



В. В. Сыволап¹, Л. В. Лукашенко¹, С. П. Жеманюк¹, М. П. Герасько¹, Л. В. Франскявичене²

Возможности антагонистов альдостерона в лечении больных с острым инфарктом миокарда с элевацией ST без ХСН и постинфарктной ХСН с низкой фракцией выброса

¹Запорожский государственный медицинский университет,

²КУ «10 городская клиническая больница», г. Запорожье

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, рандомизированные контролируемые исследования, альдостерон.

С целью изучения возможностей антагонистов альдостерона в лечении больных с острым инфарктом миокарда с элевацией ST без ХСН и постинфарктной ХСН с низкой фракцией выброса произведён обзор исследований последних лет, посвящённых данной проблеме. Проанализированы данные литературы и результаты многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), которые позволят расширить не только представления о механизмах действия антагонистов рецепторов альдостерона, но и новых областях их применения в клинической практике. В рандомизированных исследованиях доказано, что по эффективности селективный антагонист альдостерона эплеренон имеет преимущества перед спиронолактоном в улучшении прогноза у постинфарктных пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ и/или клиническими признаками СН.

Можливості антагоністів альдостерону в лікуванні хворих із гострим інфарктом міокарда з елевацією ST без ХСН і постінфарктної ХСН із низькою фракцією викиду

В. В. Сиволап, Л. В. Лукашенко, С. П. Жеманюк, М. П. Герасько, Л. В. Франскявичене

З метою вивчення можливостей антагоністів альдостерону в лікуванні хворих із гострим інфарктом міокарда з елевацією ST без ХСН і постінфарктної ХСН із низькою фракцією викиду здійснений огляд досліджень останніх років, що присвячені цій проблемі. Проаналізовані дані літератури та результати багаточентрових рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), котрі дають змогу розширити не тільки уявлення про механізми дії антагоністів рецепторів альдостерону, але й окреслити нові області їх застосування у клінічній практиці. У рандомізованих дослідженнях доведено, що за ефективністю селективний антагоніст альдостерону еплеренон має переваги перед спіронолактоном у поліпшенні прогнозу в постінфарктних пацієнтів із систолічною дисфункцією ЛШ та/або клінічними ознаками СН.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, рандомізовані контрольовані дослідження, альдостерон.

Запорізький медичний журнал. – 2015. – №6 (93). – С. 74–80

Features of aldosterone antagonists in the treatment of patients with acute myocardial infarction with ST elevation without chronic heart failure and post-MI chronic heart failure with low ejection fraction

V. V. Syvolap, L. V. Lukashenko, S. P. Zhemanyuk, M. P. Gerasko, L. V. Franskyavichene

Aim. In order to study the possibilities of aldosterone antagonists in the treatment of patients with acute myocardial infarction with ST elevation without chronic heart failure and post-MI chronic heart failure with low ejection fraction recent researches on this problem were reviewed. The literature data and the results of multicenter randomized controlled trials (RCTs), which will expand not only the understanding of the mechanisms of action of aldosterone receptor antagonists, but also new areas of their application in clinical practice, were analyzed.

Conclusions. Randomized studies have shown that the efficiency of the selective aldosterone antagonist eplerenone has advantages over spironolactone in the improvement of prognosis in post-MI patients with LV systolic dysfunction and/or clinical signs of heart failure.

Key words: Myocardial Infarction, Acute Disease, Randomized Controlled Trials as Topic, Aldosterone.

Zaporozhye medical journal 2015; №6 (93): 74–80

Лечение больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), продолжает оставаться одной из приоритетных задач кардиологии. Постинфарктные пациенты характеризуются повышенным риском развития повторных ИМ, внезапной смерти, сердечной недостаточности, отмечается высокая сердечно-сосудистая и общая смертность. Наиболее высока частота сердечно-сосудистых осложнений в течение первого полугодия после перенесённого ИМ, и особенно в течение первого месяца. В первые 6 месяцев после ИМ развивается более 70% от общего числа нефатальных сердечно-сосудистых осложнений и регистрируется около 50% случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, а в первый месяц число сердечно-сосудистых осложнений в 10 раз превышает ежемесячное среднее их количество в течение последующего года [2,7].

Принципы лечения постинфарктных больных с и без

ХСН определяются общепризнанными международными рекомендациями, базирующимися на результатах крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований. В стандартные схемы лечения входят антитромботические препараты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), б-адреноблокаторы (б-АБ), статины [1]. Накоплены экспериментальные и клинические данные о возможности и целесообразности применения селективного антагониста рецепторов альдостерона эплеренона (Инспры) у больных с ХСН с низкой фракцией выброса ЛЖ. Включение эплеренона в схемы лечения больных ХСН, перенесших ИМ, позволяет замедлить темпы постинфарктного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) и существенно улучшить прогноз у данной категории пациентов. Однако остаётся открытым вопрос о пользе раннего применения эплеренона у больных с острым ИМ с элевацией ST, но без ХСН в анамнезе [27].



Цель работы

Изучение данных научной литературы и результатов многоцентровых РКИ, которые позволят расширить представления о механизмах действия антагонистов рецепторов альдостерона и новых областях их применения в клинической практике.

