

Эплеренон: улучшение прогноза у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии

Ю.А. Карпов

Лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) уже много лет имеет два основных направления – контроль симптомов заболевания, а также улучшение прогноза пациентов и увеличение продолжительности их жизни. Концентрация альдостерона в плазме у пациентов с ХСН значительно повышена, главным образом в связи с гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В последнее время появляется всё больше данных, свидетельствующих о том, что применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) благоприятно влияет на прогноз пациентов с ХСН. Раннее назначение АМКР является особенно важным у пациентов с ХСН после острого инфаркта миокарда, так как эти препараты способны замедлять ремоделирование миокарда левого желудочка. Применение эплеренона более предпочтительно, чем спиронолактона, поскольку побочные эффекты на фоне его приема менее выражены.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ремоделирование миокарда, альдостерон, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, антагонисты рецепторов альдостерона, эплеренон, перенесенный инфаркт миокарда.

Лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) уже много лет имеет два основных направления – контроль симптомов заболевания, а также улучшение прогноза пациентов и увеличение продолжительности их жизни. В процессе разработки нейрогуморальной гипотезы (согласно которой развитие и прогрессирование ХСН являются результатом нейрогуморальной дисрегуляции, возникающей на фоне гемодинамических изменений) сформировался радикально новый подход к выбору препаратов для лечения недостаточности кровообращения. В настоящее время предпочтение отдается средствам, воздействующим на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II), антагонисты рецепторов альдостерона) и симпатoadреналовую систему (β -адреноблокаторы) (рисунок). В последнее время появляется всё больше данных, свидетельствующих об эффективности применения спиронолактона и эплеренона (основных представителей антагонистов рецепторов альдостерона) у пациентов с ХСН.

Место альдостерона в патогенезе ХСН

Альдостерон – гормон, секретируемый в клубочковой зоне надпочечников, – был впервые изолирован S.A. Simpson et al. более 50 лет назад [1]. Позднее было выявлено, что это вещество стимулирует реабсорбцию нат-

рия и экскрецию калия в почечных канальцах, в результате чего оно было классифицировано как минералокортикоидный гормон.

Высвобождение альдостерона стимулируется снижением почечной перфузии через выработку ангиотензина II, гиперкалиемию и повышение активности адренокортикотропного гормона [3]. Альдостерон оказывает воздействие путем присоединения к минералокортикоидным рецепторам в клетках эпителия почечных канальцев.

Первоначально у пациентов с формирующейся ХСН активация РААС и симпатoadреналовой системы служит своего рода защитным механизмом, действие которого направлено на компенсацию развивающихся гемодинамических нарушений (снижение сердечного выброса, уменьшение объема циркулирующей крови). Однако при хроническом течении заболевания происходит гиперактивация этих патофизиологических процессов, в результате чего они приобретают патологический характер. Концентрация альдостерона в плазме у пациентов с ХСН значительно повышена, главным образом в связи с гиперактивацией РААС. Было установлено, что альдостерон играет основную роль в развитии ряда отрицательных клинических проявлений, таких как задержка натрия и жидкости, эндотелиальная дисфункция, гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) и фибротические изменения миокарда [3, 4]. При этом выявлено, что повышение уровня альдостерона и ангиотензина II сопряжено с более высокой смертностью [5].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и БРА II уже много лет успешно применяются для лечения ХСН, и долгое время считалось, что их действие обеспе-

Юрий Александрович Карпов – профессор, первый заместитель генерального директора, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «РКНПК» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва.

