

Изучение эффективности спиронолактона и эплеренона на диастолическую функцию левого желудочка и уровень нейрогуморальных факторов у больных хронической сердечной недостаточностью

Нуритдинов Н. А., Камилова У. К.

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Цель. Изучить диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) во взаимосвязи с активностью нейрогуморальных факторов и сравнительную эффективность антагонистов минералокортикоидных рецепторов — спиронолактона и эплеренона у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. Обследован 131 больной ишемической болезнью сердца с ХСН I-III функционального класса (ФК) по NYHA (New-York Heart Association). Больные были рандомизированы на группы по ФК ХСН согласно классификации NYHA, по данным теста шестиминутной ходьбы: группа больных с ФК I (n=31), ФК II (n=51) и ФК III (n=49).

Результаты. В исследовании выявлено, что клиническое течение ХСН и диастолическая дисфункция ЛЖ ассоциируются с повышенным уровнем нейрогормонов и характеризуются достоверно высокими уровнями альдостерона (Ал) и норадреналина (НА) у больных с рестриктивным типом диастолической дисфункции ЛЖ. Выявлена корреляция между уровнем нейрогормонов Ал и НА и показателями ремоделирования сердца: обратная корреляция с показателем фракции выброса ($r=-0,68$, $r=-0,61$, соответственно) и прямая корреляция с конечно-диастолическим объемом ЛЖ ($r=0,58$, $r=0,66$, соответственно). Длительное комплексное лечение с включением спиронолактона и эплеренона оказывает положительный эффект, снижая уровень нейрогормонов — Ал и НА. У больных с ХСН II ФК оба препарата оказывали положительный эффект на уровень Ал и НА, снижая их на 26,6% и 20,2% в группе спиронолактона, на 28,4% и 24,6% в группе эплеренона, соответ-

ственно. При этом у больных с ХСН III ФК снижение уровня Ал на фоне эплеренона было более выраженным, чем при терапии спиронолактоном: 32,1% vs 20,2%, соответственно.

Заключение. У больных с ХСН комплексная терапия с включением спиронолактона достоверно снижала уровень нейрогормонов в основном у больных с ХСН II ФК, в меньшей степени эффект проводимой терапии проявлялся у больных III ФК, что позволяет утверждать, что комплексная терапия со спиронолактоном по эффективности влияния на уровень нейрогормонов уступает терапии эплереноном.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция, альдостерон, норадреналин, антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 26/01-2020

Получена рецензия 05/02-2020

Принята к публикации 10/04-2020



Для цитирования: Нуритдинов Н. А., Камилова У. К. Изучение эффективности спиронолактона и эплеренона на диастолическую функцию левого желудочка и уровень нейрогуморальных факторов у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2464. doi:10.15829/1728-8800-2020-2464

Effects of spironolactone and eplerenone on left ventricular diastolic function and neurohumoral factors in patients with heart failure

Nuritdinov N. A., Kamilova U. K.

Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

Aim. To study the effects of spironolactone and eplerenone on left ventricular diastolic function and neurohumoral factors in patients with heart failure (HF).

Material and methods. We examined 131 patients with coronary artery disease and NYHA class I-III HF. Patients were randomized into groups depending on HF class: class I (n=31), class II (n=51) and class III (n=49).

Results. The study revealed that the clinical course of HF and LV diastolic dysfunction are associated with an increased level of neurohormones and are characterized by significantly high levels of aldosterone and norepinephrine in patients with a restrictive LV diastolic dysfunction. A correlation was found between the level of neurohor-

mones (aldosterone and norepinephrine) and heart remodeling parameters: an inverse correlation with an ejection fraction ($r=-0,68$, $r=-0,61$, respectively) and a direct correlation with LV end-diastolic volume ($r=0,58$, $r=0,66$, respectively). Long-term treatment with spironolactone and eplerenone had a positive effect, reducing the level of mentioned neurohormones. In patients with class II HF, both drugs had a positive effect on the level of aldosterone and norepinephrine, reducing them by 26,6% and 20,2% in the spironolactone group and by 28,4% and 24,6% in the eplerenone group, respectively. In patients with class III HF, the decrease in aldosterone level was more pronounced in those taking eplerenone than spironolactone: 32,1% vs 20,2%, respectively.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: umida_kamilova@mail.ru, doctorlightmed@mail.ru

Тел.: +99871 234-30-77, +99890 989-79-40

[Нуритдинов Н. А. — доктор философии (PhD) по медицинским наукам, ассистент кафедры внутренние болезни № 2, ORCID: 0000-0001-9110-9922, Камилова У. К.* — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренние болезни № 2, ORCID: 0000-0002-1190-7391].

