгергіштіктер арасындағы айырмашылық, $p < 0,05$ болғанда, сенімді деп табылды.

Нәтижелер мен қорытындылар: Зерттеуге 30 науқас қатыстырылды (70 % ер адам және 30% әйел адам), науқастардың орта жасы – $57,9 \pm 3,3$ жас. Барлық науқастарда созылмалы жүрек жеткіліксіздігінің NYHA бойынша III (56%) және IV (44%) функциялық класына сәйкес келетін жайылған клиникалық көріністер орын алды. Эхокардиография нәтижелерін бірінші рет талдағанда сол қарыншаның орташа аластау фракциясы $37,5 \pm 2,7\%$ көрсетті. Мильқ натрий-уретикалық пептид (BNP) таңдамалы түрде, науқастардың келісімімен анықталды, оның орташа көрсеткіші – $475,7 \pm 3,9$ пг/млге тең болды. Қайталап тексеру кезінде, сол қарыншаның орташа аластау фракциясы $45,4 \pm 1,5\%$, қан плазмасындағы креатинин мен калийдың орташа мөлшері сәйкесінше $108 \pm 2,1$ мкмоль/л және $5,2 \pm 0,9$ ммоль/л тең болды.

Түйіндеме: Сонымен, МКРА СЖЖ заманауи терапиясының негізгі компоненті болып табылады. Зерттеу қорытындысы бойынша эплеренон дәрілік препараты СЖЖ декомпенсациясы кезінде науқастардың функционалдық жағдайының жақсаруында, сол қарыншаның аластау фракциясы көрсеткішін жоғарылатуда нәтижелілігін көрсетті.

Негізгі сөздер: жүрек жеткіліксіздігі, минералокортикоидты рецепторлардың антагонисты, аластау фракциясы.

Библиографическая ссылка:

Каражанова Л.К., Насымбеков М.Р., Хайдарова О.В., Орехов А.Ю., Оспанова М.М. Новые аспекты лечения хронической сердечной недостаточности: фокус на антагонисты минералокортикоидных рецепторов // Наука и Здоровье. 2017. №6. С. 88-100.

Karazhanova L.K., Nasymbekov M.R., Khaidarova O.V., Orekhov A.Yu., Ospanova M.M. New aspects of treatment of chronic heart failure: focus on antagonists of mineralocorticoid receptors. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 6, pp. 88-100.

Каражанова Л.К., Насымбеков М.Р., Хайдарова О.В., Орехов А.Ю., Оспанова М.М. Созылмалы жүрек жеткіліксіздігінің еміндегі жаңа бағыт: минералокортикоидты рецепторлардың антагонисты // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №6. Б. 88-100.

Введение. Несмотря на снижение заболеваемости и смертности, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается серьезной проблемой современного здравоохранения. Хотя наблюдаются положительные тенденции в снижении распространенности ХСН, около 1-2% взрослой популяции в развитых странах Европейского союза имеют сердечную недостаточность (СН) с преобладанием риска более 10% среди пациентов в возрасте старше 70 лет, а по данным крупного исследования «Эпоха ХСН» встречаемость СН в Российской Федерации составляет порядка 7% [7, 8].

Немаловажную роль в развитии «эпидемии ХСН в XXI веке» привносит и тот факт, что, несмотря на многочисленные попытки создания единой теории развития синдрома сердечной недостаточности, ни одна концептуальная парадигма не прошла испытание временем. Однако, по данным некоторых исследователей, нейрогуморальная теория является наиболее обоснованной и имеющей значимость в реальной клинической практике [20, 13]. Исходя из этой теории, важным звеном в прогрессировании СН является альдостерон, стимулирующий процесс коллагенообразования и приводящий к ремоделированию левого желудочка [12, 15].

При этом, избыток альдостерона в крови пациентов с СН является следствием уменьшения ударного объема, приводящего к гипоперфузии почек, вследствие чего стимулируется формирование ренина, которое в свою очередь обуславливает образование ангиотензина I из ангиотензиногена. Далее ангиотензин I за счет действия ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) превращается в ангиотензин II. Ангиотензин II

и калий стимулируют синтез альдостерона (преимущественно в зона glomerulosa коры надпочечников).

Существует достаточно много данных о том, что повышенный уровень альдостерона в крови обуславливает нарушения функции органов сердечно-сосудистой системы и их структуры. Известно, что при СН происходит стойкое повышение концентрации альдостерона в крови, что неизбежно приводит к задержке натрия, гипокалиемии и другим неблагоприятным последствиям [1, 10, 15]. Помимо электролитного дисбаланса, альдостерон обладает другими нежелательными эффектами, играющими важную роль в патофизиологии ХСН, клинически манифестирующими в виде гипертрофии ЛЖ, ремоделировании коронарных и почечных сосудов, эндотелиальной дисфункции, прогрессированию атеросклероза, образованию аритмогенных субстратов в микарде.