Последние десятилетия характеризуются значительными достижениями в фармакотерапии заболеваний сердца и инвазивной кардиологии, благодаря которым стало возможным снижение кардиоваскулярной заболеваемости и смертности. Несмотря на это, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остаётся одним из самых распространённых и прогностически неблагоприятных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

Одной из ведущих причин формирования ХСН у лиц, перенесших ИМ, является постинфарктное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) – изменение размера, формы, геометрии ЛЖ, сопровождающееся нарушением его систолической и диастолической функции [12,19].

Изначально «раннее» постинфарктное ремоделирование ЛЖ является компенсаторным процессом, направленным на поддержание контрактильной функции за счёт гипертрофии миокарда и расширения камер сердца.

В сроки от 1 дня до 3–4 недели после начала ИМ наблюдается расширение (растяжение) зоны ИМ (infarctexpansion). Растяжение зоны ИМ – это искажение геометрии ЛЖ с истончением и непропорциональной региональной дилатацией инфарктированного сегмента, с увеличением площади поверхности ЛЖ, занимаемой областью некроза. Этот феномен не связан с развитием нового ИМ [20]. В этом его принципиальное отличие от распространения ИМ (infarctextension), то есть увеличения размера ИМ в результате нового, дополнительного некроза миокарда. В исследованиях postmortem у больных, умерших от трансмурального переднего ИМ, продемонстрировано, что 2/3 больных имели истончение и дилатацию инфарктированного региона в течение недели после начала ИМ, причём у 1/3 имело место выраженное растяжение со значительной региональной дилатацией. У этих больных отсутствовали гистологические доказательства повторных некрозов после исходного ИМ. По данным серийных эхокардиографических, магнитно-резонансно-томографических, позитронно-эмиссионно-томографических исследований, приблизительно у 1/3–2/3 больных с острым трансмуральным передним ИМ выявляется непропорциональная дилатация с трансмуральным истончением инфарктированной зоны, с возрастанием общей окружности ЛЖ в диастолу на 20–25%. Показано, что пациенты с выраженным растяжением зоны ИМ не имеют более значительного подъёма уровней креатинфосфокиназы-МВ, тропонина Т или более высокого класса Killip, но характеризуются значительно более высокой ранней и поздней летальностью. Важная роль в развитии растяжения зоны ИМ отводится артериальной гипертензии (АГ) [6,8,11].

В более поздние сроки, на 3–6 неделе ИМ, выявляется уменьшение плотности капилляров в пограничной зоне на

14%, в неповреждённом миокарде — на 8%. Имеет место скольжение капилляров относительно миокардиоцитов. Возможно как увеличение, так и уменьшение размера гладкомышечных клеток стенки сосудов, изменение их взаимного расположения в media, в части сосудов — их миграция в intima с последующей пролиферацией (преимущественно в пограничной зоне). В ряде сообщений продемонстрировано развитие эндотелиальной дисфункции [22,21].

В области участка некроза развиваются процессы заместительного фиброобразования. Имеет место активация фибробластов вследствие действия механических (истончение и растяжение стенки) и гуморальных (ангиотензин II, альдостерон) факторов. В пограничной зоне, зонах гибернированного миокарда, в меньшей степени в интактном миокарде развивается реактивный фиброз (периваскулярный и интерстициальный). Возможно развитие различных нарушений деградации коллагена фибробластами (включая процессы внутриклеточного и внеклеточного лизиса). Так, при избыточном расщеплении коллагена увеличивается податливость миокарда, возрастает степень скольжения миокардиоцитов относительно друг друга, что повышает вероятность развития дилатации камеры ЛЖ. При снижении деградации коллагена возможно формирование полей фиброза в миокарде с увеличением его жёсткости и развитием диастолической дисфункции, возрастает также риск развития электрической нестабильности, возникновения нарушений ритма и проводимости [24].

В патологическом ремоделировании ЛЖ играет важную роль гибернация миокарда. «Гибернированный миокард» — это состояние персистирующего нарушения региональной сократительной способности участка миокарда вследствие гипоперфузии с возможностью полного или частичного восстановления функции после реваскуляризации. В гибернированном миокарде отсутствуют типичные биохимические признаки ишемии (увеличение продукции лактата, повышение уровней креатинкиназы, истощение резерва АТФ), несмотря на значимую гипоперфузию, что связывают с достижением нового уровня регуляции биохимических процессов и механической функции этого участка. Характерно наличие в этой зоне ультраструктурных изменений миокардиоцитов с потерей саркомеров, деформацией ядер, дезорганизацией цитоскелета, нарушением состава сократительных белков. Лишь часть этих процессов является обратимой при реперфузии. Выявляется также апоптоз миокардиоцитов. Участок гибернированного миокарда также может подвергаться процессам фиброобразования и растяжения (аналогичного растяжению зоны ИМ), что является существенным фактором ремоделирования ЛЖ [17,15,21].

Предупреждение развития ХСН путём коррекции патологических процессов в миокарде левого желудочка, замедление темпов его патологического ремоделирования являются приоритетными задачами в лечении больных, перенесших инфаркт миокарда. Наибольшее внимание исследователей в последнее время привлекают антагонисты альдостерона благодаря их уникальным свойствам [3,25,27].

