

Преимущество длительной комбинированной фармакотерапии с использованием бета-адреноблокатора в сочетании с эплереноном у больных, перенесших острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST

Осипова О. А.¹, Михин В. П.², Головин А. И.¹, Белоусова О. Н.¹, Перуцкий Д. Н.^{1,3}, Алферов П. К.^{1,3}, Константинов С. Л.³

¹ФГАОУ ВО “Белгородский государственный национальный исследовательский университет”. Белгород; ²ФГБОУ ВО “Курский государственный медицинский университет”. Курск; ³ОГБУЗ “Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа”. Белгород, Россия

Цель. Провести сравнительный анализ эффективности длительной фармакотерапии (12 мес.) с использованием β-адреноблокатора (небиволола) и его комбинации с эплереноном у больных после перенесенного острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпST) на фоне сердечной недостаточности с умеренно низкой фракцией выброса (ФВ) (СНунФВ) на структурные и функциональные показатели сердца.

Материал и методы. Обследовано 130 больных с ОКСпST и успешной реваскуляризацией миокарда методом чрескожного коронарного вмешательства на фоне СНунФВ, средний возраст больных составил 53,6 [46; 57] лет. Из исследования были десять больных по причине отказа по личным причинам. В последующем пациенты случайным образом разделены на 2 группы терапии: 60 больных, получающих небиволол, и 60 больных, получающих небиволол и эплеренон. Пациенты обследованы на двух этапах: 1-е сут. заболевания до проведения ЧКВ и через 12 мес. Всем пациентам проведено клиническое обследование, эхокардиография с последующей оценкой ФВ левого желудочка (ЛЖ), индекса конечно-диастолического объема (ИКДО) ЛЖ, индекса конечно-систолического объема ЛЖ (ИКСО), индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), индекса нарушения локальной сократимости (ИНЛС) ЛЖ, отношения максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения к максимальной скорости потока во время предсердной систолы (Е/А), отношения раннего диастолического трансмитрального потока к усредненной ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца (Е/е’).

Результаты. Через 12 мес. фармакотерапии небивололом у больных, перенесших ОКСпST, выявлено увеличение ФВ ЛЖ на 7,2% ($p < 0,05$), снижение ИНЛС на 13,0% ($p < 0,05$), рост соотношения Е/А на 11,1% ($p < 0,05$), уменьшение показателя Е/е’ на 7,2% ($p < 0,05$). ИКДО ЛЖ имел тенденцию к отрицательной динамике и увеличился на 4,6% ($p > 0,05$). Через 12 мес. комбинированной фармакотерапии небивололом и эплереноном выявлено повышение ФВ ЛЖ на 16,0% ($p < 0,01$), снижение ИКСО ЛЖ на 17,9% ($p < 0,05$), ИНЛС — на 26,7% ($p < 0,01$), ИММЛЖ — на 23,8% ($p < 0,01$). При этом ИКДО ЛЖ

сохранялся без отрицательной динамики, и уменьшился на 0,7% ($p > 0,05$). Показатель отношения Е/А достоверно увеличился на 22,2% ($p < 0,01$), Е/е’ — уменьшился на 29,6% ($p < 0,01$). При проведении сравнительного анализа влияния длительной фармакотерапии небивололом и сочетанного применения небиволола с эплереноном установлено, что влияние комбинированной терапии оказывало более выраженное положительное влияние на ФВ ЛЖ ($p < 0,05$), ИКСО ($p < 0,05$), ИНЛС ($p < 0,05$), ИММЛЖ ($p < 0,01$), а также диастолическую функцию в виде значимого увеличения Е/А ($p < 0,05$) и Е/е’ ($p < 0,01$), который восстановился до нормальных значений.

Заключение. Установлено преимущество влияния длительной комбинированной фармакотерапии небиволола с эплереноном у больных, перенесших ОКСпST, на фоне СНунФВ как на структурные, так и функциональные показатели сердца.