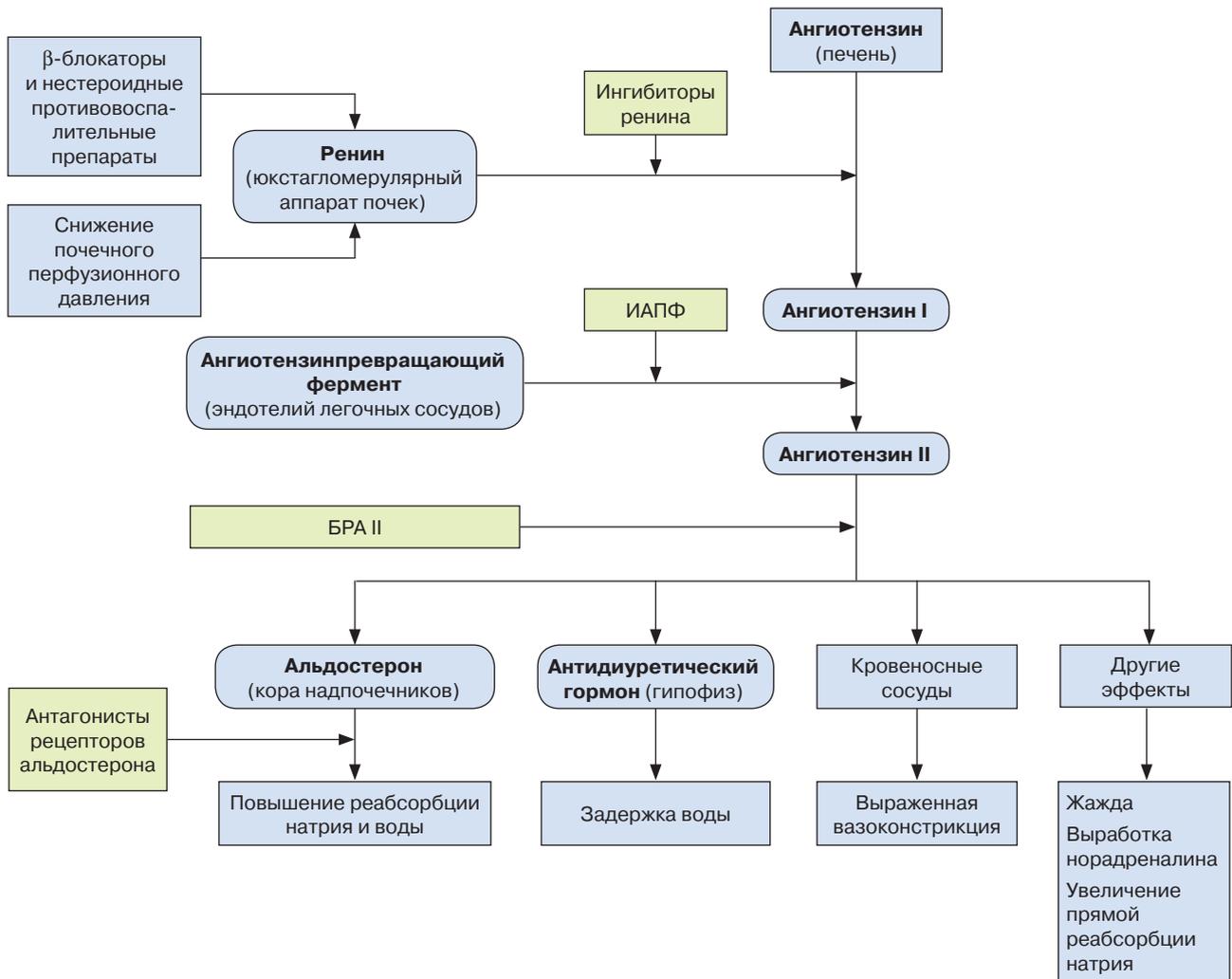


Схема РААС и точки приложения основных лекарственных препаратов [2].

чивает достаточное подавление активности альдостерона. Однако было показано, что у 38% пациентов, длительно принимающих ИАПФ, отмечается повышение уровня альдостерона [6]. В одном из исследований у пациентов, получавших одновременно ИАПФ и БРА II, наблюдался достоверно более низкий уровень альдостерона на 17-й, но не на 43-й неделе лечения [7]. Этот феномен получил название “эффект ускользания альдостерона”.

В основе этого эффекта лежат несколько патофизиологических механизмов. Ангиотензин II – активный стимулятор высвобождения альдостерона – реактивируется в ходе длительной терапии ИАПФ. Интересно, что “эффект ускользания” развивается у пациентов независимо от дозы ИАПФ [8]. Существуют данные, что некоторое количество альдостерона синтезируется клетками эндотелия и гладкомышечными клетками сердца и кровеносных сосудов, при этом ИАПФ и БРА II воздействуют только на альдостерон, вырабатываемый в надпочечниках [9].

