

М.С. Ибрагимов, А.Н. Андреев, П.А. Козлов, А.И. Милащенко

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭПЛЕРЕНОНА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Центральная городская клиническая больница №24, г. Екатеринбург, Российская Федерация;
Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация

M.S. Ibragimov, A.N. Andreev, P.A. Kozlov, A.I. Milashchenko

CLINICAL EXPERIENCE WITH EPLERENONE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Municipal budgetary central clinical city hospital No. 24, Department of Intensive Care, Yekaterinburg, Russian Federation;
Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Резюме. Назначение эплеренона улучшает прогноз у больных острым коронарным синдромом и сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. Некоторые исследования продемонстрировали положительное влияние высокоселективных блокаторов рецепторов альдостерона на частоту повторной госпитализации и смертность у больных с острым инфарктом миокарда. Однако динамика натрийуретического пептида при использовании инспры не определена.

Целью данного исследования было оценить влияние эплеренона на динамику NT-proBNP в комплексной терапии у больных острым коронарным синдромом.

В исследование включили 89 пациентов с ОКС, госпитализированные в блок реанимации и интенсивной терапии МБУ ЦГКБ №24.

Больные были рандомизированы на 2 группы сравнительной терапии. В основной группе больным ОКС, наряду с основными лекарственными препаратами, назначен эплеренон, контрольная группа пациентов получила стандартную терапию ОКС без эплеренона.

Уровень NT-proBNP был оценен на 1, 17 и 90 сут. В комплексной терапии больных с ОКС с подъемом сегмента ST эффективность эплеренона в отношении снижения показателя NT-proBNP более выражена, чем с ОКС без подъема сегмента ST.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, эплеренон, мозговой натрийуретический пептид

Abstract. Eplerenone administration improves the prognosis for patients with myocardial infarction. Some trials have show a positive effect of aldosteron-receptor blockers on the frequency of re-hospitalization and decompensation of heart failure.

The objective of this study was to assess the effect of eplerenone on NT-proBNP level as a combined therapy for ACS.

89 patients with ACS and a previous history of coronary artery disease, hospitalized in intensive care unit, were enrolled in the study.

We assessed the changes in NT-proBNP level in patients with ACS with and without ST-elevation. The study group was administered base-line therapy and eplerenone and control group was only base-line therapy. We found no significant difference in the level of NT-proBNP between two groups.

Keywords: acute coronary syndrome, eplerenone, brain natriuretic peptide

В исследованиях EPHEBUS и EMPHASIS-HF, где был применен новый блокатор альдостероновых рецепторов (БРА) эплеренон-инспра, было показано улучшение прогноза у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с низкой фракцией выброса (ФВ) [1]. Включение эплеренона в базовую терапию больных с ОИМ в сочетании с объективными признаками СН в исследовании EPHEBUS снизило риск развития смерти по любой причине на 15% ($p=0,008$), риск смерти и госпитализации по сердечно-сосудистой причине на 13%, риск внезапной смерти на 21% и количество госпитализаций из-за нарастания явлений

ХСН на 15% [2]. В исследовании EMPHASIS-HF в группе больных, получивших среднесуточную дозу эплеренона $39,1 \pm 13,8$ мг, снизился риск смерти по сердечно-сосудистой причине и/или госпитализации из-за ХСН на 37%, а по любой другой причине — на 24 и 23%, соответственно [3]. Добавление эплеренона к терапии сопровождалось снижением риска смерти из-за прогрессирования СН на 32% у больных с ХСН. В исследованиях также доказано отсутствие серьезных побочных эффектов и хорошая переносимость эплеренона [4].

Основным принципом фармакологического действия нового поколения БРА-эплеренона является его

высокая селективность по отношению к рецепторам альдостерона, в отличие от других представителей этой группы, в частности, спиронолактона (верошпирана). После полученных результатов вышеуказанных исследований неоспоримым является тот факт, что у больных с ОИМ и ХСН в сочетании с низкой ФВ состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) требует максимального снижения ее активности, которого можно достичь назначением комбинации ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА), бета-адреноблокаторов (БАБ) и БРА.

