

УДК 616.12-008.331.1-225.2:616.12-008.1-07

О. М. Біловол¹, І. І. Князькова¹, В. О. Головачова¹, Н. В. Кузьміна², В. О. Барбашова¹,
Д. В. Молодан¹, М. В. Богун¹¹Харківський національний медичний університет, Харків, Україна²Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна/

Вплив еплеренону на сироватковий рівень стимулюючого чинника зростання, що експресується геном 2, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Резюме

Мета роботи – вивчити динаміку параметрів діастолічної функції, вмісту розчинного рецептора стимулюючого чинника зростання, що експресується геном 2 (sST2) і N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP) в крові у пацієнтів з АГ при додаванні до антигіпертензивної терапії еплеренону.

Матеріал і методи. Обстежено 64 пацієнти (середній вік 51,3±1,5 років) з АГ II стадії, 2 ступеня, які не приймали регулярну антигіпертензивну терапію.

Після реєстрації вихідних даних 34 пацієнтам (група 1) призначали базисну антигіпертензивну терапію з додаванням препарату еплеренон (Еплетор, Борщагівський завод, Україна) у дозі по 25–50 мг на добу протягом 3 місяців. У групу 2 увійшли 30 осіб, яким призначали базисну терапію АГ. До контрольної групи увійшли 20 практично здорових осіб.

Усім пацієнтам проведено клініко-лабораторне обстеження, у тому числі вимірювання артеріального тиску (АТ) офісного, при домашньому самоконтролі та добовому моніторингу, ехокардіографія з оцінкою трансмітрального доплерівського кровотоку, визначення рівнів sST2 та NT-proBNP у сироватці крові. Математичне комп'ютерне опрацювання результатів дослідження проведено за допомогою програмного пакета «Statistica 9.0» (Statsoft Inc, США).

Результати. Через 3 місяці лікування встановлено достовірно більше зниження САТ і ДАТ за даними «офісного» вимірювання, домашнього самоконтролю та ДМАТ. Відзначено більш виражену позитивну динаміку показників структурно-геометричного ремоделювання ЛШ у пацієнтів, які отримували антигіпертензивну терапію з додаванням еплеренону. Після курсового лікування у хворих групи 1 відмічено достовірне збільшення співвідношення E/A на 33,3 % (p<0,01) та значне зменшення показника E/e на 31,3 % (p<0,05). У той же час у хворих групи 2 показники E/A та E/e достовірно не змінювалися. Встановлено, що у групі 1 сироваткова концентрація sST2 суттєво знижувалася на 29,5 % (p<0,05) та була на 28,4 % (p<0,05) нижчою, порівняно з групою 2, у якій цей показник практично не змінювався. Відмічено зниження NT-proBNP у пацієнтів групи 1 на 28,6 % (p<0,01), що було на 25,3 % (p<0,01) менше, порівняно з даними групи 2, де відзначено лише тенденцію до зниження цього показника.

Висновки. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією 2 ступеня додавання еплеренону до антигіпертензивної терапії сприяє більш вираженому зниженню артеріального тиску, виміряного пацієнтами при самоконтролі, при добовому моніторингу, порівняно з антигіпертензивною терапією. Включення селективного антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів альдостерону еплеренону в комплексну терапію хворих на артеріальну гіпертензію 2 ступеня чинить виражений позитивний вплив на структурно-геометричні показники міокарда, параметри діастолічної функції лівого шлуночка, а також вміст sST2 і NT-proBNP у сироватці крові поряд із хорошою переносимістю.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, еплеренон, діастолічна дисфункція, ехокардіографія, розчинний рецепторостимулювальний чинник зростання, що експресується геном 2, N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пропептиду

The work is a fragment of the research project «Development of methods for early diagnosis and drug prevention of fibrosing processes in patients with comorbid pathology (hypertension and type 2 diabetes mellitus) based on the assessment of cardiodynamics and renal function», state registration No. 0120U102062.

Терапевтична ефективність антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів (АМКР) еплеренону обумовлена сприятливими електrolітними змінами, зменшенням інтерстиціального фіброзу, оксидативного стресу, поліпшенням ендотеліальної функції, зниженням агрегації тромбоцитів, активності металопротеїназ і симпатико-

адреналової системи [1]. Важливо зазначити, що альдостерон зв'язується не лише зі своїми специфічними рецепторами в міокарді, макрофагах, а й з фібробластами. В результаті цієї взаємодії посилюються синтез і накопичення колагену типу III, що сприяє підвищенню жорсткості міокарда, розвитку периваскулярного та інтерстиціального фіброзу, ремоделюванню міокарда і артеріального русла. Погіршення вазомоторного резерву коронарних судин, кровопостачання міокарда призводить до загибелі кардіоміоцитів, прискорюючи процес фіброзу, діастолічної і систолічної дисфункції [2].

