

Чепурненко С. А.^{1,2}, Бурцева Н. В.¹, Шавкута Г. В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

² ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия

ДВОЙНАЯ БЛОКАДА РЕЦЕПТОРОВ АЛЬДОСТЕРОНА КАК СПОСОБ УСТРАНЕНИЯ НЕГАТИВНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ключевые слова: постинфарктный кардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность, нестероидные противовоспалительные препараты, торасемид, эплеренон.

Ссылка для цитирования: Чепурненко С. А., Бурцева Н. В., Шавкута Г. В. Двойная блокада рецепторов альдостерона как способ устранения негативного воздействия нестероидных противовоспалительных препаратов при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2018;58(9):96–100.

РЕЗЮМЕ

В статье рассматривается динамика показателей эхокардиоскопии в течение 1,5 года у пациента, перенесшего острый инфаркт миокарда. Через 2 мес после острого инфаркта миокарда фракция выброса (ФВ) была равна 42%. На фоне использования максимально возможных доз рамиприла, бисопролола и эплеренона, а также реваскуляризации методом стентирования через 8 мес ФВ увеличилась до 51%. Состояние больного резко ухудшилось после использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) – кетопрофена и мелоксикама – в связи с обострением хронического остеохондроза. Пациент отметил усиление одышки при ходьбе, снижение толерантности к физической нагрузке, наблюдалось уменьшение ФВ до 36%. Через 4 мес приема петлевого диуретика торасемида в дозе 5 мг в добавление к имеющейся терапии показатели кардиогемодинамики вернулись к значениям до назначения НПВП. Петлевой диуретик торасемид может быть рекомендован для устранения негативных последствий использования НПВП у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в дополнение к стандартной терапии.

Chepurnenko S. A.^{1,2}, Burtseva N. V.¹, Shavkuta G. V.¹

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

² Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

DOUBLE BLOCKADE OF ALDOSTERONE RECEPTORS AS A METHOD OF ELIMINATION NEGATIVE EFFECTS OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN CHRONIC HEART FAILURE

Keywords: ischemic dilated cardiomyopathy; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; torasemide; eplerenone; chronic heart failure.

For citation: Chepurnenko S. A., Burtseva N. V., Shavkuta G. V.

Double blockade of Aldosterone Receptors as a Method of Elimination Negative Effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Chronic Heart Failure. *Kardiologiya*. 2018;58(9):96–100.

SUMMARY

The article deals with the dynamics of echocardiography indices during 1.5 years in a patient who underwent an acute myocardial infarction (MI). Two months after the MI left ventricular (LV) end-diastolic size and LV volume were 61 mm and 190 ml, respectively; LV ejection fraction (EF) was 42%. At the background of maximal possible doses of ramipril, bisoprolol, and selective antagonist of aldosterone receptors eplerenone, and after revascularization, within eight months LV end-diastolic size decreased down to 57 mm, LV volume – to 158 ml, and LVEF increased up to 51%. There was no change of potassium and creatinine blood serum levels. The situation changed dramatically after addition to ongoing therapy because of exacerbation of chronic osteochondrosis of ketoprofen 100, meloxicam 15 and tolperisone (Mydocalm) 450 mg/day. The patient noted an increase in dyspnea during walking, a decrease in exercise tolerance. LVEF fell to 36%, LV size increased up to values registered in 2 months after MI. There were no signs of overt fluid retention (no gain of weight, lower limbs edema, lung congestion on X-ray, hepatomegaly at ultrasound examination). In 4 months after addition to therapy of a loop diuretic torasemide (5 mg) the cardio-hemodynamic parameters almost returned to values prior to administration of anti-inflammatory drugs. *Conclusion*. Loop diuretic (such as torasemide) can be recommended for elimination of negative consequences of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with chronic heart failure.

А оказано негативное влияние нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на сердечно-сосудистую систему у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [1]. Длительность их применения прямо пропорциональна риску развития сосудистых осложнений [2–4]. Прием НПВП сопровождается увеличением частоты госпитализаций, связанных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), на 19% [5]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности НПВП относятся к лекарственным препаратам, назначения которых больным с сердечной недостаточностью следует избегать или применять с осторожностью [6].

Рассмотрим клинический случай пациента Г., 58 лет, с ХСН, состояние которого резко ухудшилось после приема НПВП. Больной впервые обратился на консультацию кардиолога 12.09.16 с жалобами на боли за грудиной, жгучего характера, которые возникали при ходьбе до 100 м, купировались после прекращения нагрузки, приема нитратов; одышку при физической нагрузке; повышение артериального давления (АД) до 160/100 мм рт. ст.