Учитывая это, предложено много попыток в подавлении активности альдостерона прямым или опосредованным способами. В частности, показано, что применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II блокируют эффекты альдостерона, однако полностью не устраняет имеющиеся патологические отклонения биохимических показателей крови (в виду так называемого феномена ускользания альдостерона) [1, 2, 19]. Данный феномен заключался в повышении концентрации этого гормона на фоне лечения ИАПФ/сартанами. «Ускользание» альдостерона объяснили «ускользанием» ангиотензина II из-под действия препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему

(ПААС), но оказалось, что другие факторы (в первую очередь норадреналин, натрийуретические пептиды, калий и магний) способны оказывать стимулирующее влияние на синтез альдостерона в надпочечниках независимо от ангиотензина [6, 16]. Таким образом, патогенетически обоснованной считалась в 90 годы прошлого века двойная комбинация – иАПФ/сартаны и бета-блокаторы (что отражено в рекомендациях и на сегодня).

Впервые, антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМКР, старое название – антагонист альдостерона) – спиронолактон синтезирован более 60 лет назад, в 1952 г. [11] Однако обоснованный интерес эта группа препаратов привлекла в конце 1990-х годов, когда завершилось исследование RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators) (США, 1999 г), показавшее преимущество препарата спиронолактон у больных СН [1, 22].

Большим шагом вперед явилось создание нового селективного АМКР эплеренона, практически полностью лишённого нежелательных эффектов, обусловленных взаимодействием с андрогенными и прогестероновыми рецепторами [24, 25].

В исследовании EPHEMUS (Eplerenone Postacute myocardial infarction Heart failure Efficacy and Survival Study) (США, 2003 г), пациентам с застойной сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (<30%) на 3-14 день после перенесенного острого инфаркта миокарда в дополнение к стандартной терапии (ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II получали 87% больных, β-блокаторы 75 %) был назначен эплеренон в дозе 25-50 мг/сут, в контрольной группе – плацебо. Эффективность эплеренона оценивали с помощью основных показателей: общей смертности; комбинированного показателя смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и частоты первой госпитализации по поводу ССЗ (СН, острый инфаркт миокарда, инсульт или желудочковые аритмии), а также дополнительных показателей смертности от ССЗ — комбинированного показателя общей смертности и частоты любых госпитализаций.

У пациентов, получавших эплеренон, отмечалось значительное снижение сердечно-сосудистой смертности (12%) [2, 17, 23]. Таким образом, в ходе выполнения исследования EPHEMUS было установлено, что при остром ИМ, осложнявшимся развитием систолической дисфункции левого желудочка и СН, дополнительное применение эплеренона на фоне стандартной терапии способствует снижению общей смертности. Именно поэтому антагонистам минералокортикоидных рецепторов присвоен наивысший класс доказательности для использования в раннем постинфарктном периоде в рекомендациях АНА/ACC и ESC [18, 7, 8].

В исследовании EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) (Франция, 2011 г), оценивались результаты применения эплеренона у пациентов с систолической сердечной недостаточностью и умеренными клиническими проявлениями (II ФК по NYHA). Стоит отметить, что в исследование включались больные с симптомами СН, соответствующие III или IV ФК; концентрация калия в крови > 5 ммоль/л; рассчитанная скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м² поверхности тела; необходимость в использовании калийсберегающего диуретика, а также наличие другого клинически значимого заболевания. Было установлено, что применение эплеренона сопровождалось снижением относительного риска смертности от сердечно-сосудистых причин или госпитализация по поводу сердечной недостаточности на 37% (18,3% группе эплеренона, против 25,9% в контрольной группе с плацебо). Также у пациентов, получающих эплеренон, отмечалось снижение общей смертности на 24% [2, 9, 14]. Исследование подтвердило факт хорошей переносимости препарата - в ходе исследования в группе эплеренона полностью прекратили прием исследуемого препарата из-за развития побочных эффектов 13,8 %, а в группе плацебо — 16,2 % больных. Неудивительно, что в последних рекомендациях ESC по диагностике и лечению ХСН (2016 г), указывается «АМКР рекомендуются всем пациентам с

симптоматикой (несмотря на лечение ингибиторами ангиотензипревращающегося фермента и бета – блокаторами) с сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (СН-нФВ) и фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\leq 35\%$, с целью снижения смертности и госпитализации по поводу СН. Класс I, уровень А» [8, 21].

Ввиду скудного опыта использования нового препарата эплеренон в Республике Казахстан, ограниченности данных об использовании препарата у больных с тяжелым течением СН, нами предпринята попытка анализа применения этого АМК в комбинированной терапии ХСН ишемической и неишемической этиологии.

