

УДК 616.12-008.64:615.

В. Е. САБАДАШ<sup>1</sup>, Н. М. ГОРОБЕЦ<sup>1</sup>, А. В. БАЗИЛЕВИЧ<sup>2</sup><sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев Украина<sup>2</sup>Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, Украина/

## Антагонисты альдостерона при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

### Резюме

В статье обсуждается проблема сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка с характерным для этой патологии снижением переносимости физической нагрузки. Представлена информация о применении антагонистов альдостерона, в частности спиронолактона, как возможном вспомогательном методе лечения этой группы пациентов и его влиянии на повышение физической выносливости.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, спиронолактон, переносимость физической нагрузки

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСН-сФВ) – крайне распространенный феномен среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией, на долю которого, по разным оценкам, приходится до 50 % всех случаев сердечной недостаточности. Вполне ожидаемо, что с возрастом частота возникновения ХСН-сФВ растет, особенно на фоне сопутствующей артериальной гипертензии и диабета. Сама патология представляет собой диагностические трудности, ввиду чего специфическое лечение малоэффективно. Причиной этого служат, вероятно, разнородность фенотипа ХСН-сФВ.

Отличительной характеристикой этой патологии считается нарушение функциональных возможностей человека. По причине развития фиброза на фоне ХСН-сФВ снижается пластичность миокарда. Для лечения экспериментально применялись различные препараты, причем с крайне различными результатами – от неудачных до частично или даже вполне положительных. К числу этих препаратов относились спиронолактон, оксид азота, силденафил и ивабрадин.

Повышение давления заполнения (ДЗ) левого желудочка (ЛЖ), вызванное физической нагрузкой, считается особой гемодинамической патологией, которую связывают со снижением пластичности миокарда, обусловленным фиброзом. Ее же относят к числу возможных многофакторных механизмов, ведущих к развитию и прогрессированию ХСН-сФВ. В силу этого неудивительно, что обоснованной терапевтической опцией для дальнейшего изучения у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса может выступать механизм антагонизма с минералокортикоидными рецепторами, поскольку антагонисты этого класса (AMP) могут действовать частично по пути антифибротического механизма. При всем том, что клинические исследования AMP у пациентов с ХСН-сФВ не показали улучшений в плане прогноза, пожилым пациентам, которые чаще всего страдают этой патологией, эти препараты, возможно, помогут повысить функциональный и симптоматический статус вплоть до увеличения выживаемости.

Так, в польском исследовании STRUCTURE (Spironolactone in myocardial dysfunction with reduced exercise capacity) авторы исходили из предположения, что антифибротический эффект спиронолактона может снизить прирост ДЗЛЖ, что позволит повысить переносимость физической нагрузки. Кроме того, проверялась гипотеза, согласно которой пациенты с патологической диастолической реакцией на физическую нагрузку могут оказаться искомой целевой популяцией для этого метода лечения. Ранее исследования спиронолактона и его влияния на толерантность к физической нагрузке при ХСН-сФВ не проводились, поэтому описанное исследование представляет особый интерес.

Целью исследования было изучение вероятности повышения толерантности к физической нагрузке, которую оценивали по доплеровскому соотношению между скоростью кровотока в митральном клапане в раннюю диастолу и протодиастолической скоростью кровотока в фиброзном кольце митрального клапана ( $E/e'$ ), которое и отображает ДЗЛЖ.

В этом исследовании ставилась задача оценить, поможет ли курс лечения спиронолактоном в дозе 25 мг/день в течение 6 месяцев повысить переносимость физической нагрузки у пациентов с ХСН-сФВ. В кардиологическом центре отбирались пациенты, отвечавшие критериям постановки диагноза ХСН-сФВ, при этом к скринингу изначально допускались пациенты с симптомами и признаками СН (одышка, патологическая утомляемость, непереносимость физической нагрузки) с сохраненной фракцией выброса ЛЖ (>50 %) и признаками диастолической дисфункции.