Ключевые слова: острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, сердечная недостаточность с умеренно низкой фракцией выброса левого желудочка, небиволол, эплеренон, антагонист мигралокортикоидных рецепторов.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 07/04-2022

Рецензия получена 19/04-2022

Принята к публикации 20/05-2022



Для цитирования: Осипова О. А., Михин В. П., Головин А. И., Белоусова О. Н., Перуцкий Д. Н., Алферов П. К., Константинов С. Л. Преимущество длительной комбинированной фармакотерапии с использованием бета-адреноблокатора в сочетании с эплереноном у больных, перенесших острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(6):3269. doi:10.15829/1728-8800-2022-3269. EDN RDAHZI

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: osipova@bsu.edu.ru

Тел.: +7 (915) 575-89-69

[Осипова О. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии Медицинского института, Председатель Белгородского отделения РКО, Член правления РКО, ORCID: 0000-0002-7321-6529, Михин В. П. — д.м.н., профессор, член-корр. РАЕН, зав. кафедрой внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-5398-9727, Головин А. И. — аспирант, Медицинский институт, ORCID: 0000-0002-2722-7702, Белоусова О. Н. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0001-6862-0829, Перуцкий Д. Н. — доцент кафедры госпитальной терапии Медицинского института, врач-функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-4406-0692, Алферов П. К. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии Медицинского института, зав. кардиологическим отделением № 1, ORCID: 0000-0002-0370-1449, Константинов С. Л. — зав. кардиологическим отделением № 2, ORCID: 0000-0001-8876-0343].

Advantages of long-term combination pharmacotherapy with a beta-blocker and eplerenone in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome

Osipova O. A.¹, Mikhin V. P.², Golovin A. I.¹, Belousova O. N.¹, Perutsky D. N.^{1,3}, Alferov P. K.^{1,3}, Konstantinov S. L.³

¹Belgorod National Research University. Belgorod; ²Kursk State Medical University. Kursk; ³St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital. Belgorod, Russia

Aim. To conduct a comparative analysis of the effect of long-term pharmacotherapy (12 months) using a β -blocker (nebivolol) and its combination with eplerenone in patients after ST-segment elevation acute coronary syndrome (STE-ACS) with heart failure with mildly reduced ejection fraction (EF) (HFmrEF) on the structural and functional cardiac parameters.

Material and methods. We examined 130 patients with STE-ACS and HFmrEF after successful myocardial revascularization by percutaneous coronary intervention. The mean age of patients was 53,6 [46;57] years. Ten patients withdrew from the study due to personal reasons. Subsequently, patients were randomly divided into 2 treatment groups as follows: 60 patients received nebivolol; 60 patients received nebivolol and eplerenone. Patients were examined at two stages: 1st day of the disease before PCI and 12 months later. All patients underwent a clinical examination, echocardiography, followed by assessment of left ventricular (LV) EF, LV end-diastolic volume index (EDVI), LV end-systolic volume index (ESVI), LV myocardial index (LVMI), LV wall motion score index (WMSI), the ratio of peak early diastolic flow over peak late diastolic flow (E/A), the ratio of early diastolic transmitral flow velocity to the mitral annular velocity (E/e').

Results. Twelve-month pharmacotherapy with nebivolol in patients after STE-ACS showed an increase in LVEF by 7,2% ($p < 0,05$), a decrease in WMSI by 13,0% ($p < 0,05$), an increase in the E/A ratio by 11,1% ($p < 0,05$), decrease in the E/e' ratio by 7,2% ($p < 0,05$). LV EDVI increased by 4,6% ($p > 0,05$). Twelve-month combined pharmacotherapy with nebivolol and eplerenone showed an increase in LVEF by 16,0% ($p < 0,01$), a decrease in LV ESVI by 17,9% ($p < 0,05$), and a decrease in WMSI by 26,7% ($p < 0,01$), LVMI — by 23,8% ($p < 0,01$). At the same time, LV EDVI decreased by 0,7% ($p > 0,05$). The E/A ratio increased significantly by 22,2% ($p < 0,01$), E/e' decreased by 29,6% ($p < 0,01$). Comparative analysis also found that combination therapy had a more

pronounced positive effect on LVEF ($p < 0,05$), ESVI ($p < 0,05$), WMSI ($p < 0,05$), LVMI ($p < 0,01$), as well as diastolic function in the form of a significant increase in E/A ($p < 0,05$) and E/e' ($p < 0,01$), which recovered to normal values.

Conclusion. The advantages of long-term combination pharmacotherapy of nebivolol and eplerenone in HFmrEF patients after STE-ACS on both structural and functional cardiac parameters were established.

Keywords: ST-segment elevation acute coronary syndrome, heart failure with mildly reduced ejection fraction, nebivolol, eplerenone, mineralocorticoid receptor antagonist.

Relationships and Activities: none.

Osipova O. A.* ORCID: 0000-0002-7321-6529, Mikhin V. P. ORCID: 0000-0002-5398-9727, Golovin A. I. ORCID: 0000-0002-2722-7702, Belousova O. N. ORCID: 0000-0001-6862-0829, Perutsky D. N. ORCID: 0000-0002-4406-0692, Alferov P. K. ORCID: 0000-0002-0370-1449, Konstantinov S. L. ORCID: 0000-0001-8876-0343.