Вне зависимости от механизма, приводящего к его развитию, “эффект ускользания альдостерона” может ослаб-

лять эффективность ИАПФ и БРА II, что влечет за собой ухудшение прогноза пациентов с ХСН. Это служит дополнительной причиной для назначения антагонистов рецепторов альдостерона этой категории пациентов.

Эффекты альдостерона проявляются за счет изменения экспрессии генов в клетке при воздействии на минералокортикоидные рецепторы. Указанные рецепторы обнаруживаются не только в эпителиальных клетках почек и надпочечников, но и в неэпителиальных тканях, например, в кардиомиоцитах, клетках сосудистой стенки и гиппокампе [10]. Неэпителиальные эффекты были впервые обнаружены 20 лет назад С. G. Brilla et al., которые установили, что хроническое повышение уровня альдостерона у крыс приводит к пролиферации фибробластов и накоплению коллагена в сердечной мышце и стенках сосудов и к ремоделированию ЛЖ [11].

Гипертензивный эффект альдостерона может быть также опосредован воздействием на минералокортикоидные рецепторы в головном мозге. E. P. Gomez-Sanchez et al. выявили, что введение альдостерона в желудочки мозга вы-

зывает значительную артериальную гипертензию (АГ) [12]. Селективный антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМКР) защищал от развития этого эффекта при введении в желудочки мозга, но не при системном приеме.

В 1959 г. J.A. Cella и С.М. Kagawa синтезировали спиронолактон – неселективный антагонист рецепторов альдостерона – путем сочетания элементов прогестерона, обладающего антиминералокортикоидным действием, и дигитоксина, оказывающего инотропное влияние на сердечную мышцу [13]. И хотя спиронолактон высокоэффективен в лечении АГ и ХСН, его применение ограничено прогестинными и антиандрогенными побочными эффектами. Это привело к тому, что в 1987 г. M. de Gasparo et al. разработали новую молекулу – селективный антагонист рецепторов альдостерона, впоследствии получивший название “эплеренон” [14]. И хотя эплеренон обладает несколько меньшей активностью в отношении блокады минералокортикоидных рецепторов, в рандомизированных клинических исследованиях было продемонстрировано, что новый препарат не уступает по эффективности старому, при этом антиандрогенные эффекты эплеренона выражены значительно слабее [13].

Несмотря на то что описанные выше вещества блокируют активность альдостерона, основной точкой приложения их действия являются минералокортикоидные рецепторы, поэтому в последнее время для обозначения этой группы препаратов рекомендуется использовать термин “АМКР”.

Клинические исследования АМКР

Первым большим клиническим исследованием АМКР было рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study), в котором оценивались эффективность и безопасность спиронолактона у 1663 больных с тяжелой ХСН (III и IV класс по NYHA) и фракцией выброса ЛЖ $\leq 35\%$. Большая часть больных принимали ИАПФ, петлевые диуретики и дигоксин, только 10% в обеих группах получали терапию β -блокаторами [15]. Пациенты с почечной недостаточностью и гиперкалиемией (уровень калия >5 ммоль/л) не включались в исследование.

Исследование было прекращено досрочно, так как при промежуточном анализе через 24 мес наблюдения было выявлено, что смертность в группе спиронолактона достоверно ниже, чем в группе плацебо: общая смертность – на 30% (относительный риск (ОР) 0,7; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,60–0,82; $p < 0,001$), а сердечно-сосудистая смертность – на 31% (ОР 0,69; 95% ДИ 0,58–0,82; $p < 0,001$). В группе антагонистов рецепторов альдостерона риск внезапной сердечной смерти и смерти от прогрессирования ХСН, а также частота госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам были значительно более низкими.

К сожалению, нередко отмечались побочные эффекты спиронолактона: гинекомастия и боль в грудных железах наблюдались приблизительно у 10% пациентов в группе

спиронолактона, к отмене исследуемого препарата неблагоприятные реакции привели у 2% больных.

