

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 EPNESUS 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,  $\beta$ -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 загальною визнаною 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 ( $\Delta S$  %), середній розмір товщини задньої стінки лівого шлуночка ( $\Delta T_z$ ), середній розмір товщини міжшлуночкової перетинки лівого шлуночка ( $\Delta T_m$ ), індекс внутрішньоміокардіальної напруги наприкінці першої третини систоли (Н), індикатор внутрішньоміокардіальної напруги ( $\Delta p$ ). За формулами вираховували ряд показників:

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

$$\Delta T_z = [ T_z(c) - T_z(d) ] : T_z(d) (\%);$$

$$\Delta T_m = [ T_m(c) - T_m(d) ] : T_z(d) (\%);$$

$$H = AT(c) \times (КДР + КСР) : [ T_z(c) + T_z(d) + T_m(d) ] (\text{мм рт.ст});$$

$$\Delta p = [ T_z(d) + T_m(d) ] : КДР (\%).$$

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 Стьюдента-Фішера для нормально розподілених вибірок і критерій Уїл-

коксона та Уілкоксона-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 збільшились 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 \*-р < 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 відмічались зміни показника  $\Delta Tz_s$ , 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  $\Delta TmH$  у групах пацієнтів теж знав 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  $\Delta r$  наближався 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 альдостерона 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 // *Eur. 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.Ташук, О.С.Полянская*

**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 больных 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