Дані клінічних досліджень свідчать, що еплеренон як при монотерапії, так і в комбінації з іншими антигіпертензивними пре-

паратими, ефективно контролює рівні артеріального тиску (АТ) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) [3].

Установлено, що раннє призначення АМКР особливо важливе для пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН), що перенесли інфаркт міокарда, оскільки АМКР мають доведену здатність уповільнювати ремоделювання міокарда лівого шлуночка (ЛШ) [4]. В той же час становить інтерес вивчення ефективності терапії з додаванням еплеренону при ранніх і субклінічних змінах структурно-функціонального стану серця. Такий підхід є принципово важливим з практичної точки зору, оскільки відкриває нові можливості у пошуках шляхів персоналізованої терапії і уповільнення прогресування ураження органів-мішеней та серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з АГ.

Мета роботи – вивчити динаміку параметрів діастолічної функції, вмісту розчинного рецептора стимулюючого чинника зростання, що експресується геном 2 (sST2), і N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP) в крові у пацієнтів з АГ при додаванні до антигіпертензивної терапії еплеренону.

Матеріал і методи дослідження

У дослідження включено 64 пацієнтів (43 чоловіки та 21 жінка) віком 45–54 роки (середній вік $51,3 \pm 1,5$ року) з АГ II стадії, 2 ступеня, які не приймали регулярної антигіпертензивної терапії.

Стандартна методика обстеження хворого включала клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження згідно з рекомендаціями Європейського товариства з АГ/Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC) 2019 року. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

До дослідження не включали вагітних жінок; хворих із резистентною та симптоматичною АГ; з хронічною серцевою недостатністю (ХСН); хронічною нирковою недостатністю, порушеннями ритму та провідності, ревматичними вадами серця, онкозахворюваннями, захворюваннями щитоподібної залози, цукровим діабетом, а також хворих, у яких передбачалася висока вірогідність порушення протоколу дослідження.

Добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ) проводили за допомогою приладу «ABPM-02» (Meditech, Угорщина).

Оцінку структурно-функціональних параметрів серця виконували на апараті «GE Medical Systems» (Німеччина) з доплерівським датчиком, що дозволяє працювати в M- і B-режимах, а також має енергетичний доплерівський датчик, що дає можливість визначити в імпульсно-хвильовому режимі діастолічну функцію ЛШ. Для характеристики систолічної функції серця визначали фракцію викиду (ФВ) ЛШ за Simpson (норма $>50\%$). За даними ехокардіографії, систолічна функція ЛШ була збережена в усіх пацієнтів.

Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) та індекс ММЛШ (ІММЛШ) розраховували за рекомендаціями ASE (2016). Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2018 року як межові значення, при досягненні або перевищенні яких можна констатувати наявність ГЛШ, використовували 95 г/м^2 та 115 г/м^2 для жінок і чоловіків відповідно. Типи ремоделювання ЛШ (ексцентрична ГЛШ, концентрична ГЛШ, концентричний ремоделінг) визначали за рекомендаціями ASE (2016) [5].

Діастолічну функцію ЛШ оцінювали відповідно до загальноприйнятих рекомендацій [5, 6]. Для оцінки діастолічної функції ЛШ досліджували такі ехокардіографічні показники: індекс об'єму лівого передсердя (ІОЛП), пік раннього кровотоку в діастолу на мітральному клапані (Е), пік пізнього кровотоку в діастолу на мітральному клапані (А), їхнє відношення Е/А, швидкість руху кільця мітрального клапана в ранню діастолу (e') в септальній частині та латеральній частині, середнє відношення Е/ e' , пікова швидкість регургітації на трикуспідальному клапані (ТК), час уповільнення раннього діастолічного кровотоку (DT), час ізвольомічного розслаблення (IVRT).

За допомогою наборів для імуноферментного аналізу вимірювали в сироватці крові концентрацію маркера фіброзу і гемодинамічного переважання міокарда – розчинного рецепторостимулюючого чинника зростання, що експресується геном 2 (sST2, «Critical Diagnostics», США) та N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP, «Biomedica Slovakia», Словачія).