Из анамнеза: 09.07.16 госпитализирован по месту жительства с острым инфарктом миокарда. При осмотре состояние удовлетворительное. АД 149/89 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 73 уд/мин. Признаков застойной сердечной недостаточности нет. На электрокардиограмме от 07.09.16: ритм синусовый 73 в минуту, признаки рубцовых изменений в области задней стенки, гипертрофии миокарда левого желудочка (таблица 1). Данные эхокардиографии (ЭхоКГ) от 12.09.16: дилатация левого желудочка (ЛЖ), снижение сократимости ЛЖ на фоне диффузного гипокинеза заднебазальной стенки ЛЖ, нарушение релаксации миокарда ЛЖ, недостаточность митрального клапана 2+. Диагноз: Ишемическая болезнь сердца (ИБС). Стенокардия напряжения, II–III функционального класса (ФК). Постинфарктный кардиосклероз (09.07.16). Гипертоническая болезнь III стадии. ХСН IIa. Пациенту

была предложена госпитализация для выполнения коронарографии, от чего он отказался.

По данным липидограммы, на фоне лечения розувастатином 20 мг/сут общий холестерин (ОХС) 3,01 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) 1,22 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) 1,79 ммоль/л, триглицериды (ТГ) 1,9 ммоль/л, аланинаминотрансфераза (АлАТ) 19 ед/л, аспартатаминотрансфераза (АсАТ) 15 ед/л, креатинфосфокиназа (КФК) 56 ед/л.

Пациенту назначено следующее лечение: ацетилсалициловая кислота (АСК) 100 мг, клопидогрел 75 мг, рамиприл 5–10 мг, бисопролол 5–10 мг, розувастатин 20 мг, эплеренон 25–50 мг/сут.

Состояние пациента ухудшилось в ноябре 2016 г. Участились приступы стенокардии, снизилась толерантность к физической нагрузке, увеличились интенсивность приступов стенокардии и их продолжительность. Госпитализирован в кардиохирургическое отделение с диагнозом нестабильной стенокардии; 24.11.16 выполнена коронарография. Выявлены стеноз передней межжелудочковой ветви в проксимальной трети 60%, стеноз огибающей артерии в проксимальной и средней трети 95%, стеноз правой коронарной артерии в проксимальной трети на грани окклюзии, стенозы в средней и средней и дистальной трети до 70%. Выполнены баллонная ангиопластика и стентирование правой коронарной артерии и огибающей ветви левой коронарной артерии. Данные лабораторных обследований: анализ крови общий: лейкоциты $6,9 \cdot 10^9$ /л, эритроциты $4,82 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин 142 г/л; тромбоциты $217 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 5 мм/ч. Биохимический анализ крови: мочевины 8,4 ммоль/л; билирубин общий 16,6 мкмоль/л; общий белок 74 г/л; креатинин 95,8 мкмоль/л; АсАТ 20 ед/л; АлАТ 29 ед/л; глюкоза 5,07 ммоль/л; ОХС 3,04 ммоль/л, ХС ЛПНП 1,85 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,19 ммоль/л, ТГ 1,78 ммоль/л, калий 4,03 ммоль/л; натрий 139,2 ммоль/л. Анализ мочи общий: без патологии. Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий: гемодинамически значимых

Таблица 1. Динамика показателей ЭхоКГ пациента Г., 58 лет

| Показатель | 12.09.16 | 14.11.16 | 27.02.17 | 24.05.17 | 16.10.17 | 21.02.18 |
|----------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Правый желудочек, мм | 26 | 27 | 24 | 24 | 27 | 26 |
| Легочная артерия, мм | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| Аорта, мм | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 |
| Левое предсердие, мм | 42 | 42 | 42 | 40 | 40 | 40 |
| КДР, мм | 61 | 60 | 57 | 57 | 61 | 58 |
| КДО, мл | 190 | 182 | 158 | 158 | 190 | 169 |
| МЖП, мм | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| ЗСЛЖ, мм | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| ФВЛЖ, % | 42 | 43 | 48 | 51 | 36–38 | 54 |

ЭхоКГ – эхокардиография; КДР – конечный диастолический размер; КДО – конечный диастолический объем; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ФВ – фракция выброса левого желудочка.