Цель исследования: оценить влияние антагониста минералокортикоидных рецепторов эплеренона на функциональное состояние больных с сердечной недостаточностью, динамику фракции выброса ЛЖ и концентрацию мозгового натрийуретического пептида в крови.

Материалы и методы исследования: Дизайн исследования – клиническое неконтролируемое исследование [4, 5]. Было отобрано 30 больных госпитализированных в кардиологическое отделение № 2 Больницы скорой медицинской помощи, с ноября 2016 г по март 2017 г. Критериями включения являлись: мужчины и женщины старше 18 лет, имевшие симптомы застойной СН ишемического и неишемического генеза, госпитализированные в связи с декомпенсацией ХСН, что подтверждается, по крайней мере, 3 симптомами из далее перечисленных: одышка или положение ортопноэ, влажные хрипы, периферические отеки, увеличение пульсации яремных вен, рентгенограмма органов грудной клетки, демонстрирующая признаки застоя по малому кругу кровообращения. Диагноз хронической сердечной недостаточности устанавливался на основе критериев *European Society of Cardiology* (ESC, 2016). После тщательного анализа предшествующей терапии, больным производилась ее коррекция согласно последним рекомендациям ESC (2016). При этом у пациентов с исходной гипотонией, старт терапией иАПФ/сартаном и бета-блокатором назначался в индивидуальном

порядке с учетом клинической симптоматики с подбором дозы препарата до максимально переносимой. Затем больным назначался препарат эплеренон («Эпнон», MSN LABORATORIES, Индия) в дозировке 25 мг/сут, однократно, с последующей титрацией до 50 мг/сут. Контроль лабораторно-инструментальных данных (ФВ ЛЖ, калий, креатинин, расчет СКФ по СКD-EPI 2011) осуществлялся через 30 дней. Оценка эффективности терапии осуществлялась через 1 мес. Контрольная группа не была создана, так как не предполагалась оценка эплеренона в сравнении с другими препаратами или плацебо.

Имеется информированное согласие на проведение исследования от каждого пациента. Данная работа является инициативной. Протокол исследования утвержден на кафедре, одобрен этическим комитетом Государственного медицинского университета г. Семей, протокол № 9 от 13.09.17.

Полученные данные обрабатывались с использованием программы SPSS [3], version 20.0. Рассчитывались общепринятые показатели: средняя арифметическая величина (M), медиана (Me), мода (M₀), 95% доверительный интервал (ДИ 95). Вычислялись: коэффициент Стьюдента (t) с целью обоснования достоверности различий исследуемых переменных. Различия между сравниваемыми переменными при $p < 0,05$ считались достоверными.

Результаты исследований: В исследование включено 21 мужчин (70%) и 9 женщин (30%) средний возраст больных – 60,1 (ст. откл. $\pm 10,864$). Средняя продолжительность ХСН у больных составила 3,5 лет (рис 1).

Все больные имели развернутую клиническую картину сердечной недостаточности, функциональный класс ХСН по NYHA составлял III (56%) и IV (44%). Этиологическая структура СН была представлена следующими нозологиями: постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) (56%), артериальная гипертензия (АГ) (27%), дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) (10%), хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС) (7%) (рис 2).

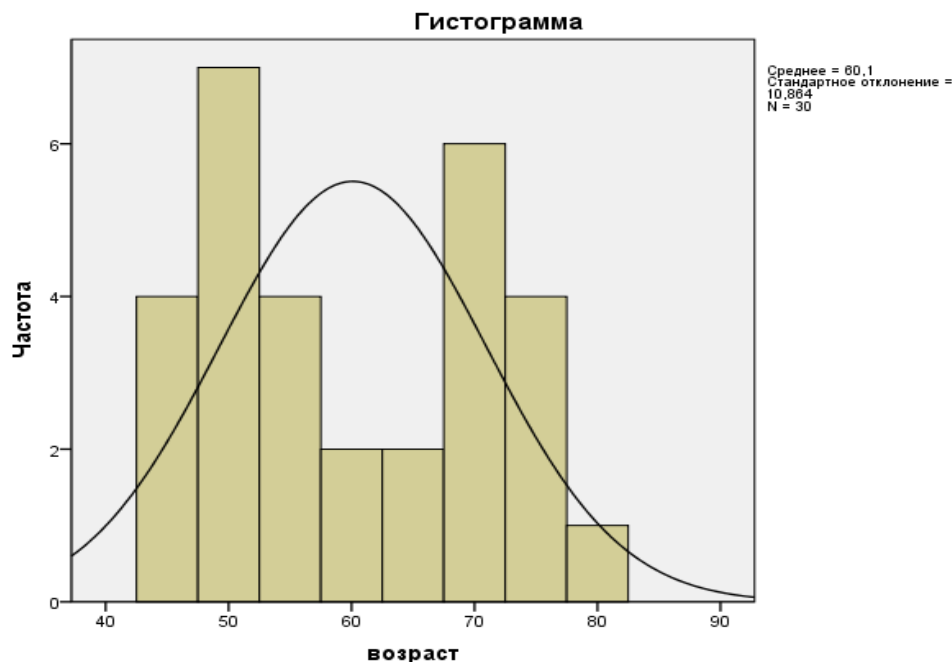


Рисунок 1. Средняя продолжительность ХСН.