Результаты RALES, а также новые данные, свидетельствующие о том, что АМКР способны предотвращать ремоделирование ЛЖ и воздействуют на ряд патофизиологических механизмов, играющих важную роль в прогнозе пациентов после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), легли в основу следующего важного исследования – EPHEUS (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study), которое было направлено на изучение эффективности эплеренона у пациентов с ХСН, развившейся после ИМ [16–18]. Это многоцентровое двойное слепое исследование включало 6632 пациентов, которые поровну были рандомизированы в группы эплеренона и плацебо. Основными критериями включения служили перенесенный ИМ в анамнезе, фракция выброса ЛЖ $\leq 40\%$, а также появление симптомов ХСН в течение 3–14 дней после острого ИМ (ОИМ) или наличие сахарного диабета в анамнезе. Критериями исключения являлись применение калийсберегающих диуретиков, концентрация креатинина в плазме крови $>2,5$ мг/дл (220 мкмоль/л) и гиперкалиемия (уровень калия >5 ммоль/л). Все пациенты получали адекватную терапию, а также при наличии показаний им проводилась коронарная реваскуляризация.

Исследование было прекращено после регистрации 1012 смертельных исходов. За средний период наблюдения 16 мес в группе эплеренона смертность от всех причин была ниже на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ 0,75–0,96; $p = 0,008$), а сердечно-сосудистая смертность – на 13% (ОР 0,83; 95% ДИ 0,72–0,94; $p = 0,005$), чем в группе плацебо. Кроме того, в структуре сердечно-сосудистой смертности особенно низкой была частота внезапной сердечной смерти. Частота госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам была также ниже в группе антагонистов рецепторов альдостерона.

Тяжелая гиперкалиемия достоверно чаще наблюдалась в группе эплеренона, чем в группе плацебо (5,5 против 3,9%, $p = 0,002$), при этом частота гинекомастии в обеих группах не различалась. Риск гиперкалиемии был выше у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин.

Дальнейший анализ позволил установить, что уже на 30-й день после рандомизации в группе эплеренона смертность от всех причин была ниже на 31% (95% ДИ 0,54–0,89; $p = 0,004$), а сердечно-сосудистая смертность – на 32% (95% ДИ 0,53–0,88; $p = 0,003$), чем в группе сравнения [17]. Следует отметить, что за 16-недельный период наблюдения 25% летальных исходов в исследовании EPHEUS наблюдалось в первые 30 дней после рандомизации. Таким образом, раннее назначение эплеренона является особенно важным у пациентов с ХСН после ОИМ.

Позднее данные исследования EPHEUS были дополнительно проанализированы с целью определить, зависит ли эффект АМКР от выполнения в остром периоде ИМ

чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), а также от наличия подъема сегмента ST [19, 20]. Было выявлено, что эплеренон оказывает положительное действие на прогноз у пациентов с ХСН после ИМ вне зависимости от выполнения ЧКВ и наличия или отсутствия элевации сегмента ST.

Несмотря на то что исследования RALES и EPHEBUS убедительно продемонстрировали оправданность применения АМКР у пациентов с тяжелой ХСН, оставалось неясным, следует ли применять препараты этой группы у больных с умеренно выраженной недостаточностью кровообращения. Изучение этого вопроса стало целью исследования EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure), по результатам которого показания к применению АМКР были расширены и стали распространяться на пациентов с умеренными симптомами ХСН [21].

Исследование включало 2737 пациентов с ХСН II класса по NYHA и фракцией выброса ЛЖ $\leq 35\%$, которые были поровну рандомизированы в группы эплеренона 25 мг и плацебо 1 раз в сутки. Все пациенты получали терапию β -блокаторами, ИАПФ или БРА II в максимально переносимых дозировках. Больные, у которых скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляла 30–49 мл/мин/1,73 м², принимали препарат через день, а СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² служила критерием исключения.

Для достижения необходимой мощности в исследовании были включены пациенты 55 лет и старше; больных с фракцией выброса ЛЖ $>30\%$ включали только при ширине комплекса QRS более 130 мс (таким образом было набрано только 3,5% пациентов в обеих группах); все пациенты в последние 6 мес до рандомизации хотя бы один раз были госпитализированы по сердечно-сосудистым причинам или имели повышенный уровень натрийуретического пептида.

