



В. А. Василенко

Вплив спіронолактону на трансмітральний діастолічний кровоплин і перебіг хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, спіронолактон, мозковий натрійуретичний пептид.

Рекомендації щодо застосування антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів є тільки для пацієнтів зі систолічною серцевою недостатністю, а всі дослідження, що виконані в пацієнтів зі збереженою фракцією викиду, не показали поліпшення прогнозу. Мета роботи – вивчення ефективності лікування хронічної серцевої недостатності I–II функціонального класу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка спіронолактоном у 92 пацієнтів похилого віку. Оцінювали трансмітральний діастолічний кровоплин за допомогою доплер-ехокардіографії, результати тесту 6-хвилинної ходьби, концентрацію мозкового натрійуретичного пропептиду В. Встановили, що на тлі терапії спіронолактоном поліпшуються показники трансмітрального діастолічного кровоплину, знижується концентрація мозкового натрійуретичного пептиду, що корелює з поліпшенням клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності.

Влияние спиронолактона на трансмитральный диастолический кровоток и течение хронической сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса левого желудочка

В. А. Василенко

Рекомендации по применению антагонистов минералокортикоидных рецепторов существуют только для пациентов с систолической сердечной недостаточностью, а все траловые исследования, проведённые у пациентов с сохранённой фракцией выброса, не показали улучшения прогноза. Целью работы было изучение эффективности лечения хронической сердечной недостаточности I–II функционального класса с сохранённой фракцией выброса левого желудочка спиронолактоном у 92 пациентов пожилого возраста. Оценивали трансмитральный диастолический кровоток с помощью доплер-эхокардиографии, результаты теста 6-минутной ходьбы, концентрацию мозгового натрийуретического пропептида В. Установлено, что на фоне терапии спиронолактоном улучшаются показатели трансмитрального диастолического кровотока, снижается концентрация мозгового натрийуретического пептида, что коррелирует с улучшением клинического течения хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, спиронолактон, мозговой натрийуретический пептид.

Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №5 (92). – С. 9–12

Effect of spironolactone on transmitral diastolic blood flow and course of chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction

V. A. Vasylenko

Existing recommendations on the mineralocorticoid/aldosterone receptor antagonists have been developed only for patients with systolic heart failure, and all outcome trials performed in patients with preserved ejection fraction failed to improve prognosis in this condition.

Aim. To examine the effectiveness of spironolactone therapy in elderly patients with chronic heart failure NYHA I–II with preserved left ventricular ejection fraction.

Methods and results. Peculiarities of transmitral diastolic blood flow was studied with Doppler echocardiography. 6-min walk test and NT-proBNP was performed for the assessment of clinical course improvement in such patients.

Conclusion. It was found that spironolactone therapy improves mitral diastolic blood flow, reduces concentration of NT-proBNP, which correlates with improved clinical course of heart failure.

Key words: Congestive Heart Failure, Spironolactone, NT-proBNP.

Zaporozhye medical journal 2015; №5 (92): 9–12

Приблизно 2% дорослого населення розвинених країн страждають на хронічну серцеву недостатність (ХСН), а серед населення старше за 70 років захворюваність збільшується до 10% [1]. Згідно з даними епідеміологічних досліджень, СН може бути клінічно діагностована в пацієнтів зі збереженою фракцією викиду (ЗФВ) лівого шлуночка (ЛШ) [2]. Дотепер встановлено, що частка пацієнтів зі збереженою ФВ становить приблизно 50% усіх хворих із ХСН [3,4]. ХСН ЗФВ частіше реєструється у хворих похилого віку, жінок і в пацієнтів з ожирінням [2].

У мета-аналізі MAGGIC встановлено, що смертність при ХСН ЗФВ становить 121 на 1000 пацієнто-років. Це підтверджує значущість цього клінічного стану та необхід-

ність належного медикаментозного лікування [5]. Однак у жодному з проведених тралових клінічних досліджень не встановлено поліпшення прогнозу в таких хворих [6].

Згідно з рекомендаціями з лікування ХСН Європейського товариства кардіологів діуретики призначаються для подолання набрякового синдрому, β-блокатори та недигідропіридинові антагоністи кальцію можна застосовувати для контролю ритму серця при фібриляції передсердь, підвищеного артеріального тиску та запобігання ішемії міокарда. Лише кандесартан [7], ірбесартан [8] і периндоприл [9] були досліджені при ХСН ЗФВ, але не показали ефективності щодо поліпшення прогнозу.