Европейские эксперты и эксперты American College of

Cardiology / American Heart Association в своих рекомендациях для больных с острым ИМ с элевацией сегмента ST рассматривают антагонисты альдостерона (с учётом результатов EPINESUS предпочтение следует отдавать Инспре) как «показанные уже в ранние сроки инфаркта для длительного приёма больным без гиперкалиемии и значительного снижения функции почек, получающим ингибитор АПФ и имеющим уровни фракции изгнания ЛЖ < 40%, а также либо клинические проявления СН, либо сахарный диабет» (класс I, уровень A) [13, 14, 25].

Альдостерон является минералокортикоидом, продуцируемым в зона glomerulosa коры надпочечников и в экстраадренальных тканях, в том числе в структурах стенки сосудов и в структурах миокарда. Секреция альдостерона контролируется рядом биологических систем, ведущее место среди которых занимает ренин-ангиотензиновая. Кроме того, в регуляции образования альдостерона принимают участие системы натрийуретических гормонов, допамина, адренокортикотропного гормона, симпатическая система. Важную роль в контроле темпов секреции альдостерона играют уровни калиемии: даже при небольшом увеличении содержания калия в сыворотке существенно возрастает секреция альдостерона [4].

Благодаря своим эффектам на структуры нефрона альдостерон является важнейшим фактором поддержания водно-электролитного баланса в организме (в первую очередь внутриклеточного объёма жидкости и метаболизма калия). В главных клетках, расположенных в дистальных извитых канальцах, и в начальном отделе собирательных трубок альдостерон способствует увеличению реабсорбции ионов натрия. Это приводит к изменению электрохимического градиента между просветом канальца и клеточным цитозолем, что вызывает увеличение диффузии ионов калия и водорода в просвет канальца, возрастание их выведения из организма [12].

В течение последних полутора десятилетий было установлено и достаточно подробно изучено ростстимулирующее влияние альдостерона на фибробласты (вызывает их пролиферацию и увеличивает темпы образования коллагена). Были представлены данные о том, что при длительном (более 3 недель) устойчивом увеличении уровня альдостерона в циркулирующей крови происходит значительное ускорение пролиферации фибробластов с выраженной стимуляцией процессов периваскулярного фиброобразования (включая как крупные, так и средние и мелкие сосуды, в том числе интрамиокардиальные (в предсердиях и желудочках) и другие интраорганные) [16].

В последние годы получены данные о наличии у альдостерона целого комплекса неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов (о части из них пока известно только из экспериментальных работ на животных**):

- увеличение локального интраваскулярного воспаления;
- увеличение синтеза коллагена фибробластами миокарда;
- увеличение ишемии и некроза миокарда**;
- увеличение уровней ингибитора активатора плазминогена (PAI-1);

- снижение барорефлекторной чувствительности;
- блокирование захвата норадреналина миокардом**;
- ухудшение параметров variability сердечного ритма, увеличение риска катехоламин-индуцированных аритмий;
- увеличение апоптоза миокардиоцитов**;
- увеличение электрического ремоделирования миокарда (сердечная недостаточность, постинфарктные больные) [4, 2, 8].

В настоящее время альдостерон рассматривается как один из важных нейрогуморальных факторов развития так называемого «электрического ремоделирования» миокарда у постинфарктных пациентов и у больных с ХСН. Показано, что он способствует развитию у этих больных нарушений реполяризации и изменениям функции ионных каналов мембраны миокардиоцитов. У больных с ИМ этот процесс развивается на ранних этапах (предшествуя изменениям структуры и функции камеры ЛЖ) и является важным механизмом повышения риска возникновения жизнеопасных желудочковых нарушений ритма, внезапной сердечной смерти [4].

Действие альдостерона опосредовано через рецепторный аппарат. Рецепторы альдостерона представляют собой специализированные протеиновые структуры, расположенные на мембране или внутри клеток дистальных извитых канальцев нефрона, фибробластах, миокардиоцитах и некоторых других. В настоящее время выделяют два основных варианта действия альдостерона на клетки, обладающие рецепторами к нему (клетки-мишени). Первый из них, так называемый «геномный» («genomic»), связан с действием альдостерона на внутриклеточные рецепторы, приводит к транскрипции ДНК и трансляции эффекторных протеинов; развитие эффекта при этом отсрочено на часы/дни. Второй механизм – «негеномный» («nongenomic»), он опосредован влиянием альдостерона на мембранные рецепторы (отличающиеся по структуре и функциям от внутриклеточных). Этот процесс не требует участия информационной РНК и синтеза белков. Развитие эффекта при этом быстрое, в течение нескольких минут после взаимодействия альдостерона с рецептором. Влияние альдостерона на процессы фиброобразования миокарда, как полагают, реализуется в большей степени через «геномный» вариант взаимодействия с рецепторами; в то же время эффекты альдостерона на «электрическое ремоделирование» миокарда, скорее, связаны с «негеномными» механизмами. Показано, что антагонисты рецепторов альдостерона блокируют как внутриклеточные, так и мембранные рецепторы; особенности этого блокирования остаются предметом изучения [1, 4].

У больных с ХСН концентрация альдостерона в плазме значительно возрастает, может более чем в 20 раз превосходить уровень у практически здоровых лиц. Повышение концентрации альдостерона в плазме при ХСН является вариантом вторичного гиперальдостеронизма. Его развитие связывают с двумя основными причинами. Первая состоит в увеличении образования альдостерона вследствие избыточного стимулирующего влияния более высоких концентраций ангиотензина II на рецепторы I типа к нему в зона glomerulosa надпочечников и в структурах сосудистой стен-



ки. Вторая причина — уменьшение печёночного клиренса альдостерона из-за снижения перфузии печени и, возможно, других, пока не до конца установленных механизмов.