Исследование было приостановлено досрочно (средний период наблюдения составил 21 мес), когда после промежуточного анализа было выявлено, что частота достижения комбинированной первичной конечной точки (смертность от сердечно-сосудистых причин или госпитализация из-за ХСН) была достоверно ниже в группе эплеренона, чем в группе плацебо: 18,3 и 25,9% соответственно (ОР 0,63; 95% ДИ 0,54–0,74; $p < 0,001$). Смертность от всех причин в группе эплеренона и группе сравнения составила 12,5 и 15,5% соответственно (ОР 0,76; 95% ДИ 0,62–0,93; $p = 0,008$), а сердечно-сосудистая смертность – 10,8 и 13,5% соответственно (ОР 0,76; 95% ДИ 0,61–0,94; $p = 0,01$).

Частота возникновения гиперкалиемии (уровень калия более 5,5 ммоль/л) была достоверно выше в группе эплеренона (11,8 против 7,2% в группе плацебо, $p < 0,001$), однако значимых различий между группами в отношении выраженного повышения уровня калия (более 6 ммоль/л) выявлено не было (2,5 и 1,9% соответственно, $p = 0,29$), несмотря на то что у 1/3 пациентов расчетный уровень СКФ

составлял менее 60 мл/мин/1,73 м². Симптомы дискомфорта в грудных железах наблюдались очень редко – не более 1% случаев в обеих группах. Частота отмены эплеренона и плацебо достоверно не различалась.

Таким образом, было показано, что прием эплеренона у пациентов с умеренной ХСН приводит к улучшению прогноза в виде уменьшения смертности и частоты госпитализаций и редко сопровождается развитием побочных эффектов.

Влияние АМКР на процесс ремоделирования ЛЖ

У пациентов с ХСН увеличивается высвобождение внутрисердечного альдостерона [22]. Соотношение внутрисердечного и сывороточного альдостерона напрямую коррелирует с уровнем N-концевого фрагмента проколлагена III – биохимического маркера миокардиального фиброза. Это позволяет предположить, что альдостерон может функционировать как стимулятор фиброза сердечной мышцы. Было показано, что при приеме спиронолактона уменьшается внутрисердечная экскреция альдостерона, а значит, снижается выраженность процессов фибрирования [22].

В другом исследовании было выявлено, что спиронолактон достоверно подавляет гиперсинтез N-концевого фрагмента проколлагена III после ОИМ [23]. Также было продемонстрировано, что прием спиронолактона позволяет предотвратить ремоделирование миокарда ЛЖ после перенесенного ОИМ, даже у пациентов, принимающих ИАПФ. Схожие результаты – уменьшение миокардиального фиброза и ремоделирования – были получены в исследовании, в котором эплеренон назначался в комбинации с БРА II [24].

Хорошо известно, что миокардиальный фиброз является субстратом для развития желудочковых аритмий. В рандомизированном исследовании, включавшем 35 пациентов, отмечалось уменьшение частоты развития желудочковых аритмий на фоне приема спиронолактона [25]. Эти данные соответствуют результатам по частоте внезапной сердечной смерти в исследованиях RALES и EPHEBUS.

Применение АМКР может быть целесообразным не только после перенесенного ИМ, но и в остром его периоде. В исследовании, посвященном применению эплеренона у пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST в отсутствие недостаточности кровообращения, назначение АМКР в дополнение к стандартной терапии приводило к улучшению прогноза [26]. В группе эплеренона в сравнении с группой плацебо частота достижения совокупной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, повторная госпитализация, длительная первичная госпитализация, а также стойкие желудочковые нарушения ритма) была достоверно ниже. По мнению исследователей, этот эффект достигался в основном за счет более низкого уровня моз-

Таблица 1. Побочные эффекты антагонистов рецепторов альдостерона и факторы риска гиперкалиемии [2]