В исследование включали пациентов со сниженной толерантностью к физической нагрузке, у которых после нагрузочного теста показатель  $E/e'$  составлял >13 (что свидетельствует о повышении ДЗЛЖ на фоне нагрузки). К участию допускались пациенты с любой степенью нарушения переносимости физической нагрузки, кроме того, всем участникам в обязательном порядке проводили предварительную коронарную ангиографию с целью

исключить наличие выраженного стеноза коронарных сосудов, который мог быть главной предпосылкой к ограничению физической нагрузки.

Порень критериев исключения был достаточно обширным и включал не только практически все распространенные кардиологические патологии, как то фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, тахикардии, патологии клапанов, первичные поражения миокарда, но и бронхолегочные заболевания, любые патологии надпочечников, щитовидной железы, костно-мышечной системы, ревматические болезни и, разумеется, почечные заболевания. Ожидаемо, к исследованию не допускались пациенты с исходной гиперкалиемией и сопутствующим приемом калийсберегающих диуретиков.

При развитии гиперкалиемии или нарушений почечной функции в ходе лечения участники временно или бессрочно отстранялись от терапии. Результаты лечения оценивались не только по изменениям толерантности к физической нагрузке по максимальному поглощению кислорода ( $VO_2$ ), уровню ДЗЛЖ, но и по глобальной продольной деформации (ГПД) миокарда после курса лечения, которую оценивали по методике спекл-трекинга.

В сравнении с плацебо в группе спиронолактона отмечалось достоверное повышение максимального  $VO_2$ , а также положительные изменения метаболических показателей, продолжительности нагрузочного теста, анаэробного порога, показателя эффективности потребления кислорода (показатель кардиореспираторного резерва).

На исходном уровне и при последующих визитах выполнялась эхокардиография – одним и тем же врачом-диагностом и на одном и том же стандартном оборудовании. Согласно утвержденным рекомендациям, на ЭхоЭКГ определяли размеры сердца, толщину стенок, а также объем ЛЖ и левого предсердия (ЛП). Из двух диагностических эхокардиографических конечных точек значимый положительный эффект спиронолактона, по сравнению с плацебо, был показан для  $E/e'$  после нагрузки, но не для ГПД миокарда. Помимо этого, сравнение с плацебо показало, что спиронолактон позволял добиться улучшения диастолической функции ЛЖ в покое, на что указывал латеральный  $e'$  и  $E/e'$ . Также отмечено улучшение функции ЛП, повышение нагрузочного показателя  $e'$ , снижение массы ЛЖ и размеров ЛП. Различия в остальных эхокардиографических параметрах между плацебо и актив-