Альдостерону отводится важное место в развитии и прогрессировании ХСН. Повышенные концентрации альдостерона способствуют задержке натрия и воды с развитием отёков, увеличению потерь калия и магния, повышению симпатической и снижению парасимпатической активности, нарушению барорецепторной функции, усугублению дисфункции эндотелия, увеличению вазомоторной реактивности и оксидативного стресса. Кроме того, вторичный гиперальдостеронизм при ХСН является важным фактором, способствующим периваскулярному и интрамиокардиальному фиброзированию, снижению податливости стенки артерий, увеличению темпов ремоделирования камер сердца, повышению жёсткости их стенок и, как следствие, развитию и прогрессированию диастолической и систолической дисфункции ЛЖ [5,9,10].

Имеются доказательства как прямого, так и косвенного стимулирующего влияния альдостерона на процессы локального интраваскулярного воспаления в структурах миокарда, интрамиокардиального фиброирования у больных, перенесших ИМ. Показано, что альдостерон может синтезироваться непосредственно в миокарде. В исследованиях с измерением концентраций альдостерона в плазме крови, полученной из корня аорты и из коронарного синуса при катетеризации больных в острой фазе ИМ, показана активация процесса синтеза альдостерона в миокарде с увеличением активности фермента кардиальной альдостероновой синтазы и со значительным (почти четырёхкратным) возрастанием уровней альдостерона.

В настоящее время альдостерон рассматривается в качестве одного из ведущих нейрогуморальных факторов, способствующих увеличению темпов постинфарктного ремоделирования ЛЖ, развитию его дилатации и деформации (сферизации), снижению его глобальной и региональной систолической и диастолической функций, стимулированию апоптоза миокардиоцитов, усугублению дисфункции эндотелия, усилению локального интраваскулярного воспаления и интраваскулярного тромбообразования, повышению риска возникновения аритмий [15,16,19].

Механизм действия антагонистов рецепторов альдостерона состоит в конкурентном связывании с внутриклеточными и мембранными рецепторами альдостерона. Такие рецепторы инактивируются, что приводит к блокированию биологических эффектов альдостерона. Клиническая эффективность антагонистов альдостерона (с уменьшением потерь ионов калия и водорода, снижением ростстимулирующих эффектов на фибробласты) сильнее выражена при наличии более высоких концентраций альдостерона в плазме (при ХСН, ИМ, применении петлевых или тиазидовых диуретиков).

Различают неселективный (спиронолактон) и селективный (эплеренон — Инспра) антагонисты рецепторов альдостерона. Первый из них наряду с влиянием собственно на рецепторы альдостерона связывается также с андрогеновыми, прогестероновыми и, в меньшей степени, глюкокортикоидными рецепторами, что может быть причиной развития ряда побочных эффектов (см. ниже); вто-

рой достаточно избирательно связывается с рецепторами альдостерона, вследствие чего рассматривается как более безопасный [1,3]. Некоторые фармакологические свойства этих препаратов представлены в *таблице 1*.

Таблица 1

Фармакологические свойства препаратов

Препарат	Селективность	Активные метаболиты	Связывание с белками, %	Период полувыведения, ч	Суточная доза, мг	Профиль блокирования рецепторов альдостерона
Спиронолактон	–	2	90	09,5–15,5	12,5–200 (400–?)	Сильное, но со значительными ундуляциями
Эплеренон (Инспра)	++	–	50	4–6	25–50	Более мягкое, но устойчивое

В связи с наличием у альдостерона целого комплекса негативных сердечно-сосудистых эффектов (особенно его стимулирующее влияние на фиброзирование миокарда и ремоделирование ЛЖ) обосновано применение антагонистов рецепторов альдостерона для противодействия этим эффектам. В экспериментальных работах продемонстрированы следующие эффекты:

- увеличение NO-зависимой вазодилатации;
- снижение образования супероксида;
- снижение синтеза коллагена фибробластами;
- снижение апоптоза миокардиоцитов;
- снижение активации тромбоцитов;
- снижение депонирования коллагена в неинфарцированных областях миокарда, интерстициального фиброирования миокарда;
- снижение напряжения стенок левого желудочка;
- снижение уровней норадреналина в плазме;
- снижение электрического ремоделирования миокарда после ИМ.

В клинических исследованиях показано:

- увеличение биодоступности оксида азота (NO);
- снижение уровней проколлагена III типа (маркера сосудистого фиброирования);
- снижение реактивного интерстициального фиброза миокарда; отсутствие неблагоприятного влияния на растяжение (expansion) участка некроза при ИМ, репаративный (заместительный) фиброз, эффективность формирования рубца;
- снижение массы миокарда, объёмов левого желудочка (при артериальной гипертензии, у постинфарктных больных);
- увеличение захвата норадреналина миокардом, улучшение параметров variability сердечного ритма, особенно в утренние часы, снижение риска аритмий;
- увеличение барорефлекторной чувствительности;
- улучшение систолической функции левого желудочка у постинфарктных больных;
- улучшение диастолической функции левого желудочка;
- снижение общей смертности, частоты госпитализаций и риска внезапной сердечной смерти — для больных с тяжёлой СН III–IV функциональных классов (спиронолактон – RALES);

– снижение риска общей, сердечно-сосудистой смерти, внезапной сердечной смерти, повторных госпитализаций – для постинфарктных больных с систолической дисфункцией левого желудочка и клиническими проявлениями СН (Инспра – EPHESUS).