Conclusion. In patients with HF, combination therapy with the inclusion of spironolactone significantly reduced the level of neurohormones mainly in patients with class II HF and, to a lesser extent, in those with class III HF. This suggests that combination therapy with spironolactone is less effective than with eplerenone in relation to neurohormones' levels.
Key words: heart failure, diastolic dysfunction, aldosterone, norepinephrine, mineralocorticoid receptor antagonists.

Relationships and Activities: none.

Nuritdinov N. A. ORCID: 0000-0001-9110-9922, Kamilova U. K. * ORCID: 0000-0002-1190-7391.

*Corresponding author: umida_kamilova@mail.ru, doctorlightmed@mail.ru

Received: 26/01-2020

Revision Received: 05/02-2020

Accepted: 10/04-2020

For citation: Nuritdinov N. A., Kamilova U. K. Effects of spironolactone and eplerenone on left ventricular diastolic function and neurohumoral factors in patients with heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2464. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2464

AMKP — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, Ал — альдостерон, ДД — диастолическая дисфункция, ЛЖ — левый желудочек, НА — норадrenalин, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, IVRT — время изоволюметрического расслабления, E — максимальная скорость потока в фазу раннего диастолического наполнения ЛЖ, A — скорость потока в фазу позднего диастолического наполнения ЛЖ в систолу предсердия, DT — время замедления скорости потока в фазу раннего диастолического наполнения, E/A — соотношение скоростных показателей трансмитрального потока в фазу раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ, NYHA — New-York Heart Association.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Социальная значимость данного заболевания определяется высокой смертностью больных, наиболее частой причиной госпитализации, ухудшением качества жизни и ограничением трудоспособности больных [1, 2]. Распространённость ХСН в европейской популяции колеблется от 0,4 до 2%, т.е. ~10 млн чел. имеют клинические признаки сердечной недостаточности (СН) и столько же — дисфункцию миокарда без признаков СН. Существуют данные о том, что нарушения диастолических свойств миокарда предшествуют снижению насосной функции левого желудочка (ЛЖ). Результаты исследований свидетельствуют, что у 30-50% всех пациентов с клиническими признаками СН либо нормальная, либо близкая к ней фракция выброса (ФВ) ЛЖ, хотя при этом у них выявляют признаки релаксационных нарушений миокарда различной степени выраженности, т.е. причиной СН являются диастолические расстройства [3]. Среди множества факторов, которые определяют диастолическое наполнение ЛЖ, наибольшее значение придают активному расслаблению миокарда ЛЖ в раннюю фазу диастолы, эластическим свойствам самого миокарда, степени его ригидности. В европейских странах процент больных ХСН с сохранённой систолической функцией ЛЖ колеблется от 13% до 74%, в Японии составляет 35%. В США среди пациентов, госпитализированных по поводу ХСН, частота систолической дисфункции и диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ приблизительно одинаковая [4]. При анализе прогрессирования ХСН представляет интерес изучение диастолической функции ЛЖ, т.к. диастолические маркеры точнее систолических отражают функциональное состояние миокарда и его резерв (способность к выпол-

нению нагрузки), а также надежнее других гемодинамических параметров могут быть использованы для оценки качества жизни и эффективности лечебных мероприятий [5, 6]. В патогенезе ХСН важная роль отводится активации симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [7, 8]. В последнее время появляется всё больше данных, свидетельствующих о том, что применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов (AMKP) благоприятно влияет на продолжительность жизни и прогноз пациентов с ХСН. Ранее назначение AMKP является особенно важным у пациентов с ХСН после острого инфаркта миокарда, т.к. эти препараты способны замедлять ремоделирование миокарда ЛЖ. Результаты исследований RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) и EPHEsus (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) служат убедительной доказательной базой того, что применение AMKP у пациентов с тяжелой ХСН является оправданными [9].