Після реєстрації вихідних даних 34 пацієнтам (група 1) додатково до базисної антигіпертензивної терапії (комбінація лізиноприлу з амлодіпіном в середньотерапевтичних дозах) призначали препарат еплеренон (Еплетор, Борщагівський завод, Україна) в дозі по 25–50 мг протягом 3 місяців. Групу 2 склали 30 осіб, яким призначали лише базисну терапію АГ. Пацієнти обох груп також отримували статини, антитромбоцитарну терапію. Зазначені групи пацієнтів були зіставні за віком, статтю. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (9 жінок і 11 чоловіків, середній вік $51,1 \pm 1,3$ років).

Усі пацієнти успішно завершили дослідження згідно з протоколом. Клінічне обстеження та вимірювання вмісту калію в сироватці крові проводили через 4 та 12 тижнів лікування. Побічні ефекти і небажані явища за цей період не зареєстровані.

Математичне комп'ютерне опрацювання результатів дослідження проведено за допомогою програмного пакета «Statistica 9,0» (Statsoft Inc, США). Обчислювали середнє значення (M), дисперсію, стандартне відхилення, медіану (m), достовірність і рівень значущості (p). Відмінності вважали достовірними при рівні статистичної значущості $p < 0,05$. Для оцінювання взаємозв'язків між показниками використали метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона (при нормальному розподілі) і Спірмена (при розподілі, який відрізняється від нормального).

Результати та їх обговорення

Через 3 місяці лікування у пацієнтів обох груп зареєстровано досягнення цільових рівнів АТ. При опитуванні визначена добра переносимість терапії; побічних ефектів, у тому числі кашлю, не виявлено. Пацієнти обох груп відзначили покращення якості життя, зменшення головного болю, нормалізацію АТ, збільшення толерантності до побутових фізичних навантажень.

У хворих 1 групи відмічено більш виражене зниження АТ, ніж у хворих 2 групи (табл. 1). Рівень «офісного» САТ знизився на 24,7 % у групі 1 та на 20,4 % у групі 2 (всі $p < 0,001$ порівняно з вихідними значеннями; при порівнянні між групами $p < 0,05$), а «офісного» ДАТ – на 23,5 % та 18,0 % відповідно ($p < 0,05$ у порівнянні з вихідними значеннями).

За даними домашнього самоконтролю АТ у групі 1 виявлено більш виражене зниження АТ, порівняно з групою 2, за показниками середнього систолічного та середнього діастолічного АТ (рис. 1).

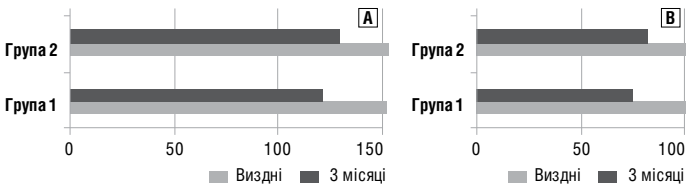


Рис. 1. Динаміка САТ (А) і ДАТ (В) після проведеного лікування в обстежених групах хворих за даними домашнього самоконтролю

За даними ДМАТ у групі 1 було відзначено більш виражене зниження середньодобового САТ ($121,1 \pm 3,1$ мм рт. ст. проти вихідного $150,9 \pm 3,6$ мм рт. ст., $p < 0,001$) та ДАТ, ($75,5 \pm 2,1$ мм рт. ст. проти вихідного $101,3 \pm 3,5$ мм рт. ст., $p < 0,001$), порівняно з групою 1 ($129,9 \pm 3,1$ мм рт. ст. проти вихідного $151,3 \pm 3,9$ мм рт. ст., $p < 0,001$) і $81,7 \pm 2,1$ мм рт. ст. проти вихідного $101,5 \pm 3,8$ мм рт. ст., $p < 0,001$) зі статистичною значущою різницею між двома групами хворих ($p < 0,05$). За рештою показників ДМАТ статистично значущої різниці не простежувалося.