В соответствии с данными доказательной медицины, показания к применению спиронолактона и эплеренона несколько отличаются, несмотря на их принадлежность к одному классу препаратов. Основными показаниями к назначению спиронолактона являются первичный гиперальдостеронизм, отёчные состояния у пациентов с застойной ХСН, циррозом, нефротическим синдромом, а также эссенциальная гипертензия [1,3,25].

Эплеренон применяется с целью улучшения прогноза у постинфарктных пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ и/или клиническими признаками СН. Кроме того, этот препарат показан для применения в комплексном лечении АГ.

Побочные эффекты эплеренона. К основным побочным эффектам эплеренона относят гиперкалиемию и повышение уровня креатинина в сыворотке крови. В связи с этим в процессе лечения эплереноном рекомендуется рутинное измерение этих показателей. В случаях назначения эплеренона в острой фазе ИМ при отсутствии данных об уровне креатинина и калия в сыворотке крови, необходимо провести биохимическое исследование через 48 ч после начала терапии. При повышении уровня калия в крови возможно назначение более низких доз эплеренона, эффективность которых была показана в исследовании EPHESUS, EMPHASIS-HF, REMINDER.

Результаты исследования EPHESUS легли в основу рекомендаций по применению блокаторов рецепторов альдостерона у пациентов с ХСН после инфаркта миокарда. Впервые было показано преимущество стратегии раннего назначения (3–7 суток против 7–14 суток) эплеренона у больных острым инфарктом миокарда, особенно с низкой фракцией выброса ЛЖ.

Однако до 2013 года данное исследование оставалось практически единственным РКИ, составляющим доказательную базу для применения антагонистов альдостерона у постинфарктных больных с ХСН. С 28 сентября 2010 по 28 октября 2012 года в 65 центрах 11 стран в исследование REMINDER было включено 1012 больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST, не страдающих сердечной недостаточностью или с фракцией выброса <40% без признаков сердечной недостаточности.

Пациенты были разделены на группы, одна из которых (n=506) принимала препарат эплеренон (25–50 мг один раз в день), вторая (n=506) – плацебо в сочетании со стандартной терапией. Реперфузия проводилась преимущественно путём PCI 85,2% в группе эплеренона и 87% в группе плацебо, тромболитическая терапия выполнена у 6,3% пациентов группы эплеренона и у 4,2% больных группы плацебо.

Участники получали лечение в первые сутки после проявления первых симптомов инфаркта миокарда (в большинстве случаев в первые 12 часов). Стартовая доза эплеренона составила 25 мг/сутки. Конечные точки исследования включали в себя первые случаи смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, необходимость повторной госпитализации, устойчивую желудочковую тахикардию или

фибрилляцию, фракцию выброса <40% спустя месяц после получения лечения или оценку мозгового натрийуретического пептида/N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (BNP/NT-proBNP) после месяца лечения. В результате проведённого исследования получено значительное снижение степени риска в первичной конечной точке у пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST в случае раннего начала лечения. Об эффективности препарата Инспра (эплеренон) говорит значительное снижение уровня BNP/NT-proBNP после месяца лечения. К концу первого месяца терапии повышенные уровни BNP/NT-proBNP наблюдались только у 16% больных в группе эплеренона и у 25,9% больных в группе плацебо (p=0,0002). Эплеренон доказал свои преимущества у больных ИМ независимо от пола, возраста, систолического и пульсового артериального давления, артериальной гипертензии в анамнезе, от предшествующего приёма бета-блокаторов, ИАПФ/АРА. Имел достоверные преимущества в снижении комбинированной первичной конечной точки у больных с первичным непереносимым ИМ, у лиц без сахарного диабета, без фибрилляции предсердий, без снижения скорости клубочковой фильтрации (ниже 60 мл/мин/1,73 м²), у реперфузированных в первые 6 часов заболевания, со средней ЧСС менее 73 ударов в минуту [13,14].

Наиболее распространённым побочным эффектом, связанным с приёмом эплеренона, была гиперкалиемия, которую зафиксировали у 5,6% участников из группы, получавшей препарат, и у 3,2% из группы плацебо, однако эти различия были недостоверными (p=0,09). В группе эплеренона также реже встречалась и гипокалиемия (1,4% против 5,6%; p=0,0002). Это обстоятельство также является чрезвычайно важным, так как гипокалиемия ассоциируется с увеличением риска аритмий и смертности.

Несмотря на то, что данное исследование проведено на группе пациентов низкого риска, получены чрезвычайно важные данные о возможности существенного снижения частоты развития ХСН у больных ИМ с подъёмом сегмента ST благодаря раннему применению эплеренона в обычных терапевтических дозах.

Изучение эффективности и безопасности раннего назначения эплеренона у пациентов высокого риска, то есть больных ИМ с подъёмом сегмента ST с низкой ФВ и/или предшествующей ХСН уже проводится в исследовании ALBATROSS, результаты которого позволят говорить о расширении показаний применения эплеренона в кардиологической практике.