У міжнародних і національних керівництвах із лікування



ХСН 3ФВ відсутні чіткі рекомендації щодо застосування антагоністів мінералкортикоїдних рецепторів. Недостатньо вивчений їхній вплив на діастолічну функцію ЛШ і перебіг захворювання.

Мета роботи

Вивчення ефективності лікування ХСН І-ІІ функціонального класу зі збереженою ФВ ЛШ спіронолактоном у хворих похилого віку.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження включили 92 хворих (57 жінок і 35 чоловіків) із І-ІІ функціональним класом (ФК) ХСН зі збереженою ФВ ЛШ (>45%). Середній вік хворих становив 65,3±5,18 року. Усі хворі страждали на артеріальну гіпертензію (АГ) ІІ стадії. 56,5% хворих мали ішемічну хворобу серця (хворі з гострим коронарним синдромом в анамнезі не залучалися до дослідження).

Функціональний клас ХСН оцінювали за клінічними критеріями NYHA (1994). Задля об'єктивізації ФК визначали толерантність до фізичного навантаження за допомогою теста 6-хвилинної ходьби [10].

Структурно-функціональний стан серця вивчали за допомогою одно- і двомірної ехокардіографії (ЕХО-КГ) на апараті «PHILIPS-HDI 1500» за стандартною методикою. Визначали діаметр лівого передсердя (ЛП, мм). Розраховували кінцево-систолический розмір (КСР, мм) та об'єм (КСО, мл), кінцево-діастолічний розмір (КДР, мм) та об'єм (КДО, мл). За умови відсутності дилатації ЛШ та мітральної регургітації за різницею між КДО і КСО визначали ударний об'єм (УО) ЛШ. За відношенням УО до КДО розраховували ФВ ЛШ. Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) розраховували за формулою Devereux R.V. et al. [11]. Визначали індекс ММЛШ (ІММЛШ) як співвідношення ММЛШ до площі поверхні тіла.

Діастолічну функцію ЛШ оцінювали за допомогою доплер-ЕХОКГ дослідження трансмітрального діастолічного потоку та потоку в легеневих венах. Заключний висновок про стан діастолічного наповнення ЛШ зробили з урахуванням розмірів ЛШ, ЛП і ФВ ЛШ. Реєстрували такі показники: максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ (Е, см/с); максимальну швидкість наповнення ЛШ у період систоли лівого передсердя (А, см/с); час уповільнення швидкості раннього діастолічного наповнення (DT, мс) та період ізоволюметричного розслаблення ЛШ (IVRT, мс) [14].

У сироватці крові вивчали рівень NT-proBNP за допомогою кількісного імуноферментного аналізу. Використовували реактив Biomedica (Австрія, Cat. No. BI-20852). Дослідження виконали на автоматі «Chem Well» (США). За нормальний рівень концентрації NT-proBNP вважався рівень менший ніж 200 фмоль/мл.

Лікувальний комплекс включав антагоніст рецепторів ангіотензину ІІ – кандесартан у дозі 8–16 мг/добу; β-блокатор – небіволол у дозі 2,5–5 мг/добу. Хворим із застійними явищами призначали петльовий діуретик торасемід в індивідуально підібраних дозах на термін ліквідації вищезгаданих проявів ХСН. За наявності показань хворі отримували аторвастатин 20–40 мг/добу та ацетилсаліцилову кислоту 75–150 мг/добу.

Хворих поділили на 2 групи (групу дослідження та групу порівняння), порівнювальні за віком, статтю та ФВ ЛШ. Пацієнти групи, що досліджували (28 жінок і 17 чоловіків), отримували антагоніст альдостерону – спіронолактон у добовій дозі 50 мг упродовж 6 місяців. У групі порівняння спіронолактон не призначали.

Термін спостереження становив 6 місяців. Показники ЕХОКГ і концентрацію NT-proBNP оцінювали на початку лікування й через 6 місяців спостереження; толерантність до фізичного навантаження оцінювали через 1, 3 та 6 місяців терапії.