**Таблица 1.** Эхокардиография в покое до начала и после лечения в лечебной группе и группе плацебо

Показатели	Спиронолактон (n = 64)		Плацебо (n = 67)		p-значение для лечебного эффекта
	исходно	динамика	исходно	динамика	
Конечно-диастолический диаметр ЛЖ, мм	50,1 (49,0–51,2)	49,5 (48,5–50,6)	48,8 (47,7–49,9)	48,5 (47,6–49,4)	0,56
Индекс массы ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	55 (52–58)	52 (49–55)	56 (53–60)	56 (53–59)	0,04
Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup>	36,8 (34,9–38,7)	35,1 (33,2–36,9)	36,0 (33,6–38,4)	36,2 (33,9–38,5)	0,01
ИКДОЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	44,6 (41,9–47,4)	43,5 (40,8–46,1)	43,2 (40,8–45,6)	42,5 (40,3–44,7)	0,77
ИКСОЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	12,4 (10,9–14,0)	12,4 (11,1–13,8)	12,6 (11,2–14,1)	12,4 (11,1–13,8)	0,79
УИЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	32,1 (30,3–34,0)	31,0 (29,3–32,7)	30,5 (28,9–32,1)	30,1 (28,7–31,5)	0,52
Фракция выброса ЛЖ, %	72,6 (70,4–74,8)	71,9 (70,2–73,5)	71,4 (69,2–73,5)	71,6 (69,6–73,7)	0,51
ГПД, %	18,5 (17,6–19,3)	18,5 (17,7–19,3)	18,2 (17,3–19,0)	18,3 (17,6–19,1)	0,77
МСВ, л/мин	4,4 (4,1–4,8)	4,2 (3,9–4,5)	4,1 (3,8–4,3)	4,0 (3,7–4,2)	0,44
ССС, дин·с·см <sup>-5</sup>	1 840 (1 718–1 961)	1 848 (1 721–1 976)	1 951 (1 824–2 079)	1 955 (1 825–2 086)	0,95
КСИЭЛЖ, мм рт. ст./мл/м <sup>2</sup>	11,3 (10,2–12,4)	10,2 (9,3–11,2)	11,0 (9,8–12,3)	11,2 (9,9–12,5)	0,20
ЗИЭА, мм рт. ст./мл/м <sup>2</sup>	3,9 (3,6–4,1)	3,8 (3,6–4,0)	4,0 (3,7–4,2)	3,9 (3,7–4,2)	0,90
ВАС	0,40 (0,35–0,44)	0,40 (0,37–0,44)	0,42 (0,38–0,47)	0,42 (0,37–0,46)	0,71
Соотношение E/A	0,94 (0,83–1,05)	0,96 (0,83–1,08)	0,93 (0,81–1,05)	0,90 (0,79–1,01)	0,43
Время замедления пика E, мс	254 (241–268)	243 (232–254)	242 (229–254)	242 (231–253)	0,22
$e'$ , септальный, см/с	5,8 (5,5–6,2)	6,1 (5,7–6,4)	5,6 (5,3–5,9)	5,7 (5,3–6,0)	0,50
$e'$ , латеральный, см/с	7,7 (7,2–8,1)	8,1 (7,7–8,5)	7,4 (7,0–7,8)	7,2 (6,6–7,7)	0,03
$E/e'$ , среднее	12,2 (11,2–13,2)	11,4 (10,7–12,2)	11,9 (11,0–12,8)	12,5 (11,5–13,4)	0,01
$E/e'$ , септальный	14,1 (13,0–15,1)	13,4 (12,5–14,4)	14,1 (12,8–15,4)	14,0 (13,0–15,0)	0,39
Общая деформация ЛП, %	25,7 (24,3–27,1)	27,8 (26,4–29,3)	25,5 (23,9–27,1)	25,5 (23,8–27,2)	0,003
Деформация ЛП в момент сокращения предсердия, %	13,6 (12,7–14,5)	15,3 (14,1–16,4)	13,3 (12,3–14,3)	14,0 (12,8–15,2)	0,11

Все представленные значения являются средними (ДИ 95%). p-значение для лечебных эффектов показывает значимость взаимодействия между лечением и временем (от исходного момента до завершения шестимесячного лечения).

A – скорость трансмитрального потока в позднюю диастолу; ВАС – вентрикуло-артериальная связь; ГПД – глобальная продольная деформация; E – скорость кровотока в митральном клапане в раннюю диастолу;  $e'$  – пиковая скорость кровотока в фиброзном кольце митрального клапана в раннюю диастолу; ИКДОЛЖ – индексированный конечно-диастолический объем ЛЖ; ИКСОЛЖ – индексированный конечно-систолический объем ЛЖ; КСИЭЛЖ – конечно-систолический индекс эластичности ЛЖ; ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; МСВ – минутный сердечный выброс; ССС – системное сосудистое сопротивление; УИЛЖ – ударный индекс левого желудочка; ЗИЭА – эффективный индекс эластичности артерий.

ным лечением отсутствовали, причем как по показателям в покое, так и по функциональному резерву. В таблице 1 показаны результаты ЭхоЭКГ в покое в группах лечения и плацебо.

Гемодинамические изменения были неоднородными. В ходе динамического наблюдения было установлено, что в группе спиронолактона статистически значимо улучшались показатели пиковой частоты сердечных сокращений во время физической нагрузки, а также резерва сердечного ритма. При этом максимальное АД на фоне физической нагрузки не менялось. По сравнению с исходными цифрами, систолическое и диастолическое АД в покое на фоне приема спиронолактона снижались, однако разница с плацебо не достигала статистической значимости.