Выводы

1. Селективный антагонист альдостерона эплеренон имеет преимущества перед спиронолактоном в улучшении прогноза у постинфарктных пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ и/или клиническими признаками СН.

2. Раннее (в первые 6 часов заболевания) назначение больным инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST без ХСН в анамнезе эплеренона позволяет достоверно снизить частоту развития ХСН.

3. Частота наиболее распространённого побочного эффекта эплеренона – гиперкалиемии, достоверно не превышала частоту в группе плацебо (5,6% против 3,2%; p=0,09)



Список литературы

1. Дзяк Г.В. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как краеугольный камень лечения сердечной недостаточности / Г.В. Дзяк, А.А. Васильева // Серцева недостатність. – 2009. – №1. – С. 18–30.
2. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность : руководство по кардиологии / Л.Г. Воронков. – К. : Морион, 2008. – С. 1282–1351.
3. Ташук В.К. Тривале спостереження за хворими на гострий інфаркт міокарда при використанні антагоністів альдостерону / В.К. Ташук, О.С. Полянська, О.І. Гулага // Буковинський медичний вісник. – 2013. – Т. 17. – №2(63). – С. 132–135.
4. Booth E. Aldosterone / E. Booth, J.P. Johnson // Adv. Ohysil. Educ. – 2012. – Vol. 26. – P. 8–20.
5. Березин А.Е. Диастолическая сердечная недостаточность: фенотипическая особенность или новое кардиоваскулярное заболевание? / А.Е. Березин // Украинский медицинский часопис. – 2008. – №2(64). – С. 81–89.
6. Рыбакова М.К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М.К. Рыбакова, М.Н. Алехин, В.В. Митьков. – М. : Видар, 2008. – 501 с.
7. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / за ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка. – К., 2010. – 96 с.
8. Nishimura R.A. Understanding “diastolic heart failure”. The tip of the iceberg / R.A. Nishimura, W. Jaber // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – №6. – P. 695–697.
9. Diastolic dysfunction in heart failure with preserved systolic function: need for objective evidence / H. Persson, E. Lonn, M. Edner et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – P. 687–694.
10. Characterization of static and dynamic left ventricular diastolic function in patients with heart failure with a preserved ejection fraction / A. Prasad, J.L. Hastings, S. Shibata et al. // Circulation: Heart Failure. – 2010. – №3. – P. 617–626.
11. ACCF/AHA/ANA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography / P.S. Douglas, M.J. Garcia, D.E. Haines et al. // J. Amer. Soc. Echocardiogr. – 2011. – Vol. 24. – P. 229–267.
12. Гуревич М.А. Хроническая сердечная недостаточность / М.А. Гуревич. – М. : Практическая медицина, 2008. – 414 с.
13. Рекомендації асоціації кардіологів України з лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих (перегляд 2011) / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрий та ін. // Серцева недостатність. – 2011. – №1. – С. 101–116.
14. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрий та ін. // Серцева недостатність. – 2012. – №3. – С. 60–96.
15. Основы кардиологии: Принципы и практика : пер. с англ. / под ред. К. Розендорфа. – Львов : Медицина світу, 2007. – 1064 с.
16. Руководство по кардиологии / под ред. В.Н. Ковалева. – К. : Морион, 2008. – 1424 с.
17. Хроническая сердечная недостаточность в современной клинической практике / под ред. А.И. Дядька, А.Э. Багрия. – Львов : Медицина світу, 2009.
18. Взаимосвязь уровней провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка и развития ранней постинфарктной дилатации полости левого желудочка сердца / А.Н. Пархоменко, О.И. Иркин, Т.И. Гавриленко и др. // Украинский кардиологический журнал. – 2005. – №4. – С. 39–43.
19. Целуйко В.И. Особенности клинического течения острого инфаркта миокарда в зависимости от степени атеросклеротического поражения венечных артерий / В.И. Целуйко, Е.И. Попова, Л.Н. Яковлева // Украинский кардиологический журнал. – 2007. – №2. – С. 50–53.
20. Прогностична роль маркерів системного запалення у госпітальний період гострого інфаркту міокарда із зубцем Q / О.М. Пархоменко, О.С. Гур'єва, Ж.В. Бриль та ін. // Український кардіологічний журнал. – 2006. – №6. – С. 19–24.
21. Adaptation of nonrevascularized human hibernating and chronically stunned myocardium to long-term chronic myocardial ischemia / H. Wiggers, S. Nielsen, P. Holdgaard et al. // Amer. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 98. – №12. – P. 1574–1581.
22. Wilson R. Cellular and molecular abnormalities in failing cardiac myocytes / R. Wilson, X. Chen, S.R. Houser // Congestive heart failure / Ed. by J.D. Hosenpud, B.H. Greenberg. – 3rd Ed. – Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins, 2007. – P. 15–29.
23. Verheugt F. Aborted myocardial infarction: a new target for reperfusion therapy / F. Verheugt, B.J. Gersh, P.W. Armstrong // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – №8. – P. 901–905.
24. Weber K.T. Remodeling of the cardiac interstitium in heart failure / K.T. Weber, Y. Sun, S.K. Bhattacharya // Congestive heart failure / Ed. by J.D. Hosenpud, B.H. Greenberg. – 3rd Ed. – Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins, 2007. – P. 147–166.
25. Антагоністи альдостерона в ліченні больних с хронічної серцевої недостаточністю і постінфарктних больних / А.Э. Багрий, А.И. Дядька, Е.В. Щукина и др. // Серцевна недостаточність. – 2010. – №1. – С. 32–43.
26. Коваленко В.М. Сучасні пріоритети і результати розвитку кардіології в Україні / В.М. Коваленко // Український кардіологічний журнал. – 2012. – Додаток1. – С. 4–9.
27. Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем в отдаленные сроки после перенесенного инфаркта миокарда / В.А. Кокорин, Н.В. Сытник, В.Н. Люсов и др. // Российский кардиологический журнал. – 2009. – №4. – С. 17–22.