*Corresponding author: osipova@bsu.edu.ru

Received: 07/04-2022

Revision Received: 19/04-2022

Accepted: 20/05-2022

For citation: Osipova O. A., Mikhin V. P., Golovin A. I., Belousova O. N., Perutsky D. N., Alferov P. K., Konstantinov S. L. Advantages of long-term combination pharmacotherapy with a beta-blocker and eplerenone in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(6):3269. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3269. EDN RDAHZI

АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, БАБ — β -адреноблокаторы, ИКДО — индекс конечно-диастолического объема, ИКСО — индекс конечно-систолического объема, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИНЛС — индекс нарушения локальной сократимости, ЛЖ — левый желудочек, ОКСиСТ — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — СН с низкой фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно низкой фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая СН, ХСНнФВ — ХСН с низкой ФВ, ХСНунФВ — ХСН с умеренно низкой ФВ, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, NO — оксид азота, E/A — отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения (E) к максимальной скорости потока во время предсердной систолы (A), E/e' — отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения (E) к усредненной ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца (e').

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Результаты экспериментальных и клинических работ свидетельствуют о том, что патологическое ремоделирование сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса можно предотвратить с помощью фармакотерапии нейрогормональными модуляторами, включающими комбинацию ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокатора и антагониста минералокортикоидных рецепторов.

Что добавляют результаты исследования?

- Работа показала эффективность комбинированной терапии небивололом и эплереноном для замедления прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с умеренно низкой фракцией выброса.

Key messages

What is already known about the subject?

- Experimental and clinical studies indicate that pathological cardiac remodeling in patients with heart failure with reduced ejection fraction can be prevented using pharmacotherapy with neurohormonal modulators, including a combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a β -blocker, and a mineralocorticoid receptor antagonist.

What might this study add?

- The work showed the effectiveness of combination therapy with nebivolol and eplerenone to slow the heart failure progression in patients with mildly reduced ejection fraction.

Введение

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) вследствие ремоделирования сердца после острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпST) не снижается, несмотря на активное внедрение новых технологий в виде успешной реваскуляризации инфаркт-зависимой коронарной артерии методом первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Следует отметить, что вне зависимости от возраста полная реваскуляризация в раннем периоде ОКСпST является установленным фактом, влияющим на улучшение краткосрочного и долгосрочного прогноза, снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, позднего неблагоприятного ремоделирования сердца, которое может быть основным фактором риска годовой смертности и отсроченной манифестации сердечной недостаточности (СН) [1, 2]. ОКСпST является наиболее частой первичной причиной развития СН с низкой фракцией выброса (ФВ) (СНнФВ) левого желудочка (ЛЖ) и с умеренно низкой ФВ (СНунФВ) [3-5]. При этом клинические исходы таких больных остаются неудовлетворительными: с пятилетней выживаемостью больных ~50% независимо от фенотипа ХСН, что соответствует ожидаемой выживаемости при немататическом раке [6].

Патологическое ремоделирование сердца у больных ХСН с низкой ФВ (ХСНнФВ) можно предотвратить с помощью фармакотерапии нейрогормональными модуляторами, включающими комбинацию ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), β -адреноблокатора (БАБ) и антагониста минералокортикоидных рецепторов (АМКР). Рекомендованными БАБ у больных с ХСНнФВ являются бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат и небиволол [7]. В исследовании НЕМЕЗИДА–ХСН (Небиволол против метопролола: сравнительное рандомизированное исследование у больных хронической сердечной недостаточностью) доказано, что небиволол играет роль в профилактике патологического ремоделирования в поздние сроки после перенесенного ОКСпST [8]. В исследовании SENIORS (Study of Effects Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure) небиволол снижал комбинированную первичную конечную точку смертности от всех причин или госпитализаций по сердечно-сосудистым заболеваниям в общей популяции (35% пациентов имели ФВ ЛЖ 35-50%). Метаанализ индивидуальных данных пациентов 11 исследований, стратифицированных по исходной ФВ ЛЖ, показал, что БАБ улучшают ФВ ЛЖ, а также прогноз у пациентов СНнФВ при синусовом ритме, в т.ч. в подгруппе пациентов с ФВ ЛЖ 40-49%. Данный метаанализ включал больных из исследования SENIORS [9].

Показано, что у больных с СНунФВ ишемического генеза небиволол, подавляя маркеры деградации коллагена [10, 11], воздействовал на процесс ремоделирования миокарда [12]. Однако на сегодня отсутствуют данные рандомизированных клинических исследований длительной фармакотерапии небиволола у больных с СНунФВ, перенесших ОКСпST.