Результати статистично опрацьовані методами варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми «STATISTICA 6. 1». Розраховували значення середнього арифметичного (M), помилки середньоарифметичного (m). Дані представлені у вигляді M±m. Під час аналізу значущості розбіжностей між двома групами за виразністю показника, що вимірюється числом, використовували t-критерій Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Основними клінічними проявами ХСН у хворих, яких обстежили, були такі суб'єктивні симптоми: задишка, слабкість, швидка втомлюваність при фізичних навантаженнях, серцебиття. Основними об'єктивними клінічними ознаками, що давали підставу для діагностики ХСН зі збереженою ФВ ЛШ, були кардіоторакальний індекс <50%, двобічні вологі хрипи, набряки нижніх кінцівок, пульсація яремних вен, збільшення порожнини лівого передсердя при нормальних розмірах КДР (≤55 мм) і КСР лівого шлуночка, порушення співвідношення раннього та пізнього наповнення ЛШ (Е/А), наявність гіпертрофії ЛШ і ФВ ЛШ >45%.

Параметри структурно-функціонального стану лівого шлуночка до та після лікування наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Ехокардіографічні показники до та після лікування, (M±m)

	Досліджувана група, (n=45)		Група порівняння, (n=47)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
КДР, мм	51,3±3,1	51,4±1,8	53,8±2,1	53,2±3,8
КСР, мм	35,1±1,5	35,6±3,1	36,2±1,9	37,8±4,2
КДО, мл	125,5±5,4	126,07±6,5	140,3±7,2	137,6±9,4
КСО, мл	50,8±4,2	52,9±4,2	55,5±6,1	60,91±4,5
ФВ, %	61,1±2,4	57,96±3,6	60,3±2,2	55,7±3,3
ІММЛШ, г/м ²	185,08±3,8	157,5±4,1*	181,3±6,3	164,2±5,3*
ЛП, см	39,4±2,8	37,1±2,9	42,8±2,6	40,6±2,7
Е, см/с	61,3±2,26	68,02±2,31**	57,3±2,24	58,3±2,09
А, см/с	85,4±1,09	78,16±2,25**	80,4±2,14	80,6±3,07
Е/А, од.	0,72±0,05	0,86±0,04**	0,73±0,02	0,72±0,03
IVRT, мс	112,4±3,3	101,6±3,4**	108,3±2,6	105,5±2,5
DT, мс	224,4±7,7	276,2±6,4**	201,1±5,1	241,8±7,6*
МНУП, фмоль/мл	487,4±21,8	302,9±12,7**	473,4±28,1	350,8±29,4*

Примітки: * – вірогідно в порівнянні з показниками цієї групи до лікування (p<0,05); # – вірогідно в порівнянні з відповідними показниками групи порівняння (p<0,05).

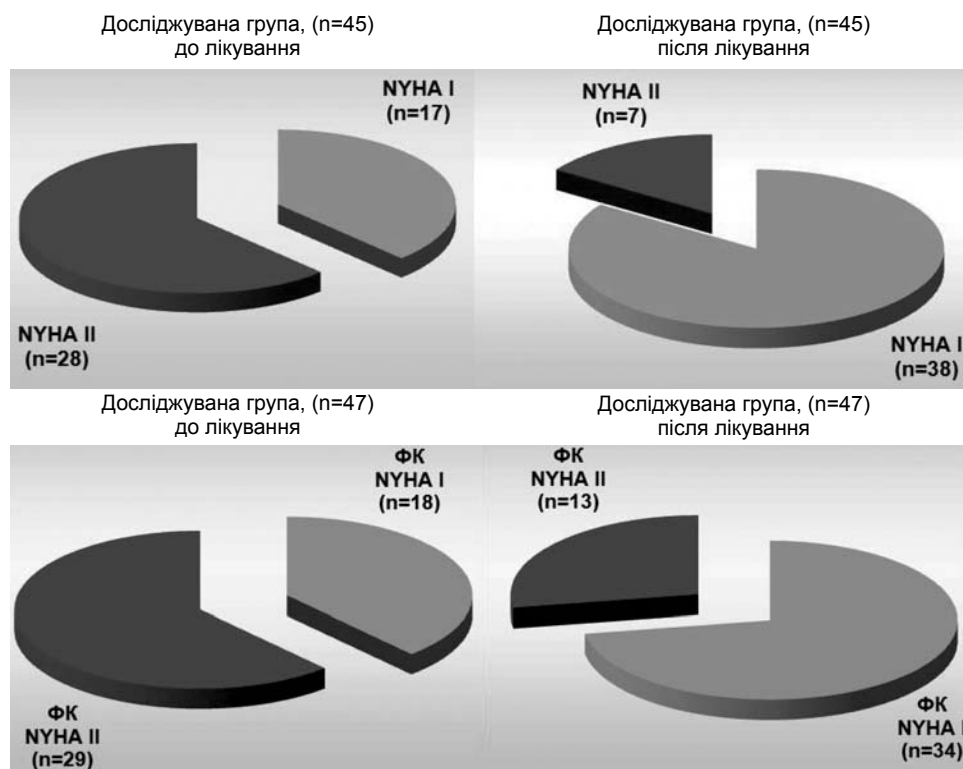


Рис. 1. Зміни функціонального класу під впливом лікування.