Після проведеного лікування аналіз структурно-функціональних параметрів серця дозволив встановити статистично значуще зниження ІММЛШ на 8,1 % серед хворих групи 1 vs 4,4 % серед хворих групи 2 ($p < 0,05$). Відсоток осіб із ГЛШ зменшився на 14,7 % у групі 1 ($p < 0,05$) vs 3,3 % у групі 2 ($p > 0,05$) – $p_{1-2} < 0,05$ за рахунок збільшення кількості осіб з концентричним ремоделюванням ЛШ в обох групах. Цьому відповідало зменшення КДР відповідно на 6,3 % у групі 1 ($p < 0,01$) vs 3,3 % у групі 2 ($p > 0,05$), зменшення КСР на 9,3 % ($p < 0,01$) vs 6,6 % ($p > 0,05$), збільшення ФВ ЛШ на 2,6 % ($p < 0,05$) vs 0,8 % ($p > 0,05$) відповідно. Таким чином, відзначено більш виражену позитивну динаміку показників структурно-геометричного ремоделювання ЛШ у пацієнтів групи 1 (табл. 1).

Установлено, що прогресування АГ супроводжується розвитком уражень органів-мішеней, найбільш прогностично значущим серед яких є гіпертрофія ЛШ, що призводить до підвищення його жорсткості, розвитку міокардіальної дисфункції [7]. Зазначено, що діастолічна дисфункція (ДД) має самостійне прогностичне значення при серцево-судинних захворюваннях, незважаючи на відсутність дилатації ЛШ та наявності нормальної фракції викиду (ФВ) ЛШ [8]. Клінічні дані свідчать про те, що вираженість ДД, а не ФВ ЛШ, корелює з тяжкістю ХСН та асоціюється з найгіршим виживанням пацієнтів протягом 2 років [9]. Натомість ДД часто залишається нерозпізнаною.

Оскільки у пацієнтів з АГ ДД ЛШ – один з найраніших і найпоширеніших проявів дисфункції міокарда (особливо на стадії гіпертрофії міокарда), нормалізація АТ належить до найпростіших і найефективніших способів поліпшення діастолічного наповнення ЛШ [7]. АГ визначає не тільки тип ремоделювання серця при тривалому її перебігу через переважанню опором ЛШ та збільшення його переднавантаження за рахунок нейрогуморальних змін, але також сприяє системному низькоінтенсивному запаленню [9]. Тому нормалізація АТ може привести до зменшення вираженості доклінічної ДД ЛШ. Застосування блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) – інгібіторів АПФ та блока-

торів мінералокортикоїдних рецепторів – у пацієнтів з АГ є незалежним предиктором поліпшення прогнозу [7]. Дані щодо впливу медикаментозної терапії на структурні та функціональні діастолічні параметри ЛШ у пацієнтів із субклінічною ДД ЛШ з АГ обмежені.

Заслужує на увагу динамічний аналіз найбільш чутливих параметрів діастолічної функції ЛШ у процесі антигіпертензивної терапії з додаванням еплеренону, що свідчить про поліпшення релаксації ЛШ та його податливість (табл. 1).

Привертає увагу позитивний вплив еплеренону на діастолічну функцію ЛШ. Після курсового лікування у хворих групи 1 відмічено достовірне збільшення співвідношення Е/А на 33,3 % ($p < 0,01$) та значне зменшення показника Е/е на 31,3 % ($p < 0,05$). Водночас у хворих групи 2 показники Е/А та Е/е достовірно не змінювалися.

Слід зазначити, що рівень калію в сироватці крові залишався в межах нормальних значень ($4,4 \pm 0,4$ та $4,3 \pm 0,5$ ммоль/л у групах 1 та 2 відповідно), що узгоджується з раніше проведеними дослідженнями.

Результати проведеного дослідження показали значну позитивну динаміку як структурних (зменшення ІММЛШ), так і функціональних показників (у вигляді зростання ФВ ЛШ та нормалізації Е/А та Е/е) при застосуванні еплеренону в тривалій комплексній фармакотерапії хворих з АГ та збереженою ФВ ЛШ.