Следует отметить, что альдостерон играет ключевую роль в патофизиологии СН. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II могут не подавлять выработку альдостерона в течение длительного времени, что позволяет ему оказывать патологическое влияние на фиброз миокарда и ремоделирование сердца. В исследовании, включающем 1663 пациентов с ФВ ЛЖ <35%, установлено, что блокада рецепторов альдостерона спиронолактоном в дополнение к стандартной терапии существенно снижает риск как развития тяжелой СН, так и смерти от нее у больных с тяжелой СН [13]. Метаанализ влияния АМКР у пациентов, включенных в исследования RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study), EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) и TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist), показал, что сердечно-сосудистая смертность и смертность от всех причин снижались с помощью АМКР без существенной гетерогенности между исследованиями или возрастом (молодой или пожилой) [14].

АМКР влияют на улучшение сердечно-сосудистого прогноза у больных с СНнФВ и дисфункцией ЛЖ после перенесенного инфаркта миокарда [15]. Доказано, что эплеренон эффективно снижает уровни N-терминального пропептида проколлагена III типа, когда исходные значения повышены, это ограничивает образование маркеров внеклеточного матрикса в постинфарктном периоде у пациентов без СН, а также металлопротеиназы-1, металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 у пациентов с ХСН с умеренно низкой ФВ (ХСНунФВ) [10, 11, 16].

В настоящее время установлено, что только 1 из 4 пациентов с ОКСпST с низкой ФВ ЛЖ назначается АМКР в течение 3 мес. после госпитализации, несмотря на имеющиеся доказательства высокого уровня ее эффективности для данной категории больных [17]. По результатам ретроспективного анализа исследования TOPCAT у пациентов с ФВ ЛЖ \geq 45% установлено, что спиронолактон снижал частоту госпитализаций по поводу СН у пациентов с ФВ ЛЖ <55% [18], также было определено, что лечение с помощью АМКР может быть рассмотрено у пациентов с СНунФВ [17].

Таким образом, исследование влияния терапии небивололом и комбинацией небиволола с эплере-

ноном у больных ХСНунФВ, перенесших ОКСпСТ, представляет особый интерес.

Цель — провести сравнительный анализ влияния длительной фармакотерапии (12 мес.) с использованием небиволола и его комбинации с эплереноном на структурные и функциональные показатели сердца у больных с ХСНунФВ после перенесенного ОКСпСТ.

Материал и методы

Исследование проводилось на кафедре госпитальной терапии НИУ “БелГУ” (БОКБ Святителя Иоасафа, Региональный кардиохирургический центр, г. Белгород) и кафедре внутренних болезней КГМУ (КГК Больница скорой медицинской помощи, г. Курск).

Обследовано 130 больных ОКСпСТ, с эффективной реваскуляризацией миокарда методом ЧКВ на фоне ХСНунФВ (41-49%), средний возраст больных составил 53,6 [46-57] лет. Десять больных выбыли из исследования по причине отказа от участия (по личным причинам). Критерии включения: первичный ОКСпСТ с эффективной реваскуляризацией миокарда методом ЧКВ в первые 4 ч от начала заболевания, умеренно сниженная ФВ ЛЖ 41-49%, функциональный класс по Killip I, наличие информированного согласия пациентов на участие в исследовании. Критерии невключения: ОКС без подъема сегмента ST, ФВ ЛЖ <40%; осложнения в ранний период (гемодинамически значимые нарушения ритма сердца, тромбозы стента, значимые кровотечения, механические осложнения), сахарный диабет 1 и 2 типов, брадикардия (частота сердечных сокращений <60 уд./мин), синдром слабости синусового узла, синоатриальные блокады, атриовентрикулярная блокада II-III ст.; выраженная артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление <90 мм рт.ст.); клинически значимая гиперкалиемия (содержание калия в сыворотке крови в начале лечения >5,0 ммоль/л), острая и хроническая почечная недостаточность (концентрация креатинина в плазме крови >2 мг/дл у мужчин или >1,8 мг/дл у женщин); беременность; заболевания щитовидной железы; феохромоцитомы; бронхиальная астма; облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей с симптомами ишемии в состоянии покоя (IV стадия по Фонтейну); сопутствующие острые воспалительные, инфекционные, онкологические заболевания; хронические заболевания в стадии обострения; острая и хроническая печеночная недостаточность; отказ больного от динамического наблюдения, обследования и лечения. Продолжительность периода наблюдения составила 12 мес.