Цель. Изучить диастолическую функцию ЛЖ во взаимосвязи с активностью нейрогуморальных факторов и сравнительную эффективность AMKP — спиронолактона и эплеренона у больных с ХСН.

Материал и методы

Обследован 131 больной ишемической болезнью сердца (мужчины в возрасте 38-60 лет, средний возраст — $54,51 \pm 6,89$ лет) с ХСН I-III функциональных классов (ФК) по NYHA (New-York Heart Association). Больные были рандомизированы на группы по ФК ХСН с использованием теста шестиминутной ходьбы: группа больных с ФК I — 31 пациент, с ФК II — 51 и с ФК III — 49 пациентов. Для сравнения полученных данных обследована группа здоровых лиц (контрольная группа) в количестве 20 человек, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой. В обследование не включали больных со сложными аритмиями, острыми нарушениями мозгового кровообращения, сахарным диабетом, хроническими

обструктивными заболеваниями легких, заболеваниями печени и почек.

Всем обследованным больным регистрировали электрокардиограмму, выполняли комплекс клинических, функциональных и биохимических исследований. Клиническое состояние больных оценивали по тесту шестиминутной ходьбы, шкале оценки клинического состояния, модифицированной В. Ю. Мареевым (2000). Диастолическую функцию сердца и процессы ремоделирования изучали методами эхокардиографии с доплерографией. Показатели нейрогуморальной системы — уровни альдостерона (Ал) и норадреналина (НА) в плазме крови оценивали методом иммуноферментного анализа.

В схему стандартной терапии входили: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — 84%, антагонисты ангиотензиновых рецепторов — 16%, бета-блокаторы — 100%, петлевые диуретики — 36%, спиронолактон — 41%, эплеренон — 35%, антиагреганты — 94%, нитраты — 28%, статины — 89%.

Сравнительную эффективность АМРК изучали путем деления больных на 2 группы: первую группу (I) составили 51 больной с ХСН, которые в течение 6 мес. на фоне стандартной терапии принимали спиронолактон (26 пациентов с ХСН II ФК и 25 — III ФК); вторую группу (II) составили 49 больных, принимавших эплеренон (25 пациентов с ХСН II ФК и 24 — III ФК). Дозу обоих препаратов титровали до 25-50 мг/сут. (средняя доза спиронолактона составила $31,5 \pm 10,6$, средняя доза эплеренона составила $29,4 \pm 11,5$). Группы больных были рандомизированы по возрасту, полу и сопутствующей патологии.

Для статистической обработки данных использован программный пакет Microsoft Office Excel — 2017, включая использование встроенных функций статистической обработки с помощью программы STATISTICA-6,0. Использовали методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратичного отклонения (SD), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %). Статистическую значимость полученных измерений при сравнении средних величин определяли по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (p) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F — критерий Фишера). Для сравнения групп по качественным признакам использован критерий χ^2 , а для изучения зависимости между количественными переменными — корреляционный анализ с вычислением коэффициента линейной корреляции Пирсона. Статистически значимыми изменениями был принят уровень достоверности $p < 0,05$.

Результаты

По результатам исследования нарушения диастолической функции исходно были определены у 74,8% больных с ХСН (n=98.). При этом I тип (замедленной релаксации) был зафиксирован у 38,9% (n=51), II тип (псевдонормальный) у 21,4% (n=28), III тип (рестриктивный) у 14,5% (n=19) больных. Анализ типов нарушения диастолической функции в зависимости от ФК ХСН показал, что у больных с ХСН I ФК нарушения диастолической функции имеются у 58,1% (n=18) больных, при этом выявлены только I тип (замедленной релаксации) у 12 (38,7%) больных и II тип (псевдонормальный) у 6 (19,4%) больных. У больных с ХСН II ФК ДД была определена у 39 (76,5%) больных: I тип (замедленной релаксации) у 22 (43,1%) больных, II тип (псевдонормальный) у 10 (19,6%) больных, III тип (рестриктивный) — у 7 (13,7%) больных.

У больных с ХСН III ФК ДД была диагностирована у 81,6% (n=40) больных: I тип (замедленной релаксации) у 17 (34,7%) больных, II тип (псевдонормальный) у 11 (22,4%) и III тип (рестриктивный) у 12 (24,5%) больных.