References

1. Dzyak, G. V., & Vasil'eva, A. A. (2009) Blokada rennin-angiotenzin-al'dosteronovoy sistemy kak kraeugol'nyj kamen' lecheniya serdechnoj nedostatochnosti [The blockade of the rennin-angiotensin-aldosterone system as a cornerstone of the treatment of heart failure]. *Sertseva nedostatnist*, 1, 18–30. [in Ukrainian].
2. Voronkov, L. G. (2008) *Xronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' : rukovodstvo po kardiologii [Chronic heart failure: A Guide to Cardiology]*. Kyiv: Morion. [in Ukrainian].
3. Tashchuk, V. K., Polianska, O. S., & Gulaga, O. I. (2013) Tryvale sposterezhennia za khvorymy na hostryi infarkt miokarda pry vykorystanni antahonistiv aldosteronu [A Prolonged follow-up of patients with acute myocardial infarction with using aldosterone antagonists]. *Bukovynskiy medychnyi visnyk*, 17, 2(63), 132–135. [in Ukrainian].
4. Booth, E., & Johnson, J. P. (2012) Aldosterone. *Adv. Ohysil. Educ.*, 26, 8–20.
5. Berezin, A. E. (2008) Diastolicheskaya serdechnaya nedostatochnost': fenotipicheskaya osobennost' ili novoe kardiovaskulyarnoe zaboolevanie? [Diastolic heart failure: phenotypic feature or new cardiovascular disease]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 2(64), 81–89. [in Ukrainian].
6. Rybakova, M. K., Alekhin, M. N., & Mit'kov, V. V. (2008) *Prakticheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoj diagnostike. E'khokardiografiya [A practical guide to ultrasound. Echocardiography]*. Moscow : Vidar. [in Russian].
7. Kovalenko, V. M., Lutai, M. I., & Sirenko, Yu. M. (Eds.) (2010) *Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia. Klyasyfikatsiia, standarty diahnostryky ta likuvannia [Cardiovascular disease. The classification standards for diagnosis and treatment]*. Kyiv. [in Ukrainian].
8. Nishimura, R. A., & Jaber, W. (2007) Understanding “diastolic heart failure”. The tip of the iceberg. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 49(6), 695–697. doi:10.1016/j.jacc.2006.11.014.
9. Persson, H., Lonn, E., Edner, M., Baruch, L., Lang, C. C., Morton, J. J., et al. (2007) Diastolic dysfunction in heart failure with preserved systolic function: need for objective evidence. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 49, 687–694.
10. Prasad, A., Hastings, J. L., Shibata, S., Popovic, Z. B., Arbab-Zadeh, A., Bhella, P. S., et al (2010) Characterization of static and dynamic