Все пациенты находились на стандартной медикаментозной терапии: тикагрелор (Брилинта, “Астра Зенека”, Великобритания) 90 мг 2 раза/сут., ацетилсалициловая кислота (Кардиомагнил, “Такеда ГмбХ”, Германия) 75 мг/сут., периндоприл (Престариум, “Сервье”, Франция) 5-10 мг/сут. или при непереносимости валсартан (Вальсакор, “КРКА”, Словения) 40-80 мг 2 раза/сут., амлодипин (Нормодипин, “Гедон Рихтер”, Венгрия) 5-10 мг/сут., розувастатин (Крестор, “Астра Зенека”, Великобритания) 10-20 мг/сут.

В последующем все пациенты случайным образом (с помощью таблицы случайных чисел) были разделены на 2 группы терапии: первую группу составили больные,

получающие небиволол, вторую группу — небиволол и эплеренон. Исходные характеристики в исследуемых группах больных по основным демографическим, анамнестическим, клиническим и лабораторным показателям были сопоставлены (таблица 1). Среднесуточная доза небиволола (“Небилет”, “Берлин Хеми”, Германия) в первой группе больных составила $5,4 \pm 2,3$ мг/сут., во второй группе $5,6 \pm 2,1$ мг/сут. Среднесуточная доза эплеренона (“Инспра”, Pfizer PGM, Франция) составила 50 мг/сут.

Всем пациентам проведено клиническое обследование: эхокардиография выполнялась на эхосканере Vivid-7 с мультисекторным датчиком. Определялись ФВ ЛЖ (%), индекс конечно-диастолического объема ЛЖ (ИКДО, мл/м²), индекс конечно-систолического объема ЛЖ (ИКСО, мл/м²), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м²), индекс локальной сократимости (ИНЛС) ЛЖ, отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения к максимальной скорости потока во время предсердной систолы (Е/А), отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения к усредненной ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца (Е/е’).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA. Данные в работе представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25; Q75]. Для определения различий между группами применяли методы непараметрической статистики. Для связанных выборок (динамика лечения) использовали критерий знаков и критерий Вилкоксона с предварительным анализом при помощи критерия Фридмана; для несвязанных выборок (распределение на подгруппы по признаку) — критерий Манна-Уитни. Для исследования влияния независимой переменной на зависимую применяли непараметрические аналоги дисперсионного анализа — критерий Краскела-Уоллиса и медианный тест. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Проведен сравнительный анализ влияния длительной (12 мес.) фармакотерапии с применением небиволола (группа 1) и комбинации небиволола с эплереноном (группа 2) на структурно-функциональные характеристики миокарда ЛЖ у больных ХСНунФВ, перенесших ОКСпСТ. В первой группе установлен рост ФВ ЛЖ на 7,2% ($p < 0,05$), снижение ИНЛС — на 13,0% ($p < 0,05$), увеличение соотношения Е/А на 11,1% ($p < 0,05$) и уменьшение показателя Е/е’ на 7,2% ($p < 0,05$) (таблица 2).

Во второй группе больных, при добавлении эплеренона к оптимальной базовой терапии, установлено достоверное увеличение ФВ ЛЖ на 16,0% ($p < 0,01$), уменьшение ИКСО ЛЖ на 17,9% ($p < 0,01$) и ИНЛС на 26,7% ($p < 0,01$), при этом значимо снизился показатель ИММЛЖ на 22,2% ($p < 0,01$). Обращает на себя внимание положительный эффект эплеренона на диастолическую функцию ЛЖ. Показатель отношения Е/А достоверно увеличился на 22,2% ($p < 0,01$), при этом Е/е’ значимо уменьшился на 29,6% ($p < 0,01$).

Таблица 1

Основные демографические, анамнестические, клинические показатели включенных в исследование больных с ОКСпСТ