Объективизация влияния лекарственного препарата (ЛП) на патофизиологические и биохимические процессы при определенной патологии имеет важное значение наряду с доказательной базой по его эффективности, полученной в ходе проведения высокоорганизованных исследований. С уверенностью можно сказать, что все полученные данные, в конечном счете дополняя друг друга, больше объективизируют состояние больного, что необходимо для выбора определенной дифференцированной терапевтической тактики.

На сегодняшний день одним из самых главных лабораторных показателей об имеющейся т.н. «скрытой» СН у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), является высокочувствительный биомаркер — мозговой натрийуретический пептид (МНУП — BNP). В-тип натрийуретического пептида — маленький пептид (32 аминокислотных остатка), секретируемый сердечными миоцитами для регуляции кровяного давления и баланса жидкости в организме. Его предшествующая форма ProBNP синтезируется левым желудочком сердца в виде одноцепочечного пептида из 108 аминокислот. Во время этого процесса ProBNP расщепляется на два фрагмента, которые выделяются в кровь в виде активного BNP, состоящего из 32 аминокислот (77-108) и N-терминального фрагмента из 76 аминокислот (1-76), который обозначается как NT-proBNP. Определение NT-proBNP помогает идентифицировать пациентов с дисфункцией левого желудочка. Раннее выявление и интерпретация показателя NT-proBNP в большинстве случаев может определить стартовую тактику терапии, а его дальнейшее динамическое мониторирование важно для оценки эффективности проводимого лечения ОКС. NT-proBNP также является маркером развития сердечной недостаточности (прежде всего дисфункции левого желудочка) при остром коронарном синдроме. Его концентрация в крови коррелирует со степенью тяжести заболевания и определяет прогноз заболевания в отдаленные сроки ОКС. В связи с этим последние годы актуальным является определение и т.н. мониторирование концентрации NT-proBNP для оценки эффективности терапии у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), требующими объективизации имеющихся симптомов и/или признаков СН, в частности, при ОКС.

Вышеуказанная концепция имеет важную кли-

ническую значимость в плане оценки и/или уточнения влияния т.н. максимальной терапевтической «блокады» РААС с включением селективного БРА-эплеренона в комбинации с иАПФ (или АРА) и БАБ на основные биомаркеры СН у больных с ИБС ОКС, а именно, на динамику показателя NT-proBNP. В доступной литературе мы не нашли данных исследований по поводу изучения влияния эплеренона на показатели NT-proBNP у больных как с ОКС, так и с ХСН.

Задача нашего исследования заключалась в определении влияния эплеренона на динамику NT-proBNP в комплексной терапии у больных ОКС.

Материал и методы

В исследование были включены больные с ОКС, госпитализированные в блок реанимации и интенсивной терапии (БРИТ) МБУ ЦГКБ №24 с подтвержденным или т.н. абсолютным ОКС, подразумевающимся больных только ИБС в анамнезе. Характеристика больных приведена в таблице №1. Всем больным были назначены соответствующие диагностические процедуры и терапия ОКС по международным стандартам, включающие основные ЛП для лечения этой категории больных.

Больные были рандомизированы на 2 группы сравнительной терапии. В основной группе 43 больным ОКС, наряду с основными ЛП, назначен эплеренон в максимальной суточной дозе до 50 мг, в зависимости от состояния гемодинамики, контрольная группа состояла из 46 больных со стандартной терапией ОКС без эплеренона.

Таблица 1
Характеристика больных с ОКС, входящих
в исследование

Table 1
Baseline characteristics of the studied population

Показатель (n / %) Variable	Основная группа Experimental group	Контрольная группа Control group
Общее количество/ Number of patients	n=43	n=46
Средний возраст/ Meanage	56,2±4,8	57,1±5,4
Мужчины/ Femalesex	25/ 58,1%	27/58,7%
Женщины / Femalesex	18/41,9 %	19/41,3 %
ОКСбпST / Acute coronary syndrome without ST-elevation	25/ 58,1%	28/60,9%
ОКСнST / Acute coronary syndrome with ST-elevation	18/ 41,9%	18/39,1%
Перенесенный в прошлом ИМ / Previous myocardialinfarction	8/18,6%	9/19,6%
АГ / Hypertension	29/67,4%	30/65,2%
Сахарный диабет некомпенсированный / Diabetsmellitus	10/ 23,3%	13/28,3%

Динамика NT-proBNP изучена как в общей популяции ОКС, так и с различными вариантами сегмента ST. Дизайн исследования приведен на Рисунке 1.