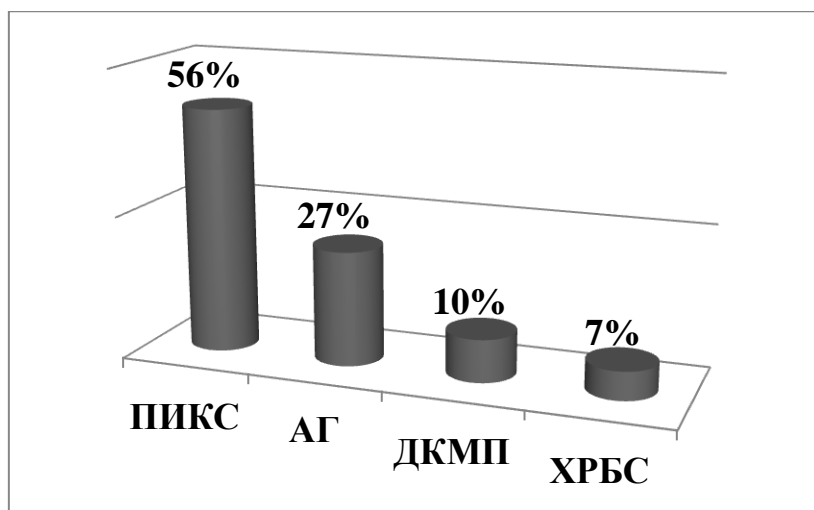


Рисунок 1. Нозологическая характеристика больных

Анализ предшествующей терапии показал, что большее число больных на амбулаторном этапе не получали полноценную 3-компонентную терапию, направленную на все звенья нейрогуморальной блокады, либо она была недостаточной (табл 1). Только 57% пациентов до включения в исследования принимали 3 компонентную терапию, причем в качестве АМКР использовался только спиронолактон в дозировке 50-100 мг. Более того, ретроспективный анализ показал, что треть больных не получала амбулаторно адекватной терапии, а схема лечения включала только диуретик (фуросемид в прерывистой схеме приема 2 или 3 раза в неделю) и дигоксин.

При первичном анализе данных эхокардиографии, средняя ФВ ЛЖ составила $37,45 \pm 2,7\%$ (ФВ ЛЖ рассчитывалась методом Тейхольца) [8]. Средняя ФВ ЛЖ у мужчин составила 34,2%, у женщин 40,7%. Анализ почечной функции показал средний уровень креатинина $117 \pm 3,7$ мкмоль/л, калия $5,1 \pm 1,8$ ммоль/л, средняя СКФ составила 58 ± 7 мл/мин/1,72 м² (по СКД-ЕPI, 2011). Мозговой натрий-уретический пептид (BNP) определялся выборочно, с согласия больного, всего у 7 исследуемых, при этом составил средний МНУП – $475,7 \pm 3,9$ пг/мл.

Таблица 1.

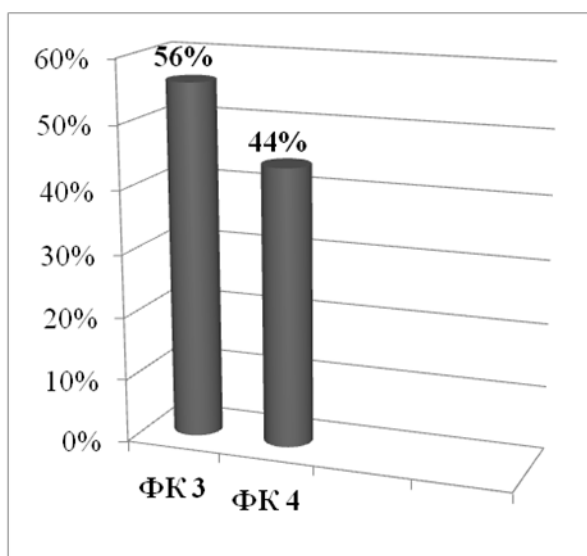
Терапия больных до включения в исследование.