Показатели	Небиволол, n=66	Небиволол + эплеренон, n=64
Женщины/мужчины, %	12,2/88,8	9,6/90,4
Возраст, лет	55,4 [48; 57]	52,7 [46; 54]
Рост, м	1,74 [1,68; 1,80]	1,68 [1,64; 1,74]
Вес, кг	87,3 [81,2; 94,5]	82,6 [74,6; 88,9]
ИМТ, кг/м ²	28,5 [25,2; 30,2]	27,5 [24,6; 30,3]
Длительность ИБС, лет	10 [8; 12]	9 [7; 11]
Первичный ОКСпСТ с эффективной реваскуляризацией, n (%)	60 (100)	60 (100)
Время стентирования в первые 4 ч от начала заболевания	2,7 [1,5; 3,8]	2,5 [1,3; 3,8]
ГБ в анамнезе, n (%)	52 (86,7)	53 (88,3)
ГБ 1 степень, n (%)	53 (88,3)	55 (91,7)
ГБ 2 степень, n (%)	7 (11,7)	5 (8,3)
САД при поступлении, мм рт.ст.	152 [147; 159]	151 [144; 158]
ДАД при поступлении, мм рт.ст.	87 [78; 95]	89 [83; 96]
ЧСС, уд./мин	73 [65; 77]	76 [68; 79]
функциональный класс по Killip I	60 (100)	60 (100)
функциональный класс ХСН при выписке	2,4 [2,0; 2,6]	2,2 [2,0; 2,5]
ФВ ЛЖ, %	46,1 [44,7; 48,8]	46,3 [42,6; 48,9]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	94 [90; 98]	92 [89; 95]
Калий, ммоль/л	4,3 [3,8; 5,0]	4,4 [3,7; 4,9]
BNP, нг/мл	78 [57; 98]	76 [54; 103]
Курение, %	80 [73,3; 83,3]	78,3 [75; 81,7]

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ГБ — гипертоническая болезнь, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, BNP — мозговой натрий-уретический пептид. Данные представлены в виде Ме [Q25; Q75].

Таблица 2

Сравнительный анализ влияния небиволола и комбинации небиволола с эплереноном на структурно-функциональные характеристики миокарда ЛЖ у больных с ХСНунФВ, перенесших ОКСпСТ, через 12 мес. длительной фармакотерапии

Показатели	Небиволол		Небиволол + эплеренон	
	Исходно	Через 12 мес.	Исходно	Через 12 мес.
	1	2	3	4
ФВ ЛЖ, %	46,1 [44,7; 48,8]	49,4 [45,1; 52,4]*	46,3 [42,6; 48,9]	53,7 [48,1; 57,4]#
ИКДО, мл/м ²	58,6 [44,8; 72,2]	61,3 [43,2; 69,5]	53,5 [47,4; 62,4]	53,1 [45,4; 61,2]
ИКСО, мл/м ²	30,7 [24,1; 43,7]	28,8 [19,1; 37,6]	27,8 [24,4; 31,7]	22,8 [19,8; 29,4]#
ИНЛС	1,5 [1,4; 2,1]	1,3 [1,2; 1,7]*	1,5 [1,2; 1,9]	1,1 [1,0; 1,7]#
ИММЛЖ, г/м ²	115,6 [92,3; 159,4]	120,1 [94,5; 166,4]	127,9 [89,9; 143,3]	97,4 [79,8; 125,4]#
Е/А	0,9 [0,5; 2,1]	1,0 [0,5; 2,2]#	0,9 [0,6; 2,0]	1,1 [0,8; 1,9]#
Е/е'	9,7 [6,9; 19,8]	9,0 [6,8; 16,6]*	9,8 [7,2; 18,3]	6,9 [6,2; 9,4]#

Примечание: * — p<0,05; # — p<0,01 — по сравнению с исходными данными. Данные представлены в виде Ме [Q25; Q75].

Следует отметить, что результаты настоящего исследования согласуются с данными, полученными в субанализе EPNESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) у больных СНнФВ [19]. В представленной работе у больных с ХСНунФВ после перенесенного ОКСпСТ с изначально сохранной функцией почек и отсутствием гиперкалиемии, уровень калия также оставался в пределах нормальных значений на протяжении длительной терапии эплереноном.

Таким образом, у больных с ХСНунФВ после перенесенного ОКСпСТ сравнительный анализ динамики структурно-функциональных показателей ЛЖ в двух группах фармакотерапии показал достоверное преимущество комбинации небиволола с эплереноном (таблица 3). Комбинированная терапия сопровождалась более значимым влиянием на ФВ ЛЖ (p<0,05), ИКСО (p<0,05), ИНЛС (p<0,05), ИММЛЖ (p<0,01), а также диастолическую дисфункцию в виде зна-

Таблица 3

Сравнительный анализ динамики влияния длительной фармакотерапии (12 мес.) небивололом и комбинацией небиволола с эплереноном на структурно-функциональные показатели ЛЖ у больных, перенесших ОКСпСТ ($\Delta\%$)

Показатели	Небиволол исходно — через 12 мес.	Небиволол + эплеренон исходно — через 12 мес.	p
	1	2	
ФВ ЛЖ	+7,2	+16,0	<0,05
ИКДО	+4,6	-0,7	>0,05
ИКСО	-6,2	-17,9	<0,05
ИНЛС	-13,0	-26,7	<0,05
ИММЛЖ	+3,9	-23,8	<0,01
Е/А	+11,1	+22,2	<0,05
Е/е'	-7,2	-29,6	<0,01

чимого увеличения Е/А ($p < 0,05$) и снижения Е/е' ($p < 0,01$).