NT-proBNP был определен аппаратом PATHFAST (USA), предназначенным для *in vitro*-диагностики. Процедура проведения анализа основана на методе хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (CLEIA) с использованием технологии MAGTRATION®. MAGTRATION® — технология разделения связанного/свободного материала (B/F) с промывкой магнитных частиц в наконечниках. Технология является зарегистрированной торговой маркой Precision System Science.

В этой процедуре поликлональные антитела к NT-proBNP, связанные со щелочной фосфатазой, и поликлональные антитела к NT-proBNP на магнитных частицах смешивались с пробой. NT-proBNP пробы связывались с антителами к NT-proBNP, образуя иммунный комплекс с мечеными ферментом антителами и антителами на магнитных частицах. После удаления несвязавшегося материала к иммунному комплексу добавлялся хемилюминесцентный субстрат. После короткой инкубации под воздействием ферментной реакции в смеси начиналась люминесценция, интенсивность которой зависела от концентрации NT-proBNP в пробе. Расчет результата проводился по стандартной калибровочной кривой.

Референтный уровень составил 8,1–164,5 пг/мл в 95% (адаптированные цифры на контингент с ОКС нашей клиники) доверительном интервале (в диапазоне от 2,5 до 97,5%).

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью пакета STATISTICA 6.0. При оценке различий между группами использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Сравнение наблюдений внутри группы до и после терапии выполнялось с помощью непараметрического критерия Уилкоксона. Для сравнения качественных признаков применялся критерий χ^2 .

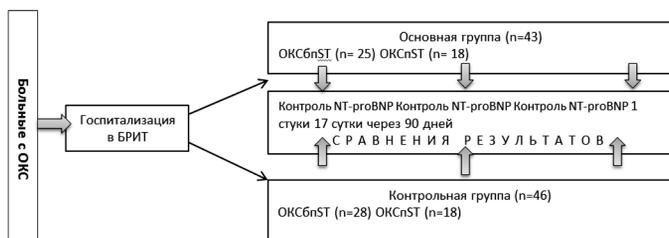


Рисунок 1. Схематический дизайн исследования
Figure 1. Research plan

Результаты и их обсуждение

Динамика NT-proBNP изучена у больных с ОКС, получивших лечение в БРИТ, в дальнейшем в кардиологическом отделении и выписанные домой. Предварительно все пациенты подписали добровольное согласие на участие в исследовании сроком до 90 суток. На Рисунке 2 продемонстрированы сравнительные данные динамики NT-proBNP у больных ОКС с различными вариантами сегмента ST (как в основной группе терапии — эпле-

ренон, так и в контрольной группе без него).

Из Рисунка 2 видно, что средние показатели NT-proBNP в обеих группах значительно снизились во временном интервале на фоне проведенной терапии. На 17 суток у больных с ОКСбпST отмечено снижение NT-proBNP на 23,9% от начальной цифры, что статистически значимо отличается от аналогичного показателя при ОКСнST, который составил 8,6% ($p < 0,005$). Через 90 суток показатели NT-proBNP в обеих группах снизились более значимо от первоначальных цифр, соответственно, на 56,4% у больных ОКСбпST и 64,5% при ОКСнST ($p < 0,005$).