Предшествующая схема лечения	Количество пациентов, получавших данное лечение
иАПФ/сартаны + Бета-блокаторы	70%
иАПФ/сартаны + Бета-блокаторы + АМКР	57%
иАПФ/сартаны + Бета-блокаторы + АМКР + Диуретики (петлевые)	43%
Дигоксин	53%
Антиаритмики (амиодарон)	36%
Антитромботические препараты (аспирин)	90%
Имплантация CRT/CRTD	23%

После обследования больных и коррекции получаемой терапии, больным назначался препарат эплеренон в стартовой дозировке 25 мг/сут, однократно, с последующей титрацией до 50 мг/сут в течение 7 дней при хорошей переносимости с последующим контролем лабораторно-инструментальных данных. Предварительная оценка результатов осуществлялась через 1 мес.

Динамическое обследование через 1 мес показало, что на фоне терапии препаратом эплеренон, у больных выросла толерантность к физической нагрузке, функциональный класс ХСН по NYHA составил ФК II 21%, ФК III 52%, ФК IV 27% (рис 2). Толерантность физической нагрузке оценивали тестом 6 минутной ходьбы [7].

Функциональный класс сердечной недостаточности (NYHA), до лечения



Функциональный класс сердечной недостаточности (NYHA), после лечения

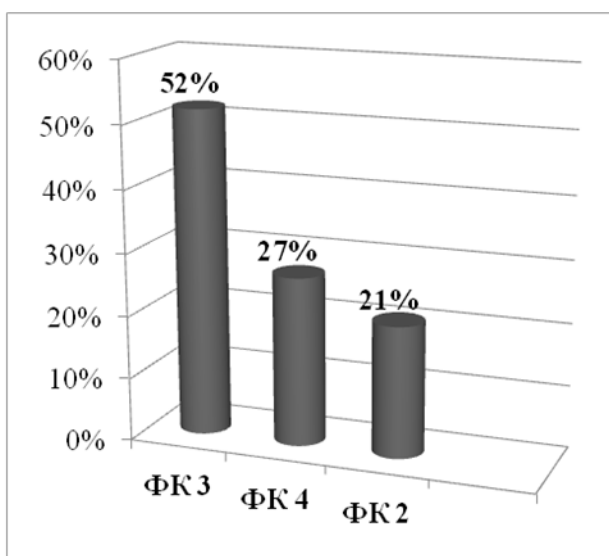


Рисунок 2. Функциональный класс ХСН до и после лечения.

По результатам контрольного обследования, средняя ФВ ЛЖ составила $45,4 \pm 1,5\%$, средний уровень креатинина и калия составили $108 \pm 2,1$ мкмоль/л и $5,2 \pm 0,9$ ммоль/л соответственно (таблица 2).

Наблюдалась положительная тенденция в росте ФВ ЛЖ как у мужчин, так и у женщин (рисунок 3).

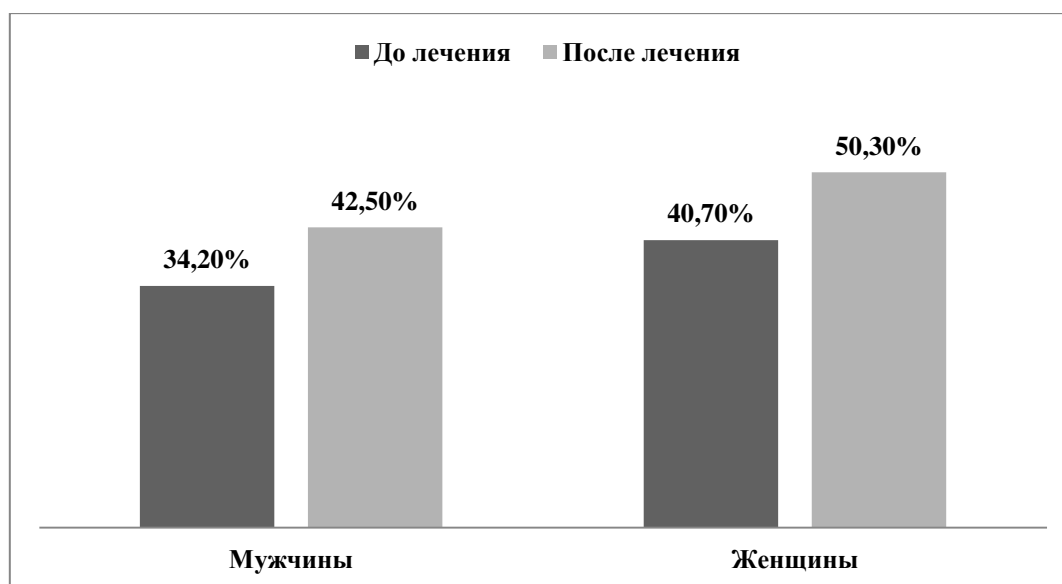


Рисунок 3. Динамика ФВ ЛЖ.