Обсуждение

Несмотря на то, что в последних руководствах ESC (European Society of Cardiology) была введена новая категория классификации СН, включающая пациентов с умеренно низкой ФВ (41-49%), этот подтип все еще недостаточно определен и плохо представлен в большинстве клинических исследований. Среди больных с ОКСпСТ доказана связь между тяжестью СН и смертностью [20], а в сравнительно недавнем исследовании Song PS, et al. [21] определена эффективность назначения БАБ у больных с СНунФВ после острого инфаркта миокарда. Полагают, что одним из патогенетических механизмов прогрессирования СН является резкое снижение выработки оксида азота (NO), т.к. дефицит NO прямо связан со степенью тяжести декомпенсации (чем выше ФК, тем более выражена эндотелиальная дисфункция, связанная с дефицитом NO). Установлено положительное влияние небиволола на динамику ФВ ЛЖ у больных с СНнФВ за время наблюдения [8, 22]. В нашем исследовании в первой группе больных с СНунФВ после ОКСпСТ отмечено улучшение как систолической функции в виде увеличения ФВ ЛЖ, так и диастолической — в виде роста соотношения Е/А и снижения показателя Е/е'.

Эплеренон является одним из нейрогуморальных модуляторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Однако исследования с использованием АМКР при инфаркте миокарда без СН или с СНунФВ малочисленны, что не дает точных данных для оценки его воздействия на снижение заболева-

емости и смертности в данной категории больных [23, 24]. Результаты проведенного исследования доказали значительную положительную динамику как структурных (в виде уменьшения ИКСО, ИНЛС, ИММЛЖ), так и функциональных показателей (в виде роста ФВ и нормализации Е/А и Е/е') при применении эплеренона в длительной комплексной фармакотерапии больных с СНунФВ после ОКСпСТ.

Это свидетельствует о способности комбинации небиволола с эплереноном за счет активного влияния на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему снижать формирование фиброза миокарда [25], уменьшать жесткость миокарда у больных с ХСНунФВ после перенесенного ОКСпСТ.

Ограничением нашего исследования является малая выборка, а также исключение у больных с ОКСпСТ сопутствующей патологии.

Заключение

Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о том, что применение эплеренона в комплексной терапии пациентов с ХСНунФВ, перенесших ОКСпСТ с успешной реваскуляризацией миокарда методом ЧКВ способствует торможению процессов ремоделирования миокарда, снижению индексированных объемных показателей, повышению сократительной способности ЛЖ, улучшению диастолической функции миокарда ЛЖ и, тем самым, препятствует прогрессированию ХСН.

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

Литература/References

- Berezin AE, Berezin AA. Adverse Cardiac Remodelling after Acute Myocardial Infarction: Old and New Biomarkers. *Dis Markers*. 2020;2020:1215802. doi:10.1155/2020/1215802.
- Osipova OA, Bukatov VV. Features of myocardial infarction with ST segment elevation in patients of the older age group. *Research Results in Biomedicine*. 2020;6(3):402-16. (In Russ.) Осипова О.А., Букатов В.В. Особенности течения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у больных пожилого и старческого возраста. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2020;6(3):402-16. doi:10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-10.
- Smirnova MD, Ageev FT. Chronic heart failure as a myocardial infarction complication: therapy features. *RMJ. "Medical Review"*.