стенозов внечерепных артерий нет, линейные скоростные показатели кровотока в пределах нормы. В стационаре пациент продолжал получать назначенную терапию, к которой были добавлены низкомолекулярный гепарин энноксапарин и ингибитор протонного насоса рабепразол. На фоне фармакологической и рентгенэндоваскулярной терапии увеличилась толерантность к физическим нагрузкам, уменьшились приступы стенокардии, стабилизированы АД, ЧСС. При выписке пациенту назначена терапия в следующих суточных дозах: рамиприл 5 мг с подбором дозы до 10 мг, бисопролол 5–10 мг, эплеренон 50 мг под контролем уровня калия, розувастатин 20 мг, АСК 100 мг, клопидогрел 75 мг.

Пациент прибыл на очередной визит 27.02.17. Объективно: ЧСС 76 уд/мин, АД 142/86 мм рт. ст. Лабораторные показатели: калий 4,3 ммоль/л, натрий 140 ммоль/л. В остальном без особенностей. По данным эхокардиографии 27.02.17, в динамике наблюдается уменьшение правого желудочка на 11,1%, конечного диастолического размера (КДР) и конечного диастолического объема (КДО) ЛЖ на 5 и 13,2% соответственно, а также увеличение фракции выброса на 11,6%. По данным липидограммы: ОХС 2,8 ммоль/л, ХС ЛНП 1,5 ммоль/л, ХС ЛВП 1,3 ммоль/л, ТГ 1,8 ммоль/л. Анализ крови биохимический: мочевины 7,4 ммоль/л; креатинин 93,7 мкмоль/л; КФК 63 ед/л.; АсАТ 23 ед/л, АлАТ 30 ед/л; глюкоза 5,17 ммоль/л. Таким образом, в результате использования максимально возможных доз рамиприла, бисопролола и включения в терапию селективного антагониста альдостероновых рецепторов эплеренона в дозе 50 мг/сут, а также реваскуляризации миокарда, удалось уменьшить КДР и КДО ЛЖ по сравнению с таковыми на первом визите на 6,56 и 16,8% соответственно и увеличить ФВ на 21,4%.

В июне 2017 г. в связи с обострением хронического остеохондроза пациенту неврологом по месту жительства назначено в дополнение к стандартной терапии следующее лечение: кетопрофен 100 мг/сут внутримышечно в течение 2 дней, мелоксикам 15 мг/сут внутримышечно в течение 5 дней, далее таблетки мелоксикама 15 мг/сут в течение 10 дней. Кроме того, к терапии был добавлен пантопразол 20 мг/сут. После окончания курса лечения пациент продолжал самостоятельно эпизодически принимать мелоксикам. В общей сложности длительность приема составила 1 мес. Наряду с этим продолжал получать всю ранее назначенную терапию в указанных дозах. На контрольный осмотр прибыл 16.10.17 через 4 нед после отмены НПВП. Обратил внимание на усиление одышки и снижение толерантности к физическим нагрузкам. По данным ЭхоКГ от 16.10.17, ФВ в динамике снизилась на 29,4%, КДО увеличился на 17,3%. Таким образом, несмотря на прием всех препаратов, рекомендованных

для лечения ХСН, в максимальных дозах [6], зарегистрирована отрицательная динамика как по самочувствию пациента, так и по инструментальным данным. Возник вопрос о коррекции терапии с учетом вновь открывшихся обстоятельств.

Для предотвращения развития осложнений, индуцированных приемом НПВП, рекомендуется увеличивать дозу лекарственных средств, используемых для стандартной терапии ХСН [6]. Из препаратов, относящихся к основной группе и доказавших снижение смертности и заболеваемости именно при ХСН, наш пациент уже принимал рамиприл 10 мг, эплеренон 50 мг и бисопролол 5 мг (с учетом ЧСС 55–59 уд/мин). В целях предотвращения дальнейшей дилатации полостей сердца в терапию включен петлевой диуретик торасемид в дозе 5 мг/сут.