Таблиця 1. Показники центральної гемодинаміки і морфофункціонального стану серця в досліджуваних групах

Показник		Контроль (n=20)	Група 1 (n=34)	Група 2 (n=30)
ЧСС, уд. за хв	Вихідні	71,1±2,1	72,6±3,7	71,2±3,6
	Через 3 місяці		74,5±3,4	74,2±3,1
САТ ¹ , мм рт. ст.	Вихідні	117,1±3,8	159,2±3,6	159,7±3,7
	Через 3 місяці		119,8±3,4***	127,1±3,5***
ДАТ ¹ , мм рт. ст.	Вихідні	72,7±4,2	101,8±3,8	102,1±3,7
	Через 3 місяці		77,9±3,2***	83,7±3,3***
КСР ЛШ, см	Вихідні	3,14±0,05	3,56±0,07	3,55±0,07
	Через 3 місяці		3,23±0,06**	3,38±0,06
КДР ЛШ, см	Вихідні	4,76±0,12	4,91±0,09	4,92±0,09
	Через 3 місяці		4,60±0,08**	4,76±0,07
ФВ ЛШ, %	Вихідні	67,5±0,31	65,4±0,35	65,6±0,35
	Через 3 місяці		67,1±0,33*	66,1±0,31
ІММЛШ, г/м ²	Вихідні	96,5±3,5	135,0±3,8	136±3,7
	Через 3 місяці		124,0±1,7	130±2,3
ЮЛП, мл/м ²	Вихідні	28,8±0,18	32,6±0,15*	32,5±0,18*
	Через 3 місяці			
LAVi, мл/хв ²	Вихідні	22,5 ±3,1	36,8±4,3	35,38±4,5
	Через 3 місяці			
Е/А, см/с	Вихідні	1,28±0,02	0,90±0,06	0,90±0,07
	Через 3 місяці		1,2±0,05**	1,0±0,06
Е/е	Вихідні	6,50±0,82	9,81±0,81	9,80±0,73
	Через 3 місяці		6,75±0,72*	9,75±0,71

Примітка. * – достовірність у порівнянні з вихідними даними; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; – 1 – САТ та ДАТ, виміряні на прийомі.

Відомо, що BNP і NT-proBNP надходять у кров безпосередньо з міокарда шлуночків у результаті діастолічної напруги стінок серця при перевантаженні його об'ємом або тиском [7]. Концентрація BNP та NT-proBNP у крові, як правило, відображає вираженість гемодинамічного стресу міокарда шлуночків та корелює з напругою міокарда лівого шлуночка в кінці діастолі.

Як показали фундаментальні дослідження [10], ST2 належить до родини рецепторів інтерлейкіну-1 та існує у двох формах: пов'язаний з мембранами клітин-мішеней та розчинний у плазмі крові. Остання форма визначається як sST2 (soluble ST2).

Установлено, що ST2 здатний зв'язуватися з медіатором запалення інтерлейкіном-33 (IL-33) (ліганд ST2 рецептора), утворюючи на мембрані кардіоміоцитів комплекс IL-33/ST2, що має здатність захищати серцеві клітини в умовах гіпоксії, протистояти факторам їх гіпертрофії під дією ан-II, зменшувати вираженість фіброзу кардіоміоцитів та знижувати вироблення натрійуретичних пептидів [11].

Наслідками ефективно працюючої системи IL-33/ST2 є значне зменшення вираженості дисфункції та дилатації міокарда, а також гальмування або нівелювання процесів несприятливого ремоделювання шлуночків у відповідь на різні ушкоджувальні фактори [12, 14].

Комбіноване використання sST2 та BNP/NT-proBNP, за даними низки досліджень, здатне покращувати стратифікацію ризику та клінічне ведення пацієнтів, сприяючи визначенню оптимальної профілактичної стратегії лікування [10–12].

Після курсового лікування зазначено, що у групі 1 сироваткова концентрація sST2 суттєво знижувалася на 29,5 % ($p < 0,05$) та була нижчою на 28,4 % ($p < 0,05$), порівняно з групою 2, у якій цей показник практично не змінювався ($34,2 \pm 2,8$ нг/мл у вихідних умовах та $33,1 \pm 2,1$ нг/мл після лікування) (рис. 2, 3).

При цьому відбувалося зниження NT-proBNP у пацієнтів групи 1 на 28,6 % ($p < 0,01$), що було менше на 25,3 % ($p < 0,01$), порівняно з даними групи 2, де відзначено лише тенденцію до зниження цього показника на 10,6 % ($p > 0,05$) (рис. 2).