Дослідження структурно-функціонального стану ЛШ після комплексного лікування виявило певні позитивні зміни. В обох групах спостерігали тенденцію до зменшення об'ємних показників ЛШ, ЛП та ФВ ЛШ. ІММЛШ вірогідно зменшився в обох групах, але вірогідної різниці цього показника між групами не встановили.

Аналіз показників діастолічної функції у хворих із ХСН ЗФВ групи, яких досліджували (табл. 1), свідчить про її поліпшення, порівнюючи з пацієнтами групи порівняння. У більшості хворих відбулася трансформація псевдонормального типу діастолічного наповнення ЛШ у тип сповільненої релаксації. Вірогідних позитивних змін після лікування зазнали показники трансмітрального діастолічного потоку в групі, що досліджували, тоді як у групі порівняння відзначили лише тенденцію до їх покращення. У групі хворих, які приймали спіронолактон, зареєстроване вірогідне підвищення швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ і сповільнення наповнення ЛШ у період систоли передсердь. Відношення Е/А вірогідно збільшилося, час сповільнення хвилі Е (DT) зростав, а час ізволюмічного розслаблення ЛШ зменшувався.

Згідно з рисунком 1, у хворих групи, яку досліджували, зменшився ФК ХСН: кількість пацієнтів із II ФК зменшилась на 46,6% проти 34% у групі порівняння. Це свідчить про покращення клінічного стану хворих ХСН ЗФВ, які приймали спіронолактон.

На підставі аналізу змін вмісту в сироватці крові NT-proBNP після 6 місяців лікування встановили вірогідне ($p < 0,05$) зменшення цього маркера СН у хворих похилого віку з ХСН в обох групах. Рівень NT-proBNP у хворих групи,

яку досліджували, після лікування знизився та був вірогідно меншим, ніж у хворих групи порівняння.

Таблиця 2

Толерантність до фізичного навантаження на тлі лікування, (M±m)

		Дистанція 6-хвилинної ходьби, (м)	ФК сер.	NT-proBNP, (фмоль/мл)
Група дослідження, (n=45)	початково	401,3±10,8	1,84±0,03	487,4±21,8
	1 міс	429,5±8,7*	1,72±0,02*	--/--
	3 міс	463,3±9,0*†	1,44±0,04*†	--/--
	6 міс	517,6±8,8*†	1,33±0,03*†	234,9±12,7*†
Група порівняння, (n=47)	початково	393,4±9,5	1,79±0,02	473,4±28,1
	1 міс	425,2±6,3*	1,70±0,01*	--/--
	3 міс	447,4±7,1*	1,62±0,05*	--/--
	6 міс	486,4±5,7*	1,4±0,03*	281,8±29,4*

Примітки: * – вірогідно в порівнянні з початковими значеннями ($p < 0,05$); † – вірогідно в порівнянні з відповідними значеннями групи порівняння ($p < 0,05$).

Як видно з таблиці 2, через 6 місяців лікування у групі дослідження відбулося значне вірогідне зменшення рівня Nt-proBNP, порівнюючи з хворими групи порівняння. Також відзначався більш швидкий темп підвищення толерантності до фізичного навантаження та відповідно зменшення ФК ХСН. Встановлено кореляційні зв'язки між рівнем NT-proBNP, дистанцією 6-хвилинної ходьби та середнім ФК ХСН в обох групах ($r = -0,59$ $r = -0,49$ г відповідно; $p = 0,05$ у групі дослідження та $r = -0,53$ $r = -0,41$ відповідно; $p = 0,05$ у групі порівняння). Більш тісний зв'язок установлений у групі, що досліджували.



Отже, виконане дослідження свідчить: додавання до лікування спіронолактону у хворих похилого віку з ХСН ЗФВ сприяє поліпшенню діастолічної функції ЛШ і позитивно впливає на клінічний перебіг.

Висновки

1. Призначення спіронолактону в добовій дозі 50 мг протягом 6 місяців зменшує діастолічну дисфункцію

(збільшуються швидкість хвилі Е, час сповільнення хвилі Е та співвідношення Е/А; зменшуються швидкість хвилі А та час ізвольомічного розслаблення ЛШ), що позитивно впливає на клінічний перебіг ХСН ЗФВ ЛШ у хворих похилого віку.