Лечение спиронолактоном и изменения в нагрузочном  $E/e'$  имели достоверную связь с улучшением максимального показателя  $VO_2$ . После многочисленных поправок на возраст, сопутствующую гипертензию, диабет, индекс массы тела, изменения в показателе  $E/e'$  в покое и объем ЛП от исходного показателя до момента завершения лечения единственным независимым коэффициентом изменений в деформации предсердия оказалось повышение нагрузочного  $E/e'$ .

Что касается побочных эффектов, спиронолактон вызывал небольшое повышение сывороточного калия; у некоторых пациентов лечение приходилось временно прекращать до стабилизации показателей калия в крови.

## Антагонисты минералокортикоидных рецепторов и ХСН-сФВ

АМР помогают контролировать СН путем снижения АД, реабсорбции натрия в почках, гипертрофии ЛЖ, смягчения дисфункции эндотелия и – возможно, самое главное – фиброза миокарда. Как уже говорилось выше, повышенная ригидность миокарда является важным фактором нарушения сердечной деятельности при ХСН-сФВ, что обычно связывают с влиянием альдостерона на содержание коллагена в миокарде. Спинонолактон же выступает в качестве антагониста биологических эффектов альдостерона, а снижение коэффициента фиброза способствует улучшению функции ЛЖ и клинических исходов ХСН у пациентов со сниженной фракцией выброса.

Лечение спиронолактоном в упомянутом исследовании помогало значимо снизить АД в покое, хотя не влияло на показатели АД при нагрузке. С другой стороны, повышение толерантности к физической нагрузке наблюдалось независимо от этого антигипертензивного эффекта. В то же время, улучшение показателя ГПД миокарда на фоне приема спиронолактона не достигало статистической значимости в этом исследовании, в отличие от результатов вторичного анализа в исследовании TOPCAT, изучавшем влияние антагониста альдостерона при лечении пациентов с СН с сохранной сердечной деятельностью (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist). Правда, интенсивность изменений на фоне лечения в этих исследованиях была одинаковой, но при большей выборке пациентов, возможно, была бы обнаружена более значимая разница.

Преимуществом именно этого польского исследования перед более ранними исследованиями оказалась оценка функции ЛЖ, которая выполнялась и в покое, и непосредственно после нагрузки. Не исключено, что предшествующие отрицательные результаты в исследованиях спиронолактона были связаны с трудностями диагностирования ХСН-сФВ и разнообразием фенотипов этой патологии. Стоит отдельно остановиться на некоторых вопросах, которые, вероятно, стали причиной разницы, наблюдавшейся в терапевтическом ответе на АМР между польским и прошлыми исследованиями. Отбор пациентов по принципу нагрузочного повышения соотношения  $E/e'$  (которое указывает на повышение ДЗЛЖ), вероятно, способствовал формированию подгруппы пациентов с ХСН-сФВ, оказавшейся наиболее чувствительной к действию АМР. Клинические характеристики исследуемой популяции, в частности меньшая частота срочных госпитализаций по поводу СН, свидетельствует о менее тяжелой стадии заболевания.

Именно этот фактор мог оказаться решающим для способности спиронолактона улучшать или вообще ликвидировать патологию миокарда. И если к этому добавить более жесткий перечень допустимых сопутствующих патологий (отсутствие ИБС и фибрилляции предсердий), то эти факторы необходимо всерьез учитывать при проведении сравнений с исследованиями TOPCAT или Aldo-DHF (Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure).

Однако несмотря на все усилия, около трети пациентов с СН так и не смогли достичь дыхательного коэффициента (ДК) на уровне выше 1. И это особенно типично для ХСН-сФВ, при которой повышение ДЗЛЖ предшествует развитию нарушений периферической перфузии и метаболического ацидоза, одним из признаков которых является повышенное содержание  $CO_2$  в выдыхаемом воздухе. У получавших плацебо, а также в подгруппах участников с ДК >1 до начала лечения достоверное повышение ДК на фоне активного лечения при исходном показателе ниже 1 может объясняться улучшением диастолической функции при нагрузке, что способствовало отсрочиванию повышения ДЗЛЖ, которое и ограничивало исходный уровень толерантности к физической нагрузке.