Нарушения ДД ЛЖ характеризовались изменениями как скоростных, так и временных параметров. У обследованных больных с ХСН обнаружена ассоциация между изменениями показателя максимальной скорости потока в фазу раннего диастолического наполнения ЛЖ (E), достоверным уменьшением времени замедления скорости потока в фазу раннего диастолического наполнения (DT, мс) и прогрессированием ХСН (таблица 1).

Таким образом, анализ типов ДД показал преобладание нарушения релаксации у 38,9% больных с ХСН, увеличение числа больных с ДД и увеличение числа больных с рестриктивным типом нарушения диастолической функции при увеличении ФК ХСН.

С целью изучения нейрогуморальных факторов у больных с ХСН II-III ФК были исследованы уровни Ал и НА. Анализ результатов исследования показал, что у больных с ХСН имеет место активация нейрогуморальных факторов в виде увеличения содержания Ал и НА у всех обследованных больных.

Таблица 1

Показатели диастолической функции ЛЖ у больных с ХСН (M±SD)

Показатель	I ФК	II ФК	p	III ФК	p
E, см/с	57,8±9,03	61,7±13,4	p<0,05	74,5±15,8	p<0,05
A, см/с	62,3±16,3	63,3±15,05	p>0,05	53,7±16,3	p<0,05
E/A	0,946±0,385	1,036±0,397	p>0,05	1,45±0,267	p<0,05
IVRT, мс	108,5±11,2	104,6±14,3	p>0,05	91,13±16,4	p>0,05
DT, мс	202,2±18,25	184,4±21,91	p>0,05	175,3±29,54	p<0,05

Примечание: p — достоверность показателей по отношению к I ФК.

Таблица 2

Содержание Ал и НА в плазме крови у больных с ХСН в зависимости от типов ДД ЛЖ (M±SD)

Показатели	Контрольная группа n=15	I тип (n=31)	II тип (n=25)	III тип (n=19)
Ал (пг/мл)	184,1±21,34	274,1±52,15	299,4±84,3	333,8±84,3
НА (пг/мл)	447,5±20,95	712,3±52,4	824,6±45,0	1005,0±61,2

У больных с ХСН II ФК содержание Ал было выше на 40,3% ($p<0,001$) по сравнению с контрольной группой. В группе больных с ХСН III ФК увеличение содержания Ал составляло 74,8% ($p<0,001$). Соответственно уровень альдостерона был выше в 1,4 раза при ХСН II ФК и в 1,8 раза при ХСН III ФК.

У больных с ХСН II ФК отмечался и более высокий уровень НА — на 85,2% ($p<0,001$) по сравнению с контрольной группой. В группе больных с ХСН III ФК увеличение содержания НА составило 135,2% ($p<0,001$). Соответственно, уровень НА был выше в 1,9 раза при ХСН II ФК и в 2,4 раза при ХСН III ФК.

Содержание Ал при ХСН II ФК колебалось от 195,9 до 321,4 пг/мл, а при ХСН III ФК — от 242,8 до 411,6 пг/мл. Колебания содержания НА у больных с ХСН II ФК составили 762,9–894,5 пг/мл, а у больных с ХСН III ФК — 926,6–1178,2 пг/мл. Учитывая эти колебания, проанализировали распределение обследуемых больных по содержанию уровня исследуемых гормонов в пределах значений ниже медианы (средневысокий уровень) и выше медианы (высокий уровень).

Анализ результатов исследования у больных с ХСН II ФК показал, что средневысокое увеличение Ал имело место у 22 (57,9%) обследованных больных, НА у 20 (52,6%), а высокий уровень Ал, т.е. значения выше медианы, наблюдали у 19 (50%) и НА у 16 (42,1%) больных. У больных с ХСН III ФК высокое увеличение уровня Ал отмечали у 19 (54,3%) больных, а НА у 22 (62,9%). Таким образом, у больных с ХСН II ФК преобладали средневысокие уровни нейрогормонов, тогда как у больных с III ФК отмечалось преобладание высоких уровней Ал и НА. При этом средневысокий уровень повышения Ал наблюдался чаще, чем повышение НА.