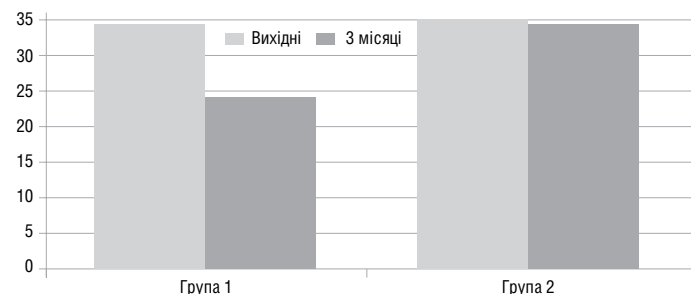


Рис. 2. Динаміка вмісту sST2 у сироватці крові (нг/мл) в процесі лікування пацієнтів обох груп з АГ

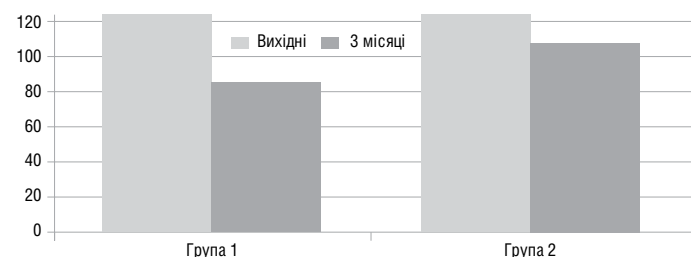


Рис. 3. Динаміка вмісту NT-proBNP у сироватці крові (пг/л) в процесі лікування пацієнтів обох груп з АГ

Оскільки sST2 є маркером міокардального стресу, фіброзу та ремоделювання серця, він може бути розглянутий як потенційний патофізіологічний медіатор фіброзу міокарда, у тому числі й гострих коронарних синдромів. Отримані дані свідчать про можливість додавання еплеренону до комбінації інгібітора АПФ та антагоніста кальцію, за рахунок активного впливу на РААС знижувати формування фіброзу міокарда та зменшувати жорсткість міокарда.

Згідно з сучасними клінічними рекомендаціями, застосування біомаркера NT-proBNP є зручним неінвазивним методом діагностики наявності ХСН, а також оцінки тяжкості та ефективності лікування цих хворих [13]. У нашому дослідженні визначення рівня sST2 у поєднанні з NT-proBNP дає додаткову інформацію щодо виявлення субклінічних форм ХСН, яка може бути використана для оцінки ефективності терапії.

Висновки

1. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією 2 ступеня додавання еплеренону до антигіпертензивної терапії сприяє більш вираженому зниженню артеріального тиску, виміряного пацієнтами при самоконтролі, при добовому моніторингу, порівняно з антигіпертензивною терапією.

2. Включення селективного антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів альдостерону в комплексну терапію хворих на артеріальну гіпертензію 2 ступеня чинить виражений позитивний вплив на структурно-геометричні показники міокарда, параметри діастолічної функції лівого шлуночка, а також вміст sST2 і NT-proBNP у сироватці крові поряд із хорошою переносимістю.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

- Mineralocorticoid receptor antagonists, heart failure and predictive biomarkers / N. Karthigan, S. Lockwood, A. White [et al.] // Journal of Endocrinology. – 2022. – No. 253. – R65–R76.
- Berbenetz N. M. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure: systematic review and meta-analysis / N. M. Berbenetz, M. Mrkobrada // BMC Cardiovascular Disorders. – 2016. – No. 16. – P. 246. doi.org/10.1186/s12872-016-0425-x
- The Role of the Mineralocorticoid Receptor in Inflammation: Focus on Kidney and Vasculature / Z. Belden, J. A. Deiliis, M. Dobre, S. Rajagopalan // Am. J. Nephrol. – 2017. – No. 46. – P. 298–314 DOI: 10.1159/000480652
- Universal definition and classification of heart failure: a report of the heart failure society of America, heart failure association of the European society of cardiology, Japanese heart failure society and writing committee of the universal definition of heart failure: endorsed by Canadian heart failure society, heart failure association of india, the cardiac society of Australia and New Zealand, and the Chinese heart failure association / B. Bozkurt, A. J. S. Coats, H. Tsutsui [et al.] // Eur. J. Heart. Fail. – 2021. – No. 23. – P. 352–80. DOI: 10.1002/ehfj.21115
- Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / Sherif F. Nagueh, Otto A. Smiseth, Christopher P. Appleton [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2016. – Vol. 29, No. 4. – P. 277–314.
- Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / Roberto M. Lang, Luigi P. Badano, Victor Mor-Avi [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2015. – Vol. 28, No. 1. – P. 1–39. e14.
- Braunvald E. Heart failure / E. Braunvald // JASS. Heart failure. – 2013. – No. 1 (1). – P. 1–20.
- Calibrated integrated backscatter and myocardial fibrosis in patients undergoing cardiac surgery / D. L. Prior, J. B. Somaratne, A. J. Jenkins [et al.] // Open Heart. – 2015. – No. 2 (1). – P. e000278. DOI: 10.1136/openhr-2015-000278