2. Використання спіронолактону вірогідно знижує концентрацію NT-проBNP, що корелює зі зменшенням ФК ХСН.

Список літератури

1. Mosterd A. Clinical epidemiology of heart failure / A. Mosterd, A.W. Hoes // *Heart*. – 2007. – Vol. 93. – P. 1137–1146.
2. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J.J. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker, et al. // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33(14). – P. 1787–1847.
3. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction / T.E. Owan, D. Hodge, R.M. Herges et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 251–259.
4. Outcome of heart failure with preserved ejection in a population-based study / R.S. Bhatia, J.V. Tu, D.S. Lee et al. // *N.Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 260–269.
5. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data metaanalysis // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1750–1757.
6. Cleland J.G. Defining diastolic heart failure and identifying effective therapies / J.G. Cleland, P. Pellicori // *JAMA* – 2013. – Vol. 309(8). – P. 825–826.
7. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial / S. Yusuf, M.A. Pfeffer, K. Swedberg et al. // *Lancet* – 2003. – Vol. 362. – P. 777–781.
8. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction / B.M. Massie, P.E. Carson, J.J. McMurray et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 2456–2467.
9. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study / J.G. Cleland, M. Tendera, J. Adamus et al. // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 2338–2345.
10. The reproducibility and sensitivity of the 6-min walk-test in elderly patients with chronic heart failure / L. Ingle, R.J. Shelton, A.S. Rigby et al. // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 1742–1751.
11. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings / R.B. Devereux, D. Alonso, E. M. Lutas et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1986. – Vol. 57. – P. 450–458.
1. Böhm, M., Dickstein, K., et al. (2012) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 33(14), 1787–1847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.
3. Owan, T. E., Hodge, D., Herges, R. M., Jacobsen, S. J., Roger, V. L., & Redfield, M. M. (2006). Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 355, 251–259. doi: 10.1056/NEJMoa052256.
4. Bhatia, R. S., Tu, J. V., Lee, D. S., Austin, P. C., Fang, J., Haouzi, A., et al. (2006) Outcome of heart failure with preserved ejection in a population-based study. *N Engl J Med*, 355, 260–269. doi:10.1056/NEJMoa051530.
5. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). (2012) The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data metaanalysis. *Eur Heart J*, 33, 1750–1757. doi: 10.1093/eurheartj/ehs254.
6. Cleland, J. G., & Pellicori, P. (2013) Defining diastolic heart failure and identifying effective therapies. *JAMA*, 309(8), 825–826. doi: 10.1001/jama.2013.1569.
7. Yusuf, S., Pfeffer, M. A., Swedberg, K., Granger, C. B., Held, P., McMurray, J. J., et al. (2003) Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*, 362, 777–781.
8. Massie, B. M., Carson, P. E., McMurray, J. J., Komajda, M., McKelvie, R., Zile, M. R., et al. (2008) Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 359, 2456–2467. doi: 10.1056/NEJMoa0805450.
9. Cleland, J. G., Tendera, M., Adamus, J., Freemantle, N., Polonski, L., & Taylor, J. (2006) The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*, 27, 2338–2345. doi:10.1093/eurheartj/ehl250.
10. Ingle, L., Shelton, R. J., Rigby, A. S., Nabb, S., Clark, A. L., & Cleland, J. G. F. (2005) The reproducibility and sensitivity of the 6-min walk-test in elderly patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*, 26, 1742–1751. doi:10.1093/eurheartj/ehi259.
11. Devereux, R. B., Alonso, D., Lutas, E. M., Gottlieb, G. J., Campo, E., Sachs, I., & Reichek, N. (1986) Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*, 57, 450–458.

Відомості про автора:

Василенко В. А., к. мед. н., доцент каф. педіатрії, сімейної медицини та клінічної лабораторної діагностики ФПО, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», E-mail: Vvasilenko@mail.ru.

Сведения об авторе:

Василенко В. А., к. мед. н., доцент каф. педиатрии, семейной медицины и клинической лабораторной диагностики ФПО, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», E-mail: Vvasilenko@mail.ru.

Information about author:

Vasylenko V. A., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Family Medicine and Clinical Laboratory Diagnostics FPE SI «Dnipropetrovsk Medical Academy Ministry of Health Ukraine», E-mail: Vvasilenko@mail.ru.

Поступила в редакцию 24.09.2015 г.