Был проведен анализ взаимосвязи уровня нейрогормонов в зависимости от нарушений диастолической функции ЛЖ. У больных с ХСН достоверное увеличение НА и Ал ассоциировано с ФК ХСН и типом ДД ЛЖ: у больных с ХСН III ФК и рестриктивным типом ДД ЛЖ наблюдалось преобладание высокого уровня повышения нейрогормонов НА и Ал (таблица 2).

Таким образом, у больных с ХСН с прогрессированием заболевания наблюдается достоверное увеличение нейрогормональных факторов Ал, НА: у больных с ХСН II ФК преобладали средневысо-

кие значения нейрогормонов, с III ФК ХСН — высокий уровень повышения нейрогормонов НА и Ал. ДД ЛЖ у больных ХСН с рестриктивным типом ДД ЛЖ ассоциировалась с достоверно высокими уровнями Ал и НА.

Далее был проведен анализ показателей диастолической функции у больных I и II групп через 6 мес. лечения. У больных I группы с включением в схему лечения спиронолактона показатель диастолической функции пик E уменьшился на 10,4% ($p<0,05$), пик A (скорость потока в фазу позднего диастолического наполнения ЛЖ в систолу предсердия) увеличился на 11,5% ($p<0,02$), что сопровождалось улучшением показателей времени изоволюметрического расслабления (IVRT) и DT на 7,6 и 11,7%, соответственно ($p<0,05$). У больных с ХСН III ФК изменения этих показателей также были достоверными и составили 14,8 ($p<0,01$) и 12,4% ($p<0,05$), соответственно. Величина отношения E/A (соотношение скоростных показателей трансмитрального потока в фазу раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ) составила $1,31\pm 0,18$. Показатели IVRT и DT улучшились на 9,9 ($p<0,05$) и 13,1% ($p<0,01$).

У больных II группы с ХСН I ФК после 6 мес. лечения отмечалось улучшение показателей диастолической функции ЛЖ, что выражалось в снижении показателя E на 12,2% и увеличении показателя A на 14,5%. Выявлено достоверное улучшение показателей IVRT. У больных с ХСН II ФК наблюдалось снижение пика E на 12,6% ($p<0,01$) и увеличение пика A на 12,1% ($p<0,05$); IVRT и DT составили $89,17\pm 10,14$ мс ($p<0,05$) и $173,42\pm 14,27$ мс ($p<0,01$). У больных с ХСН III ФК значение пика E снижалось на 13,9% ($p<0,01$), пик A увеличился на 14,9% ($p<0,01$), что сопровождалось достоверным снижением отношения E/A.

Оценка диастолической функции ЛЖ у больных ХСН в динамике лечения показала положительное изменение ее структуры: через 6 мес. лечения ДД определилась у 76 (58%) больных. Из них у 33,6% ($n=44$) определен I тип (нарушение расслабления), у 14,5% ($n=19$) больных II тип (псевдонормальный) и у 9,9% ($n=13$) больных III тип (рестриктивный) ДД ЛЖ.

Анализ ДД ЛЖ в зависимости от ФК ХСН через 6 мес. лечения показал, что у больных с ХСН I ФК I тип выявлялся у 8 (25,8%) больных, II тип — у 2 (6,5%) больных. У больных I группы с ХСН II

Таблица 3

Изменение содержания Ал и НА в плазме крови у больных с ХСН II и III ФК при длительной терапии с включением спиронолактона (M±SD)

Показатели	Группы больных	Исходные значения	Через 6 мес.	p
Ал (пг/мл)	ФК II n=18	246,8±60,81 247,6 (193,7; 263,4)	197,0±50,7 199,4 (150,9; 213,7)	<0,05
	ФК III n=16	302,6±73,7 288,3 (243,5; 330,4)	269,6±70,8 256,8 (215,6; 300,8)	>0,05
НА (пг/мл)	ФК II n=18	633,0±167,9 665,5 (469,1; 785,3)	464,6±131,3 247,6 (334,5; 585,8)	<0,001
	ФК III n=16	942,5±236,9 919,3 (756,5; 1097,1)	751,9±198,78 731,4 (576,8; 799,6)	<0,05

Примечание: p — достоверность показателей по сравнению с исходными значениями.