Согласно действующим в настоящее время Национальным рекомендациям по лечению ХСН [7], малые дозы торасемида 2,5–5 мг рекомендуется назначать уже при II ФК (по NYHA) без явлений застоя. Обращает внимание, что большинство петлевых диуретиков, кроме торасемида, не замедляют прогрессирование ХСН. Антиальдостероновые эффекты петлевого диуретика торасемида продемонстрированы в ряде исследований. Установлено улучшение диастолической функции миокарда за счет достоверного уменьшения фиброза миокарда. Кроме того, в отличие от других петлевых диуретиков торасемид способен блокировать ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и позволяет уменьшить негативные влияния использования диуретиков [7]. Именно поэтому предпочтение было отдано торасемиду, а не фуросемиду. Очередной визит состоялся 21.02.18. По данным ЭхоКГ выявлены уменьшение КДР до 58 мм, КДО до 169 мл и увеличение ФВ до 54%. Таким образом, благодаря включению в схему лечения петлевого диуретика торасемида удалось стабилизировать состояние пациента. Важно отметить необходимость своевременного включения торасемида в схему терапии для предотвращения развития фиброза миокарда, когда обратное развитие уже невозможно [8]. Из используемых в настоящее время для терапии ХСН трех петлевых диуретиков (фуросемид, торасемид и буметанид) только торасемид обладает антифибротическими свойствами. Впервые этот эффект обнаружен в 2004 г. В. López и соавт., которые продемонстрировали, что торасемид снижал концентрацию циркулирующего проколлагена 1-го типа (PICP), а также содержание коллагена в миокарде у пациентов с ХСН, причиной которой была артериальная гипертензия [9]. В более поздних исследованиях эти авторы установили, что торасемид уменьшал активность карбокситерминальной протеиназы проколлагена 1-го типа (PCP), которая отвечает за расщепление PICP у пациентов с ХСН [10, 11]. Кроме того,



Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

*Эспиро снижает смертность у пациентов
с сердечной недостаточностью
и перенесших инфаркт миокарда*



Снижает внезапную смертность на 1/3¹
Снижает количество госпитализаций²
Улучшает функцию миокарда³



1 - Pitt B et al. Eur. J Heart Fail/ 2006; 8: 295-301.

2 - Zannad et al., N Engl J Med. (10.1056/NEJM oa 1009492) November 14, 2010

3 - Udelson.JF. Et d., Circ. Heart Fail. 2010;3: 347-353

существуют доклинические данные, доказывающие влияние торасемида на ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, включая снижение секреции альдостерона, ингибирование рецепторов альдостерона и эффектов ангиотензина II [12].

Таким образом, своевременное использование двух препаратов, обладающих способностью уменьшать фиброз миокарда, – эплеренона и торасемида – позволило устранить негативные последствия приема НПВП у пациента с ХСН.

Information about the author:

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Department of General Practice

Chepurnenko Svetlana A. – MD.

E-mail: ch.svet2013@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Karateev A.E., Alekseeva L.I., Filatova E.G. et al. Anesthetics in therapeutic practice. M: IMAPRESSM 2013: 134 p. Russian (Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Филатова Е.Г. и др. Обезболивающие препараты в терапевтической практике. М: ИМАПРЕСС 2013: 134 с.)
2. Lanas A., Tornero J., Zamorano J.L. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study. *Ann Rheum Dis* 2010;69 (8):1453–1458. DOI:10.1136/ard.2009.123166
3. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 2011;8 (9):e1001098. DOI:10.1371/journal.p.med.1001098.
4. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:7086. DOI:10.1136.
5. Arfe A., Scotti L., Varas-Lorenzo C. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016;354: i4857. DOI:10.1136/bmj.i4857 (Published 28 September 2016)
6. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure/The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37 (27):2129–2120.
7. National Recommendations of the Society of Heart Failure Specialists, the Russian Cardiological Society, the Russian Scientific and Medical Society of Physicians for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (fourth revision). *Journal of Heart Failure* 2013;14 (7):65–70, 422–425. Russian (Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность* 2013;14 (7):65–70, 422–425.)
8. Fang L., Murphy A.J., Dart A.M. A clinical perspective of anti-fibrotic therapies for cardiovascular disease. *Frontiers in Pharmacology* 2017;8:186. DOI: 10.3389/fphar.2017.00186
9. López B., Querejeta R., González A. et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43 (11):2028–2035. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.12.052
10. López B., González A., Beaumont J. et al. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50 (9):859–867. DOI:10.1016/j.jacc.2007.04.080
11. López B., Querejeta R., González A. et al. Impact of treatment on myocardial lysyl oxidase expression and collagen cross-linking in patients with heart failure. *Hypertension* 2009;53:236–242. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.12527
12. Buggey J., Mentz R.J., Pitt B. et al. A reappraisal of loop diuretic choice in heart failure patients. *Am Heart J* 2015;169:323–333. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.12.009.

Поступила 14.04.18 (Received 14.04.18)