Таблица 2.

Динамика лабораторно-инструментальных данных.

Характеристика	До лечения	Контроль (через 1 мес)
Фракция выброса (ср), %	37,45 ± 2,7	45,4 ± 1,5
Креатинин (ср), мкмоль/л	117 ± 3,7	108 ± 2,1
Калий (ср), ммоль/л	5,1 ± 1,8	5,2 ± 0,9
СКФ (ср), мл/мин/1,72 м2, по СКД-EPI, 2011	58 ± 7	61,9 ± 4

Субанализ показал, что наибольшая положительная тенденция к увеличению ФВ ЛЖ наблюдалась у больных с постинфарктным кардиосклерозом (рост на 25,3%) (таб. 3).

В ходе исследования не наблюдалось развитие побочных эффектов, характерных для приема АМКР – гиперкалиемии (средняя концентрация калия составила 5,9 ммоль/л), гинекомастии или болей в грудных железах у мужчин и других эффектов.

Таблица 3

Динамика фракции выброса ЛЖ в зависимости от этиологии СН.

Нозология	До лечения	После лечения
ПИКС, %	36,2 ± 1,7	48,5 ± 2,7
АГ, %	45,4 ± 1,3	53,7 ± 2,9
ДКМП, %	25,9 ± 1,8	30,8 ± 3,1
ХРБС, %	42,3 ± 2,1	48,9 ± 3,3

Обсуждение

Таким образом, добавление антагониста минералокортикоидных рецепторов эплеренона (Эпнон) в стандартную терапию ХСН приводит к выраженному улучшению клинического состояния больного. Так по нашим данным, уже через 1 мес постоянной терапии препаратом эплеренон наблюдается положительная тенденция к увеличению ФВ

ЛЖ на 23,7% (исходно 37,5%, через 1 мес 46,4%). Наше исследование подтверждает результаты работ ряда авторов в данном направлении (Pitt B., Remme W., Zannad F., et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction; Zannad F., McMurray J.V., Krum H., et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms и др.):

блокирование минералокортикоидных рецепторов уменьшают процесс ремоделирования левого желудочка за счет снижения фиброзирования миокарда, что инструментально подтверждается увеличением фракции выброса ЛЖ.

Однако данные результаты следует считать сугубо предварительными, так как наблюдение в течение одного месяца недостаточно для полноценного анализа эффективности лечения. Ввиду этого, планируется продолжить детальное изучение влияния эплеренона на ремоделирование левого желудочка с оценкой более чувствительных ЭХОКГ – параметров (тип геометрии левого желудочка, глобальная деформация миокарда и др.)

Выводы

Таким образом, АМКР является обязательным компонентом современной терапии ХСН. Эплеренон, по нашим данным, показал свою эффективность в улучшении функционального статуса, увеличении ФВ ЛЖ у больных в период декомпенсации ХСН. Препарат Эплеренон имеет хороший профиль безопасности, низкий уровень побочных эффектов. В нашем исследовании не было выявлено ни одного случая гиперкалиемии или других нежелательных явлений, потребовавшей его отмены.

Конфликт интересов: Коллектив авторов заявляет об отсутствии потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием статьи.

Вклад авторов:

Каражанова Л. К. - общее руководство и анализ источников, коррекция выводов.

Орехов А.Ю. - поиск и анализ литературных данных, статистическая обработка и написание блоков статьи

Оспанова М.М. - поиск и анализ литературных данных

Насымбеков М.Р. – отбор и данмическое наблюдение больных

Хайдарова О.В. - отбор и данмическое наблюдение больных

Данное исследование является инициативным.

Финансирование какими-либо организациями не осуществлялось.

Литература:

1. *Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Кузьмина И.М., Голшмид М.В., Захарова Г.Ю., Сеницина И.И.* Доказательные основы применения эплеренона // Клиницист. 2012; Т 6, № 1. С. 81-85. <http://klinitsist.abvpress.ru/Klin/article/view/75> (Дата обращения: 17.05.2017)
2. *Гегенава Б.Б., Драккина О.М.* Селективный антагонист минералокортикоидных рецепторов в кардиологической практике // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015. Т 11, № 2. С. 177-181. <http://www.rpcardio.com/jour/article/view/146> (Дата обращения: 22.05.2017)
3. *Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А.* Описательная статистика с использованием пакетов статистических программ Statistica и SPSS // Наука и Здравоохранение. 2016. №1. С. 7-23.
4. *Гржибовский А.М., Иванов С.В.* Когортные исследования в здравоохранении // Наука и Здравоохранение. 2015. № 3. С. 5-16.
5. *Гржибовский А.М., Иванов С.В.* Поперечные (одномоментные) исследования в здравоохранении // Наука и Здравоохранение. 2015. № 2. С. 5-18.
6. *Каражанова Л.К.* Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности // Наука и здравоохранение. 2012. №2. С. 33-38
7. *Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беграмбекова Ю. Л., Беленков Ю. Н. и др.* Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) // Сердечная Недостаточность. 2017. Т 18. №1. С. 3–40
8. *Ponikowski P., Voors A., D. Anker S., Bueno H., Coats A., Falk V., Gonzalez-Juanatey J., Harjola V., A. Jankowska E., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., T. Parissis J., Pieske B., P. Riley J., M. C. Rosano G., M. Ruilope L., Ruschitzka F., H. Rutten F., van der Meer P.* Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. 2016 // Российский кардиологический журнал. 2017. № 1. С. 7-81.
9. *Ahmed A., Blackman M.R., White M., Anker S.D.* Emphasis on abdominal obesity as a modifier of eplerenone effect in heart failure:

hypothesis-generating signals from EMPHASIS-HF // *European Journal of Heart Failure*. 2017. May 30.

10. *Connell J.* Aldosterone — the future challenge in cardiovascular disease? // *The British Journal of Diabetes and Vascular Disease*. 2004. № 4. pp. 370–376

11. *Davies J.O., Freeman R.H.* Historical perspectives on the renin-angiotensinaldosterone system and angiotensin blockade // *Journal of the American College of Cardiology*. 1982. № 49. pp. 1385–1389

12. *Delcayre C., Swynghedauw B.* Molecular mechanisms of myocardial remodeling: the role of aldosterone // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2002. № 34. pp. 1577-1584.

13. *Ezekowitz J.A., McAlister F.A.* Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials // *European Heart Journal*. 2009. № 30. pp. 469-477.

14. *Faiez Zannad, John J.V. McMurray, Henry Krum, Dirk J. van Veldhuisen, Karl Swedberg, Harry Shi, John Vincent, Stuart J. Pocock, and Bertram Pitt, for the EMPHASIS-HF Study Group.* Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptom // *The New England Journal of Medicine*. 2011. № 1. pp. 11–21

15. *Fullerton M.J., Funder J.W.* Aldosterone and cardiac fibrosis: in vitro studies // *Cardiovascular Research*. 1994. № 28. pp. 1863-1867.

16. *Hayashi M., Tsutamoto T., Wada A., et al.* Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction // *Circulation* 2003. Vol. 107. pp 2559-2565

17. *Iraqi W., Rossignol P., Angioi M., et al.* Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) study // *Circulation* 2009. Vol 119. pp 2471-2479.

18. *Jessup M., Abraham W.T., Casey D.E., et al.* 2009 Focused update: ACCF/AHA guidelines

for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation // *Circulation* 2009. Vol. 119. hh. 1977-2016.

19. *McKelvie R.S., Yusuf S., Pericak D., et al.* Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) pilot study // *Circulation* 1999. Vol. 100. pp. 1056-1064.

20. *Libby P., Bonow R.O., Mann D., Zipes D.P.* Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Eighth Edition. Philadelphia. 2008. Vol 2. pp 623

21. *Pitt B., Remme W., Zannad F., et al.* Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // *The New England Journal of Medicine*. 2003; Vol 348. pp. 1309-1321.

22. *Pitt B., Zannad F., Remme W.J., et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators // *The New England Journal of Medicine*. 1999. Vol 341. pp. 709-17.

23. *Pitt B., Williams G., Remme W., et al.* The EPHESUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2001. Vol. 15, №1. pp. 79-87.

24. *Swedberg K.1., Zannad F., McMurray J.J., et al.* EMPHASIS-HF Study Investigators. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study // *Journal of the American College of Cardiology*. 2012. Vol. 59. № 18. pp. 1598-1603

25. *Zannad F., McMurray J.V., Krum H., et al.* Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms // *The New England Journal of Medicine*. Vol. 364. pp. 11-21.

References:

1. Gilyarevskii C.R., Orlov V.A., Kuz'mina I.M., Golshmid M.V., Zakharova G.Yu., Sinitsina

- I.I. Dokazatel'nye osnovy primeneniya eplerenona [Evidence-based use of Eplerenone]. *Klinitsist*. [The Clinician]. 2012. Vol. 6. № 1. pp 81-85. <http://klinitsist.abvpress.ru/Klin/article/view/75> (Дата обращения: 17.05.2017). [in Russian]
2. Gegenava B.B., Drapkina O.M. Selektivnyi antagonist mineralokortikoidnykh retseptorov v kardiologicheskoi praktike [A selective antagonist of mineralocorticoid receptor in cardiology practice] *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. [Rational Pharmacotherapy in Cardiology] 2015. Vol 11, № 2. pp. 177-181. [in Russian] <http://www.rpcardio.com/jour/article/view/146> (Дата обращения: 22.05.2017)
3. Grzhibovskii A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Opisatel'naya statistika s ispolzovaniem paketov statisticheskikh programm Statistica i SPSS [Descriptive statistics using packages Statistica and SPSS statistical software]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016. №1. pp. 7-23. [in Russian]
4. Grijbovski A.M., Ivanov S.V. Kogortnye issledovaniya v zdravookhraneni [Cohort studies in health sciences]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 3, pp. 5-16. [in Russian]
5. Grijbovski A.M., Ivanov S.V. Poperechnye (odnomomentnye) issledovaniya v zdravookhraneni [Cross-sectional studies in health sciences]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2015, No2, pp. 5-18. [in Russian]
6. Karazhanova L.K. Diagnostika i lechenie khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti [Diagnosis and treatment of chronic heart failure]. *Nauka i zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2012. №2. pp. 33-38. [in Russian]
7. Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Begrambekova Yu. L., Belenkov Yu. N. i dr. Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' (KhSN) [Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF)] *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'* [Russian Heart Failure Journal] 2017. Vol 18. №1. pp. 3-40. [in Russian]
8. Ponikowski P., A. Voors A., D. Anker S., Bueno H., Cleland J., J. S. Coats A., Falk V., González-Juanatey J., Harjola V., A. Jankowska E., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P.T., Parissis J., Pieske B., P. Riley J., M. C. Rosano G., M. Ruilope L., Ruschitzka F., H. Rutten F., van der Meer P. Rekomendatsii ESC po diagnostike i lecheniyu ostroi i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. 2016 [2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2017. № 1. pp. 7-81. [in Russian]
9. Ahmed A., Blackman M.R., White M., Anker S.D. Emphasis on abdominal obesity as a modifier of eplerenone effect in heart failure: hypothesis-generating signals from EMPHASIS-HF. *European Journal of Heart Failure*. 2017. May 30.
10. Connell J. Aldosterone — the future challenge in cardiovascular disease? *The British Journal of Diabetes and Vascular Disease*. 2004. № 4. pp. 370-376
11. Davies J.O., Freeman R.H. Historical perspectives on the renin-angiotensinaldosterone system and angiotensin blockade. *Journal of the American College of Cardiology*. 1982. № 49. pp. 1385-1389
12. Delcayre C., Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling: the role of aldosterone. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2002. № 34. pp. 1577-1584.
13. Ezekowitz J.A., McAlister F.A. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. *European Heart Journal*. 2009. № 30. pp. 469-477.
14. Faiez Zannad, John J.V. McMurray, Henry Krum, Dirk J. van Veldhuisen, Karl Swedberg, Harry Shi, John Vincent, Stuart J. Pocock, and Bertram Pitt, for the EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptom. *The New England Journal of Medicine*. 2011. № 1. pp. 11-21
15. Fullerton M.J., Funder J.W. Aldosterone and cardiac fibrosis: in vitro studies. *Cardiovascular Research*. 1994. № 28. pp. 1863-1867.
16. Hayashi M., Tsutomoto T., Wada A., et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003. Vol. 107. pp 2559-2565

17. Iraqi W., Rossignol P., Angioi M., et al. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) study. *Circulation*. 2009. Vol 119. pp 2471-2479.

18. Jessup M., Abraham W.T., Casey D.E., et al. 2009 Focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009. Vol. 119. pp. 1977-2016.

19. McKelvie R.S., Yusuf S., Pericak D., et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) pilot study. *Circulation*. 1999. Vol. 100. pp. 1056-1064.

20. Libby P., Bonow R.O., Mann D., Zipes D.P.. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of *Cardiovascular Medicine*. Eighth Edition. Philadelphia. 2008. Vol 2. pp 623

21. Pitt B., Remme W., Zannad F., et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in

patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*. 2003; Vol 348. pp. 1309-1321.

22. Pitt B., Zannad F., Remme W.J., et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *The New England Journal of Medicine*. 1999. Vol 341. pp. 709-17.

23. Pitt B., Williams G., Remme W., et al. The EPHESUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2001. Vol. 15, №1. pp. 79-87.

24. Swedberg K.1., Zannad F., McMurray J.J., et al.; EMPHASIS-HF Study Investigators. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012. Vol. 59. № 18. pp. 1598-1603

25. Zannad F., McMurray J.V., Krum H., et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *The New England Journal of Medicine*. Vol. 364. pp. 11-21.

Контактная информация:

Орехов Андрей Юрьевич - Кафедра интернатуры по терапии, Государственный медицинский университет города Семей, г. Семей, Республика Казахстан

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400 г. Семей, ул. Молодогвардейская, 34.

E-mail: orekhov-andrei@list.ru

Телефон: +87774141477