Таблица 4

Изменение содержания Ал и НА в плазме крови у больных ХСН II и III ФК при длительной терапии с включением эплеренона (M±SD)

Показатели	Группы больных	Исходные значения	Через 6 мес.	p
НА (пг/мл)	ФК II n=17	635,6±176,4 (454,9; 814,4)	455,1±129,7 (337,1; 548,1)	<0,01
	ФК III n=17	945,2±236,7 (756,5; 1091,91)	646,2±181,6 (500,9; 756,7)	<0,001
Ал (пг/мл)	ФК II n=17	245,9±56,6 (196,8; 292,7)	185,4±46,14 (144,3; 228,3)	<0,01
	ФК III n=17	304,5±79,4 (239,0; 340,0)	247,9±67,1 (199,4; 269,1)	<0,05

Примечание: p — достоверность показателей по сравнению с исходными значениями.

ФК ДД ЛЖ обнаружена у 20 (76,9%) больных, из них I тип у 12 (46,2%) больных, II тип у 5 (19,2%) больных, III тип у 3 (11,5%) больных. После 6-месячной терапии с включением в схему лечения спиронолактона частота ДД ЛЖ составила 18 (69,2%), при этом I тип выявлен у 11 (42,3%) больных, II тип у 4 (15,4%) и III тип у 3 (11,5%) больных. У больных с ХСН III ФК ДД ЛЖ исходно была выявлена у 20 (80%) из 25, из них I тип у 8 (32%) больных, II тип и III тип по 6 (24%) чел. в группах. Анализ полученных данных показал, что после лечения ДД ЛЖ определялась у 19 (76%) больных, из них I тип у 8 (32%) больных, II тип у 6 (24%) и III тип у 5 (20%) больных.

У больных с ХСН II ФК II группы ДД ЛЖ была выявлена у 19 (76%) больных, из них I тип у 10 (40%) больных, II тип у 5 (20%) больных и III тип у 4 (16%) больных. После 6 мес. терапии с включением в схему лечения эплеренона ДД ЛЖ наблюдалась у 13 (50%) больных: I тип у 9 (36%) больных, II тип у 3 (12%) и III тип у 1 (4%) больного. У больных данной группы с ХСН III ФК ДД ЛЖ выявлена у 20 (83,3%) из 24, из них I тип у 9 (37,5%) больных, II тип у 5 (20,8%) и III тип у 6 (25%) больных. Анализ этих параметров после лечения показал, что ДД ЛЖ обнаружена у 16 (66,6%) vs 20 (83,3%), при этом I тип встречался у 8 (33,3%) больных, II тип и III тип у 4 (16,7%) больных по группам, соответственно.

Анализ результатов влияния 6-месячной комплексной терапии с применением спиронолактона

на содержание нейrogормонов в крови у больных с ХСН показал, что положительное влияние такого вмешательства в большей степени проявляется у больных с ХСН II ФК (таблица 3). Так, в результате проводимой терапии у больных с ХСН II ФК содержание Ал снижалось на 26,6% ($p<0,001$) от исходных значений, а содержание НА — на 20,2% ($p<0,05$). У больных с ХСН III ФК наблюдалось достоверное снижение уровня Ал на 20,2% ($p<0,05$) уровня НА — 10,9% ($p<0,05$) от исходного значения.

Результаты изучения влияния 6-месячной терапии эплереноном на содержание НА и Ал в крови свидетельствуют об их снижении у больных ХСН II и III ФК. В результате проводимой терапии у больных II ФК отмечалось достоверное снижение содержания Ал на 28,4% ($p<0,01$), а НА на 24,6% ($p<0,01$) от исходных показателей. У больных с ХСН III ФК Ал снизился на 32,1% ($p<0,001$), а НА на 19,8% ($p<0,05$) от исходных показателей (таблица 4).

Длительное комплексное лечение больных с ХСН с включением АМРК наряду с достоверным повышением толерантности к физической нагрузке, улучшением клинического состояния больных, показателей нейrogуморальных факторов способствовало улучшению диастолической функции ЛЖ — снижению количества больных с ДД ЛЖ до 58%, улучшению показателей качества жизни больных, которые были более выражены в группе больных, принимающих эплеренон. В обеих группах достигнута положительная динамика структуры

ФК ХСН: уменьшилось число больных с ХСН III ФК за счет увеличения доли больных I-II ФК.