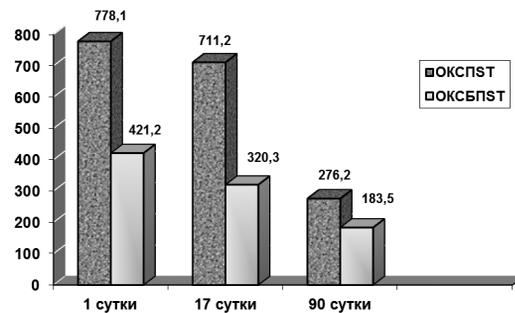


Рисунок 2. Динамика показателей NT-proBNP у больных с различными вариантами ОКС

Figure 2. Dynamics in NT-proBNP concentration in patients with ST-elevation and non-ST-elevation acute coronary syndrome

При анализе полученных данных также выявлено, что средние показатели NT-proBNP были значимо выше при ОКСпST по сравнению с большим ОКСбпST, за весь период наблюдения. Наши прежние наблюдения подтверждают данный факт. Вероятно, это связано с тем, что у больных с ОКСпST окружающая некротическая зона перинфарктная или ишемическая зона растягивается относительно больше чем, аналогичная зона при ОКСбпST. Соответственно, показатель NT-proBNP, который напрямую коррелирует с зоной и/или т.н. силой растягивания миокарда, будет больше при ОКСпST чем ОКСбпST.

На первом этапе исследования динамика NT-proBNP была сравнительно изучена у 53 больных в группах с ОКСбпST. Рисунок 3.

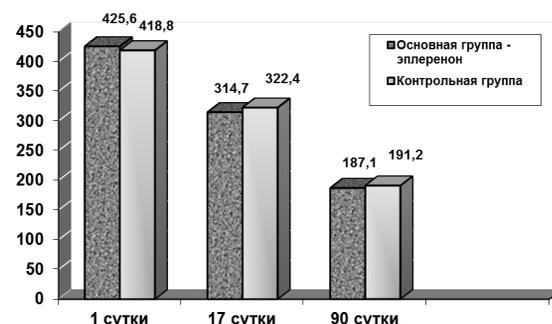


Рисунок 3. Динамика показателей NT-proBNP у больных с ОКСбпST

Figure 3. Dynamics in NT-proBNP concentration in patients with ST-elevation acute coronary syndrome

Снижение показателей NT-proBNP в динамике было статистически достоверным в обеих группах ОКСбпСТ на фоне комплексной терапии ($p < 0,005$).

При анализе данных показателей NT-proBNP в динамике у больных с ОКСбпСТ отмечено более выраженное снижение NT-proBNP в основной группе терапии (56,1%) по сравнению с контрольной группой (54,4%).

Следует отметить, что, как, в среднем, через 17 дней, так и через 3 месяца, не получено статистически значимой разницы ($p > 0,05$) в показателях NT-proBNP при сравнении результатов между основной и контрольной группами. В группе терапии эплереноном средняя суточная доза препарата составляла 36,7 мг.

В следующем этапе исследования определялась динамика снижения NT-proBNP у больных с ОКСпСТ, которая несколько отличалась от результатов, полученных при терапии ОКСбпСТ (Рисунок 4)

При первом контрольном измерении через 17 дней в основной группе терапии наблюдалось статистически значимое снижение ($p < 0,005$) NT-proBNP (23%) по сравнению с контрольной группой (7,5%). На 90 сутки также сохранялась эта разница в пользу основной группы терапии (67,8 и 61,5%). Динамическое статистически значимое снижение от исходных показателей NT-proBNP наблюдалось в обеих группах терапии на 17 и 90 сутки ($p < 0,005$).

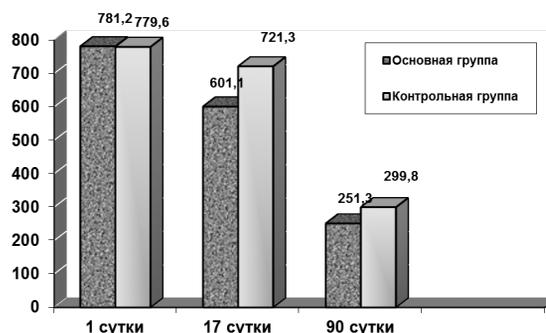


Рисунок 4. Динамика показателей NT-proBNP у больных с ОКСпСТ

Figure 4. Dynamics in NT-proBNP concentration in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome

ЛИТЕРАТУРА

1. Pitt B. et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348 (14): 1309-21.
2. Pitt B., White H., Nicolau J. et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (3): 425-31.
3. Zannad P., McMurray J.J., Krum H. et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364 (1): 11-21.
4. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787-847

Следует отметить, что в исследование не вошли больные с сопутствующей патологией, которые могли бы вызывать т.н. вторичное повышение NT-proBNP за счет гемодинамической систолической перегрузки миокарда желудочков, например, клапанная патология сердца — склероз, стеноз аортального отверстия, недостаточность створок клапанов; нарушение ритма сердца — мерцание предсердий; дилатация камер сердца; декомпенсированные ХОБЛ, бронхиальная астма, сахарный диабет, анемия.

Заключение

В комплексной терапии больных с ОКСпСТ эффективность инспры в отношении снижения показателя NT-proBNP более выражена, чем с ОКСбпСТ. Видимо, зона распространенности повреждения миокарда и окружающий его участок больше и относительно лучше реагирует на снижение активности РААС. Можно предполагать, что у больных с ОКСбпСТ распространенной ишемией миокарда и/или перинфарктным участком эффективность инспры будет больше по сравнению с малой зоной поражения. Также интересным является дифференцированное изучение динамики NT-proBNP у больных с различной локализацией поражения миокарда. Данные концепции требуют дополнительного наблюдения и дальнейшего изучения.

REFERENCES

1. Pitt B. et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348 (14): 1309-21.
2. Pitt B., White H., Nicolau J. et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (3): 425-31.
3. Zannad P., McMurray J.J., Krum H. et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364 (1): 11-21.
4. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787-847

Авторы

Ибрагимов Мубариз Сарвазович
Уральский государственный медицинский университет
к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии
Российская Федерация, 620219, г. Екатеринбург, ул.
Репина, 3
ibragimovmd@yandex.ru

Андреев Аркадий Николаевич
Уральский государственный медицинский университет
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной
терапии
Российская Федерация, 620219, г. Екатеринбург, ул.
Репина, 3
andart579@mail.ru

Козлов Павел Алексеевич
Уральский государственный медицинский университет
аспирант кафедры госпитальной терапии
Российская Федерация, 620219, г. Екатеринбург, ул.
Репина, 3
axe_p@mail.ru

Милащенко Ангелия Ивановна
Уральский государственный медицинский университет
ординатор 2-го года обучения кафедры госпитальной
терапии
Российская Федерация, 620219, г. Екатеринбург, ул.
Репина, 3
milashchenko-ai@yandex.ru

Authors

IbragimovMubariz S.
Ural State Medical University
PhD, Assistant Professor of Hospital Therapy Department
Russian Federation, 620219, Yekaterinburg, 3 Repina Str.
ibragimovmd@yandex.ru

Andreev Arkadij N.
Ural State Medical University
MD, Professor, Head of Hospital Therapy Department;
Russian Federation, 620219, Yekaterinburg, 3 Repina Str.
andart579@mail.ru

Kozlov Pavel A.
Ural State Medical University
Postgraduate of Hospital Therapy Department,
Russian Federation, 620219, Yekaterinburg, 3 Repina Str.
axe_p@mail.ru

Milashchenko Angeliya I.
Ural State Medical University
The second-year resident of Hospital Therapy Department
Russian Federation, 620219, Yekaterinburg, 3 Repina Str.
milashchenko-ai@yandex.ru

Дата поступления — 4.07.16

Received— 4.07.2016

Образец цитирования:

Ибрагимов М.С., Андреев А.Н., Козлов П.А., Милащенко А.И. Клинический опыт применения эплеренона у больных с острым коронарным синдромом. Вестник уральской медицинской академической науки. 2016, №3, с. 14–18, DOI: 10.22138/2500-0918-2016-15-3-14-18

Forcitation:

IbragimovM.S., AndreevA.N., KozlovP.A., MilashchenkoA.I. Clinical experience with eplerenone in the treatment of patients with acute coronary syndrome. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. – Journal of Ural Medical Academic Science. 2016, no. 3, pp. 14–18. DOI: 10.22138/2500-0918-2016-15-3-14-18 [In Russ.]