9. Diastolic stress echocardiography and biomarkers in patients with preserved left ventricular ejection fraction and heart failure symptoms *Kardiologia / A. Kubicius, M. Batys, Q. Ciamp [et al.] // Polska [Polish heart journal]. – 2022. – Vol. 80, No. 5. – P. 89025*
10. ST2 in heart failure with preserved and reduced ejection fraction / E. Najjar, U. L. Faxén, C. Hage [et al.] // *Scand. Cardiovasc. J.* – 2019. – No. 53. – P. 21–27. DOI: 10.1080/14017431.2019.1583363
11. Dieplinger B. Soluble ST2 in heart failure / B. Dieplinger, T. Mueller // *Clin. Chim. Acta.* – 2015. – No. 443. – P. 57–70. DOI: 10.1016/j.cca.2014.09.021
12. Correlation of serum ST2 levels with severity of diastolic dysfunction on

- echocardiography and findings on cardiac MRI in patients with heart failure with preserved ejection fraction / V. Agrawal, S. Hardas, H. Gujar, D. Phalgune // *Indian Heart J.* – 2022. – No. 74 (3). – P. 229–234. DOI: 10.1016/j.ihj.2022.03.001
13. Imaging, Biomarker, and Clinical Predictors of Cardiac Remodeling in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / A. Aimo, H. K. Gaggini, A. Barison [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2019. – No. 7 (9). – P. 782–794. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.06.004
14. The TAIPI Study Group; IL-6 trans-signalling contributes to aldosterone-induced cardiac fibrosis / C. Chou, C., Hung C. Liao [et al.] // *Cardiovascular Research.* – 2018. – No. 114 (5). – P. 690–702. DOI: 10.1093/cvr/cvy013

Резюме

Влияние эплеренона на сывороточный уровень стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, у пациентов с артериальной гипертензией

А. Н. Биловол¹, И. И. Князькова¹, В. О. Головачева¹, Н. В. Кузьмина², В. А. Барбашова¹, Д. В. Молодан¹, М. В. Богун¹

¹Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

²Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Винница, Украина

Цель работы – изучить динамику параметров диастолической функции, содержания растворимого рецептора стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (sST2) и N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в крови у пациентов с АГ при добавлении к антигипертензивной терапии эплеренона.

Материал и методы. Обследовано 64 пациента (средний возраст $51,3 \pm 1,5$ года) с АГ II стадии, 2 степени, не принимавших регулярную антигипертензивную терапию.

После регистрации исходных данных 34 пациентам (группа 1) назначали базисную антигипертензивную терапию с добавлением препарата эплеренон (Эплетор, Боршчаговский завод, Украина) в дозе по 25–50 мг в сутки в течение 3 месяцев. В группу 2 вошли 30 человек, которым назначали базисную терапию АГ. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц.

Всем обследованным проведено клинико-лабораторное обследование, в том числе измерение артериального давления (АД) офисного, при домашнем самоконтроле и суточном мониторинге, эхокардиография с оценкой трансмитрального доплеровского кровотока, определение уровней sST2 и NT-proBNP в сыворотке крови. Математическая компьютерная обработка результатов исследования проведена с помощью программного пакета Statistica 9.0 (Statsoft Inc, США).

Результаты. Через 3 месяца лечения установлено достоверно большее снижение САД и ДАД по данным «офисного» измерения, домашнего самоконтроля и ДМАТ. Отмечена более выраженная положительная динамика показателей структурно-геометрического ремоделирования ЛЖ у пациентов, получавших антигипертензивную терапию с добавлением эплеренона. После курсового лечения у больных группы 1 отмечено достоверное увеличение соотношения E/A на 33,3% ($p < 0,01$) и значительное уменьшение показателя E/e на 31,3% ($p < 0,05$). В то же время у больных группы 2 соотношение E/A и E/e достоверно не изменялось. Установлено, что в группе 1 сывороточная концентрация sST2 существенно снижалась на 29,5% ($p < 0,05$) и была на 28,4% ($p < 0,05$) ниже по сравнению с группой 2, в которой этот показатель практически не менялся. Отмечено снижение NT-proBNP у пациентов группы 1 на 28,6% ($p < 0,01$), что было на 25,3% ($p < 0,01$) меньше по сравнению с данными группы 2, где отмечена лишь тенденция к снижению этого показателя.