Обсуждение

ДД ЛЖ часто предшествует нарушению систолической функции и может приводить к появлению ХСН даже в тех случаях, когда показатели центральной гемодинамики (фракция выброса, ударный объем, минутный объем крови, сердечный индекс) еще не изменены. К основным патогенетическим факторам, которые способствуют развитию ДД, относят фиброз миокарда, его гипертрофию, ишемию, а также возрастание постнагрузки при артериальной гипертензии. Важнейшим следствием взаимодействия перечисленных факторов являются увеличение концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах, снижение податливости миокарда ЛЖ, нарушение расслабления сердечной мышцы, изменение нормального соотношения раннего и позднего наполнения ЛЖ, повышение конечного диастолического объема [10]. Нарушения диастолической функции исходно были определены у 80,9% больных ХСН. При этом I тип (замедленной релаксации) был зафиксирован у 40,5% больных, II тип (псевдонормальный) у 25,9%, III тип (рестриктивный) у 14,5% больных. Анализ типов нарушения диастолической функции в зависимости от ФК ХСН показал, что у больных с ХСН I ФК нарушения диастолической функции были определены у 76% больных, при этом были определены только I тип (замедленной релаксации) — в 43,2% случаев, II тип (псевдонормальный) — в 21,6%. У больных с ХСН II ФК ДД была определена у 80% больных: I тип (замедленной релаксации) — у 42,9% больных, II тип (псевдонормальный) — у 28,6%, III тип (рестриктивный) — у 12,2% больных. У пациентов с ХСН III ФК ДД была определена у 81,2% больных: I тип (замедленной релаксации) — у 35,6% больных, II тип — (псевдонормальный) — у 26,7% и III тип (рестриктивный) — у 28,8% больных.

Рестриктивный тип нарушения диастолического наполнения ЛЖ является важнейшим предиктором сердечно-сосудистой смертности и дезадаптивного ремоделирования ЛЖ. Доказано, что с рестриктивным нарушением диастолической функции высоко коррелируют ФК по NYHA, толерантность к физическим нагрузкам и качество жизни больных с ХСН. Выявление рестриктивного типа ДД независимо от состояния систолической функции и других адаптационно-компенсаторных механизмов при ХСН свидетельствует о более тяжелом течении этого заболевания [11].

Многоцентровые рандомизированные исследования показали, что уже на ранних этапах развития дисфункции ЛЖ происходит активация нейрогуморальных систем. Уровни маркеров активации симпатoadренальной системы — адреналина

и НА — прямо пропорциональны тяжести клинических проявлений ХСН и могут служить предикторами прогноза ХСН, поскольку долговременное повышение симпатической активности способствует активации ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы и других нейrogормонов [12]. У пациентов с ХСН наряду с повышением уровня Ал в плазме крови нарушается “правильная” регуляция работы минералокортикоидных рецепторов не только в миокарде. Итог чрезмерной активации фибробластов Ал — усиление синтеза и накопление коллагена III (“неправильного”) типа, что повышает жесткость миокарда. Ухудшение вазомоторной реактивности коронарных сосудов, снижение коронарного резерва и перфузии миокарда ведет к гибели части кардиомиоцитов, ускоряя процессы фиброза сердечной мышцы. Это вызывает не только нарушение диастолического расслабления ЛЖ, но и развитие его систолической дисфункции [13].

Проведенный анализ взаимосвязи уровня нейrogормонов в зависимости от нарушений диастолической функции ЛЖ показал достоверное увеличение Ал и НА в плазме крови, которые ассоциировалось с типом ДД ЛЖ у обследованных больных: у больных с I типом ДД ЛЖ увеличение содержания Ал и НА составило 48,9% ($p < 0,001$) и 59,2% ($p < 0,001$), со II типом — 62,6% ($p < 0,001$) и 84,3% ($p < 0,001$), а у больных с III типом — 81,3% ($p < 0,001$) и 124,6% ($p < 0,001$), соответственно, по сравнению с показателями контрольной группы.