- left ventricular diastolic function in patients with heart failure with a preserved ejection fraction. *Circulation: Heart Failure*, 3, 617–626. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.867044.
11. Douglas, P. S., Garcia, M. J., Haines, D. E., Lai, W. W., Manning, W. J., Patel, A. R., et al. (2011) ACCF/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. *J. Amer. Soc. Echocardiogr*, 24, 229–267. doi: 10.1016/j.echo.2010.12.008.
 12. Gurevich, M. A. (2008) *Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' [Chronic heart failure]*. Moscow: Prakticheskaya medicina. [in Russian].
 13. Voronkov, L. H., Amosova, K. M., Bahrii, A. E., Dziak, H. V., Diadyk, O. I., Zharinov, O. Y., et al. (2011) Rekomendatsii asotsiatsii kardiologiv Ukrainy z likuvannia khronichnoi sertsevoi nedostatnosti u doroslykh (perehliad 2011) [Ukraine Heart Association Guidelines for the treatment of chronic heart failure in adults (revision 2011)]. *Sertseva nedostatnist*, 1, 101–116. [in Ukrainian].
 14. Voronkov, L. H., Amosova, K. M., Bahrii, A. E., Dziak, H. V., Diadyk, O. I., Zharinov, O. Y., et al. (2012) Rekomendatsii z diahnozyky ta likuvannia khronichnoi sertsevoi nedostatnosti (2012) [Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (2012)]. *Sertseva nedostatnist*, 3, 60–96. [in Ukrainian].
 15. Rosendorff, C. (Ed.) (2007) *Osnovy kardiologii: Printsipy i praktika [Essential cardiology: principles and practice]*. Lviv: Meditsina svitu. [in Ukrainian].
 16. Kovalev, V. N. (2008) *Rukovodstvo po kardiologii [Manual Cardiology]*. Kyiv: Morion. [in Ukrainian].
 17. Diadyk, A. I., & Bagrii, A. E. (2009) *Khronicheskaiia serdechnaiia nedostatochnost' v sovremennoi klinicheskoi praktike [Chronic heart failure in current clinical practice]*. Lviv: Meditsina svitu. [in Ukrainian].
 18. Parkhomenko, A. N., Irkin, O. I., Gavrilenko, T. I., Gurjeva, O. S., Ponomariova, G. V. (2005) Vzaimosviaz' urovnei provospalitel'nykh tsitokinov, S-reaktyvnoho belka i razvittia rannei postinfarktnoi dilatatsii polosti levogo zheludochka serdtsa [The interrelationship of proinflammatory cytokines, C-reactive protein and development of early left ventricular dilatation following myocardial infarction]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 4, 39–43. [in Ukrainian].
 19. Tselujko, V. I., Popova, E. I., Yakovleva, L. N. (2007) Osobnosti klinicheskogo techeniia ostrogo infarkta miokarda v zavisimosti ot stepeni ateroskleroticheskogo porazheniia venechnykh arterii [Features of clinical course of acute myocardial infarction depending on the degree of atherosclerosis of coronary arteries]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 2, 50–53. [in Ukrainian].
 20. Parkhomenko, O. M., Gurjeva, O. S., Bryl, Zh. V., Irkin, O. I., Shumakov, O. V., Kozhukhov, S. M., & Skarzhevskii, O. A. (2006) Prohnostychna rol markeriv systemnoho zapalennia u hospitalnyi period hostroho infarktu miokarda iz zubtsem Q [In-hospital prognostic value of inflammatory response markers in patients with acute Q-wave myocardial infarction]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 6, 19–24. [in Ukrainian].
 21. Wiggers, H., Nielsen, S., Holdgaard, P., Flo, C., Norrelund, H., Halbirk, M., et al. (2006) Adaptation of nonrevascularized human hibernating and chronically stunned myocardium to long-term chronic myocardial ischemia. *Amer. J. Cardiol.*, 98(12), 1574–1581. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.07.035.
 22. Wilson, R., Chen, X., & Houser, S. R. (2007) Cellular and molecular abnormalities in failing cardiac myocytes. *Congestive heart failure*. J.D. Hosenpud, B.H. Greenberg (Eds.), (P. 15–29). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins.
 23. Verheugt, F., Gersh, B. J., Armstrong, P. W. (2006) Aborted myocardial infarction: a new target for reperfusion therapy. *Eur. Heart J.*, 27(8), 901–905.
 24. Weber, K. T., Sun, Y., & Bhattacharya, S. K. (2007) Remodeling of the cardiac interstitium in heart failure. *Congestive heart failure*. J.D. Hosenpud, B.H. Greenberg (Eds.), (P. 147–166). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins.
 25. Bagrii, A. E., Dyadyk, A. I., Shchukina, E. V., Lukashenko, L. V., Vorob'ev, A. S., Tsyba, N. Yu. (2010) Antagonisty al'dosterona v lechenii bol'nykh s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu i postinfarktynykh bol'nykh [Aldosterone antagonists in the treatment of patients with chronic heart failure and post-MI patients]. *Serdechnaya nedostatochnost'*, 1, 32–43. [in Russian].
 26. Kovalenko, V. M. (2012) Suchasni priorytety i rezultaty rozvytku kardiologii v Ukraini [Current priorities and results of development of Cardiology in Ukraine]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 1, 4–9. [in Ukrainian].
 27. Kokorin, V. A., Sytnikov, N. V., Liusov, V. N., et al. (2009) Aktivnost' rennin-angiotenzin-al'dosteronovoi i simpatoadrenalovoi sistem v otdalennye sroki posle perenesenogo infarkta miokarda [The activity of the renin - angiotensin - aldosterone system and sympathoadrenal late after myocardial infarction]. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*, 4, 17–22. [in Russian].

Сведения об авторах:

Сиволап В. В., д. мед. н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: vitaliysyvolap@rambler.ru.

Лукашенко Л. В., д. мед. н., доцент каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет.

Жеманюк С. П., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней, Запорожский государственный медицинский университет.

Герасько М. П., к. мед. н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет.

Франсквявичене Л. В., зав. отделением кардиологии, КУ «10 городская клиническая больница», г. Запорожье.

Відомості про авторів:

Сиволап В. В., д. мед. н., професор, зав. каф. пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет E-mail: vitaliysyvolap@rambler.ru.

Лукашенко Л. В., д. мед. н., доцент каф. пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет.

Жеманюк С. П., ассистент каф. пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет.

Герасько М. П., к. мед. н., ассистент каф. пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет.

Франсквявичене Л. В., зав. відділення кардіології, КУ «10 міська клінічна лікарня», м. Запоріжжя.

Information about the authors:

Syvolap V. V., MD, PhD, DSci., Professor, Head of Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Course of Patients' Care, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: vitaliysyvolap@rambler.ru.

Lukashenko L. V., MD, PhD, DSci., Assistant Professor, Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Course of Patients' Care, Zaporizhzhia State Medical University.

Zhemaniuk S. P., assistant, Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Course of Patients' Care, Zaporizhzhia State Medical University.

Gerasko M. P., assistant, Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Course of Patients' Care, Zaporizhzhia State Medical University.

Franskiavichene L. V., Head of Department of Cardiology, Municipal Hospital № 10, Zaporizhzhia.

Поступила в редакцию 11.12.2015 г.