- 2019;3(10-1):40-4. (In Russ.) Смирнова М. Д., Агеев Ф. Т. Хроническая сердечная недостаточность как осложнение инфаркта миокарда: особенности терапии. РМЖ "Медицинское обозрение". 2019;3(10-1):40-4. EDN WCDASX.
4. Zeymer U, Ludman P, Danchin N, et al. ACVC EAPCI EORP ACS STEMI investigators group of the ESC. Reperfusion therapies and in-hospital outcomes for ST-elevation myocardial infarction in Europe: the ACVC-EAPCI EORP STEMI Registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2021;42(44):4536-49. doi:10.1093/eurheartj/ehab342.
 5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
 6. Chen X, Savarese G, Dahlström U, et al. Age-dependent differences in clinical phenotype and prognosis in heart failure with mid-range ejection compared with heart failure with reduced or preserved ejection fraction. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(12):1394-405. doi:10.1007/s00392-019-01477-z.
 7. Ageev FT, Arutyunov GP, Begrambekova YL, et al. Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беграмбекова Ю. Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
 8. Mareev VY, Danielyan MO., Osmolovskaya YF, et al. Nebivolol versus metoprolol: a comparative randomized trial in patients with chronic heart failure (NEMESIS-CHF). *J Heart Failure*. 2013;14:2(76):63-74. (In Russ.) Мареев В. Ю., Даниелян М. О., Осмоловская Ю. Ф. и др. Небиволол против метопролола: сравнительное рандомизированное исследование у больных хронической сердечной недостаточностью (НЕМЕЗИДА-ХСН). *Журнал Сердечная недостаточность*. 2013;14:2(76):63-74.
 9. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39(1):26-35. doi:10.1093/eurheartj/ehx564.
 10. Osipova OA, Gosteva EV, Golivets TP, et al. Changes of myocardial fibrosis markers with the use of beta-blockers and mineralocorticoid receptor antagonists in patients with heart failure with mid-range ejection fraction of ischemic origin. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3068. (In Russ.) Осипова О. А., Гостева Е. В., Голивец Т. П. и др. Динамика маркеров фиброза миокарда при применении бета-адреноблокаторов и антагониста минералокортикоидных рецепторов у больных с хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса ишемического генеза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):3068. doi:10.15829/1728-8800-2021-3068.
 11. Osipova OA, Gosteva EV, Ilnitski AN, et al. Effect of pharmacotherapy on collagen metabolism in patients with heart failure with middle range ejection fraction of senile age. *Adv Gerontol*. 2020;33(5):956-63. (In Russ.) Осипова О. А., Гостева Е. В., Ильницкий А. Н. и др. Влияние фармакотерапии на обмен коллагена у больных старческого возраста с сердечной недостаточностью и промежуточной фракцией выброса. *Успехи геронтологии*. 2020;33(5):956-63. doi:10.34922/AE.2020.33.5.018.
 12. Askari IV, Osipova OA. Influence of beta-blockers on mechanical dyssynchrony and cardiac remodeling in patients with ischemic chronic heart failure in the setting of revascularization. *Research Results in Pharmacology*. 2019;5(1):1-13. doi:10.3897/RRPHARMACOLOGY.5.34073.
 13. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators*. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-17. doi:10.1056/NEJM199909023411001.
 14. Ferreira JP, Rossello X, Eschaliel R, et al. MRAs in Elderly HF Patients: Individual Patient-Data Meta-Analysis of RALES, EMPHASIS-HF, and TOPCAT. *JACC Heart Fail*. 2019;7(12):1012-21. doi:10.1016/j.jchf.2019.08.017.
 15. Azizi M. Aldosterone receptor antagonists. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2021;82(3-4):179-81. doi:10.1016/j.ando.2020.03.009.
 16. Ferreira JP, Duarte K, Montalescot G, et al. Effect of eplerenone on extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: insights from the randomized double-blind REMINDER Study. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(1):49-59. doi:10.1007/s00392-017-1157-3.
 17. Wong EC, Fordyce CB, Wong G, et al. Predictors of the Use of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Patients With Left Ventricular Dysfunction Post-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(14):e019167. doi:10.1161/JAHA.120.019167.
 18. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al. TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2016;37(5):455-62. doi:10.1093/eurheartj/ehv464.
 19. Pitt B, Bakris G, Ruilope LM, et al. EPHEsus Investigators. Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHEsus). *Circulation*. 2008;118(16):1643-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778811.
 20. Bahit MC, Kochar A, Granger CB. Post-Myocardial Infarction Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2018;6(3):179-86. doi:10.1016/j.jchf.2017.09.015.
 21. Song PS, Kim M, Seong SW, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction and the effect of β -blockers after acute myocardial infarction. *Heart Vessels*. 2021;36(12):1848-55. doi:10.1007/s00380-021-01876-1.
 22. Edes I, Gasior Z, Wita K. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(4):631-9. doi:10.1016/j.ejheart.2004.10.015.
 23. Beygui F, Cayla G, Roule V, et al. ALBATROSS Investigators. Early Aldosterone Blockade in Acute Myocardial Infarction: The ALBATROSS Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(16):1917-27. doi:10.1016/j.jacc.2016.02.033.
 24. Ferreira JP, Rossello X, Pitt B, et al. Eplerenone in patients with myocardial infarction and "mid-range" ejection fraction: An analysis from the EPHEsus trial. *Clin Cardiol*. 2019;42(11):1106-12. doi:10.1002/clc.23261.
 25. Mak GJ, Ledwidge MT, Watson CJ, et al. Natural history of markers of collagen turnover in patients with early diastolic dysfunction and impact of eplerenone. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(18):1674-82. doi:10.1016/j.jacc.2009.08.021.