Эффективность влияния АМКР спиронолактона и эплеренона в комплексной терапии на уровень нейrogормонов оказалась почти одинаковой в обеих группах у больных с ХСН II ФК. В то же время, у больных с ХСН III ФК выявлено явное превосходство комплексной терапии с эплереноном по сравнению со спиронолактоном. В группе больных, принимавших эплеренон, уровни Ал и НА снижались на 32,0% и 19,8%, соответственно, тогда как в группе спиронолактона всего на 20,2% и 10,9%, при этом снижение НА было недостоверно относительно исходного показателя. Определение особенностей нейрогуморальных нарушений может быть одним из основных направлений для разработки прогностических критериев ХСН. Исходя из современных представлений известно, что Ал вовлечен в целый ряд механизмов развития ХСН: способствует периваскулярному и интрамиокардиальному фиброзированию, снижению податливости стенки артерий, увеличению темпов ремоделирования камер сердца, повышению жесткости их стенок, а повышенный синтез Ал всегда оказывает негативное влияние на прогноз больных [14]. Ранняя диагностика ХСН и ДД ЛЖ и, следовательно, раннее начало лечения этой категории больных является залогом успеха в улучшении прогноза и профилактике смертности от СН. Многоцентровые исследования EMPHASIS

(Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) и EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) продемонстрировали, что применение АМКР у больных с ХСН снижает риск общей смертности и внезапной смерти [15].

Заключение

В представленном исследовании выявлено, что клиническое течение ХСН и ДД ЛЖ ассоциируются с повышенным уровнем нейрогормонов и характеризуются достоверно более высокими уровнями

Ал и НА у больных с рестриктивным типом ДД ЛЖ. Длительное комплексное лечение с включением спиронолактона и эплеренона оказывает положительный эффект, снижает уровень Ал и НА, при этом у больных с ХСН II ФК оба препарата оказывали положительный эффект на уровень этих нейрогормонов. У больных с ХСН III ФК высокоэффективным является препарат эплеренон.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье отсутствует.

Литература/References

1. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet*. 2014;383(9921):999-1008. doi:10.1016/S0140-6736(13)61752-3.
2. Kamilova U, Nuritdinov N. Study of endpoints in patients with chronic heart failure to determine the prognosis. *JACC*. 2017;70(16):147. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.533.
3. Chow SL, Maisel AS, Anand I, et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135(22):e1054-e1091. doi:10.1161/CIR.0000000000000490.
4. Leite S, Rodrigues S, Tavares-Silva M, et al. Afterload-induced diastolic dysfunction contributes to high filling pressures in experimental heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(10):H1648-54. doi:10.1152/ajpheart.00397.2015.
5. Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2. *Circulation*. 2013;128(4):388-400. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001878.
6. Obrezan AG, Kulikov NV. Neurohumoral imbalance in chronic heart failure: classic and modern positions. *Russ J Cardiol*. 2017;(9):83-92. (In Russ.) Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(9):83-92. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-83-92.
7. Kramer F, Sabbah HN, Januzzi JJ, Zannad F. Redefining the role of biomarkers in heart failure trials: expert consensus document. *Heart Fail Rev*. 2017;22(3):263-77. doi:10.1007/s10741-017-9608-5.
8. Kamilova UK, Rasulova ZD, Zakirova GA, Toshev BB. Features of cardiovascular remodeling, the level of neurohumoral factors depending on the degree of chronic heart failure and kidney dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(3):35-40. (In Russ.) Камилова У.К., Расулова З.Д., Закирова Г.А., Тошев Б.Б. Особенности сердечно-сосудистого ремоделирования, уровня нейрогуморальных факторов в зависимости от степени хронической сердечной недостаточности и дисфункции почек. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(3):35-40. doi:10.15829/1728-8800-2019-3-35-40.
9. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21. doi:10.1056/NEJMoa1009492.
10. Nelassov N, Safonov D, Babaev M, et al. New Echocardiographic Morphofunctional Diastolic Index (MFDI) in Differentiation of Normal Left Ventricular Filling from Pseudonormal and Restrictive. *World Academy of Science, Engineering and Technology*. 2013;7(12):902-4. ISNI:0000000091950263.
11. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
12. Hu LJ, Chen YQ, Deng SB, et al. Additional use of an aldosterone antagonist in patients with mild to moderate chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(5):1202-12. doi:10.1111/bcp.12012.
13. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
14. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, et al. Prognostic Importance of Impaired Systolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone. *Circulation*. 2015;132(5):402-14. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015884.
15. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, et al. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(18):1598-603. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.063.