Кроме того, отметим, что несмотря на благотворный эффект лечения на переносимость физической нагрузки и диастолическую функцию у участников с ДК выше и ниже 1, степень выраженности этого эффекта была выше в подгруппе с исходно более пониженным дыхательным газообменом.

В исследовании Aldo-DHF было показано, что спиронолактон достоверно улучшал диастолическую функцию ЛЖ в покое, сокращал массу ЛЖ, причем оба фактора не зависели от снижения уровня АД в покое. Правда, это не вызывало никаких клинических улучшений. Одним из независимых факторов, которые способствовали повышению толерантности к физической нагрузке, считалось нагрузочное падение вентрикуло-артериальной связи (ВАС), что указывает на прямой физиологический мостик между сократительной реакцией ЛЖ и расширением сосудов. Однако при последующем наблюдении степень изменения ВАС достоверно не повышалась на фоне продолжавшегося активного лечения, поэтому крайне маловероятно, чтобы именно этот механизм объяснял действие спиронолактона.

## Выводы

В целом, исследование показало, что добавление спиронолактона к текущей терапии у пациентов с ХСН-сФВ и патологическим диастолическим ответом на физическую нагрузку позволяло добиться повышения способности переносить физическую нагрузку, причем независимо от изменений в показателях артериального давления. Вполне возможно, что одним из факторов этого благотворного лечебного эффекта является улучшенное заполнение ЛЖ в диастолу во время физической нагрузки.

Спиронолактон способствовал благотворным изменениям в функции и структуре ЛЖ и параллельно с этим вызывал улучшения в размере и функции ЛП. Смягчение степени деформации ЛП после окончания лечения не зависело от изменений в заполнении ЛЖ в диастолу в покое и объеме ЛП, хотя ассоциировалось с улучшением нагрузочного соотношения Е/е'. Таким образом, влияние спиронолактона на деформацию ЛП в покое, вероятно, отчасти обусловлено улучшением нарушенной диастолической реакции ЛЖ на физическую нагрузку.

## Антагоністи альдостерону при серцевій недостатності зі збереженою фракцією викиду

В. Є. Сабадаш<sup>1</sup>, Н. М. Горобець<sup>1</sup>, А. В. Базилевич<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна  
<sup>2</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

У статті обговорюється проблема серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка з характерним для цієї патології зниженням переносимості фізичного навантаження. Представлена інформація щодо застосування антагоністів альдостерону, зокрема спіронолактону, як можливого допоміжного методу лікування цієї групи пацієнтів, а також про його вплив на підвищення фізичної витривалості.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність із збереженою фракцією викиду, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, спіронолактон, переносимість фізичного навантаження

Подытоживая, отметим, что, судя по изложенным данным, применение спиронолактона при ХСН-сФВ может оказывать благотворное влияние на переносимость физической нагрузки у пациентов с нагрузочным повышением соотношения Е/е'. Установлено, что нагрузка повышает давление заполнения левого желудочка у пациентов с ХСН-сФВ, и не исключено, что именно в этой подгруппе пациентов с СН следует провести будущие исследования спиронолактона.

На фармацевтическом рынке Украины представлен референтный препарат «Верошпирон» венгерской компании «Гедеон Рихтер», действующим веществом которого является спиронолактон. Этот препарат хорошо известен нашим врачам, которые активно применяют его в клинической практике уже свыше 30 лет. Наличие трех дозировок этого препарата – 25 мг, 50 мг и 100 мг – позволяет клиницистам индивидуально подходить к вопросу назначения этого калийсберегающего диуретика пациентам.

*Список литературы находится в редакции*

## Aldosterone antagonists in heart failure with preserved ejection fraction

V. Ye. Sabadash<sup>1</sup>, N. M. Gorobets<sup>1</sup>, A. V. Basilevich<sup>2</sup>

<sup>1</sup>O. O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine  
<sup>2</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The article deals with the issue of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction with a characteristic reduction in exercise tolerance. The information is presented on the use of aldosterone antagonists, in particular spironolactone, as a possible additional treatment option in this group of patients and its effect on increasing exercise tolerance.

**Key words:** chronic heart failure with preserved ejection fraction, mineralocorticoid receptor antagonists, spironolactone, exercise tolerance