Выводы. У пациентов с артериальной гипертензией 2 степени добавление эплеренона к антигипертензивной терапии способствует более выраженному снижению артериального давления, измеренного пациентами при самоконтроле, при суточном мониторинге, по сравнению с антигипертензивной терапией. Включение селективного антагониста минералокортикоидных рецепторов альдостерона эплеренона в комплексную терапию больных артериальной гипертензией 2 степени оказывает выраженное положительное влияние на структурно-геометрические показатели миокарда, параметры диастолической функции левого желудочка, а также содержание в сыворотке крови sST2 и NT-proBNP наряду с хорошей переносимостью.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, эплеренон, диастолическая дисфункция, эхокардиография, экспрессируемый геном 2 растворимый рецепторстимулирующий фактор роста, N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида

Summary

Effect of eplerenone on serum levels of gene 2 expressed growth promoting factor in patients with arterial hypertension

O. M. Bilovol¹, I. I. Knyazkova¹, V. O. Holovachova¹, N. V. Kuzminova², V. O. Barbashova¹, D. V. Molodan¹, M. V. Bohun¹

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Vinnitsia National Medical University named after M. I. Pirogov, Vinnitsia, Ukraine

The aim of the work is to study the dynamics of diastolic function parameters, the content of the soluble growth factor receptor expressed by gene 2 (sST2) and the N-terminal fragment of brain natriuretic propeptide (NT-proBNP) in the blood of patients with hypertension when eplerenone is added to antihypertensive therapy.

Material and methods. 64 patients (average age 51.3 ± 1.5 years) with stage II hypertension, grade 2, who did not take regular antihypertensive therapy, were examined.

After registration of the initial data, 34 patients (group 1) were prescribed basic antihypertensive therapy for hypertension with the addition of the drug eplerenone (Epletor, Borshchagivskyi Zavod, Ukraine) at a dose of 25–50 mg per day for 3 months. Group 2 included 30 people who were prescribed basic hypertension therapy. The control group included 20 practically healthy people.

All subjects underwent a clinical and laboratory examination, including measurement of blood pressure (BP) in the office, during home self-monitoring and daily monitoring, echocardiography with assessment of transmitral Doppler blood flow, determination of sST2 and NT-proBNP levels in blood serum. Mathematical computer processing of the research results was carried out using the software package «Statistica 9.0» (Statsoft Inc, USA).

The results. After 3 months of treatment, a significantly greater decrease in SBP and DBP was established according to the data of «office» measurement, home self-monitoring and DMAT. A more pronounced positive dynamics of indicators of structural and geometric remodeling of the LV was noted in patients who received antihypertensive therapy with the addition of eplerenone. After a course of treatment, a significant increase in the E/A ratio by 33.3% ($p < 0.01$) and a significant decrease in the E/e indicator by 31.3% ($p < 0.05$) were noted in patients of group 1. At the same time, in patients of group 2, the change of E/A and E/e did not change reliably. It was found that in group 1, the serum concentration of sST2 significantly decreased by 29.5% ($p < 0.05$) and was 28.4% ($p < 0.05$) lower, compared to group 2, in which this indicator was practically not changing. A decrease in NT-proBNP was noted in patients of group 1 by 28.6% ($p < 0.01$), which was 25.3% ($p < 0.01$) less, compared to the data of group 2, where only a downward trend was noted of this indicator.

Conclusions. In patients with arterial hypertension of the 2nd degree, the addition of eplerenone to antihypertensive therapy contributes to a more pronounced decrease in blood pressure, measured by patients during self-control, during daily monitoring, compared to antihypertensive therapy. The inclusion of the selective mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone in the complex therapy of patients with arterial hypertension of the 2nd degree has a pronounced positive effect on the structural and geometric indicators of the myocardium, the parameters of the diastolic function of the left ventricle, as well as the content of sST2 and NT-proBNP in the blood serum, along with good tolerability.

Key words: hypertension, eplerenone, diastolic dysfunction, echocardiography, soluble receptor-stimulating growth factor expressed by gene 2, N-terminal fragment of brain natriuretic propeptide