Основные побочные эффекты	Факторы риска гиперкалиемии
Гиперкалиемия	Хроническая болезнь почек (риск обратно пропорционален СКФ)
Гипонатриемия	Назначение в комбинации с ИАПФ или БРА II
Гипохлоремический метаболический ацидоз	Назначение в комбинации с другими препаратами, способными вызывать гиперкалиемию (нестероидными противовоспалительными средствами, калийсберегающими диуретиками)
Уменьшение СКФ	Пожилой возраст
Антиандрогенные эффекты (дозозависимые, слабо выражены у эплеренона)	Сахарный диабет
гинекомастия	Преренальная почечная недостаточность (из-за уменьшения объема циркулирующей крови)
чувствительность грудных желез	Диарея
импотенция	Патология почечных сосудов
Симптомы диспепсии	

гового натрийуретического пептида (МНУП)/про-МНУП в группе эплеренона.

Основные побочные эффекты АМКР

К сожалению, наличие у АМКР серьезных побочных эффектов нередко ограничивает назначение этих препаратов пациентам с ХСН, несмотря на очевидное положительное влияние на прогноз. Среди возможных неблагоприятных реакций наиболее важное место занимают гиперкалиемия и гинекомастия/болезненность грудных желез.

В норме экскреция калия регулируется в зависимости от сывороточной концентрации альдостерона и уровня натрия в дистальных отделах нефрона. Соответственно, альдостерон увеличивает экскрецию калия. В результате сниженной перфузии почек, наблюдаемой при ХСН, натрий активно реабсорбируется в проксимальных канальцах, вследствие чего очень маленькое количество натрия достигает дистальных отделов нефрона. Когда рецепторы альдостерона заблокированы, риск гиперкалиемии увеличивается [27].

Кроме того, на фоне приема АМКР могут наблюдаться другие электролитные нарушения, такие как гипонатриемия и гиперхлоремический метаболический ацидоз (табл. 1). Также может иметь место обратимое уменьшение СКФ [28].

Недостаточно тщательный мониторинг уровня электролитов и креатинина повышает риск гиперкалиемии и почечной недостаточности, поэтому эти исследования у пациентов, принимающих АМКР, необходимо проводить регулярно [29]. Это было продемонстрировано в популяционном анализе, выполненном в Канаде, в котором сравнивалась частота госпитализаций и смертности в связи с гиперкалиемией до и после публикации результатов исследования RALES. После выхода статьи частота назначения спиронолактона увеличилась в 3 раза, однако частота госпитализаций в связи с электролитными расстройствами возросла в 4 раза, а смертности от гиперкалиемии – в 6 раз [30].

Адекватный контроль за электролитами позволяет избежать вышеописанных осложнений. Это доказали результаты популяционного анализа, выполненного в Великобритании, в котором отмечалось значимое увеличение частоты

назначения спиронолактона после публикации результатов исследования RALES, при этом серьезного повышения частоты гиперкалиемии (уровень калия более 6 ммоль/л) или госпитализаций в связи с гиперкалиемией выявлено не было [31]. Авторы полагают, что осложнений удалось избежать благодаря тщательному мониторингу пациентов. Они также отмечают, что 75% пациентов, у которых была выявлена гиперкалиемия, были старше 65 лет. Таким образом, для профилактики развития неблагоприятных реакций необходим более пристальный контроль уровня электролитов при назначении АМКР пожилым больным.

Кроме того, недавнее исследование, проведенное в 167 кардиологических клиниках, продемонстрировало, что АМКР являются наименее активно используемыми препаратами для лечения ХСН. Результаты показали, что АМКР были назначены только 35% пациентов. При этом частота назначения АМКР была низкой даже в специализированных клиниках по ХСН [32]. По мнению авторов, наиболее возможные причины сложившейся ситуации – это побочные эффекты препаратов, необходимость тщательного мониторинга лабораторных показателей, а также низкая информированность специалистов.

Неселективные АМКР характеризуются побочными эффектами, связанными с их антиандрогенным действием. В небольшом исследовании M.K. Nishizaka et al. у пациентов с резистентной АГ прием низких доз спиронолактона (до 50 мг/сут) сопровождался болезненностью грудных желез в 10% случаев [33]. Эти симптомы на фоне приема спиронолактона напрямую зависят от дозы, и при применении высоких доз (150 мг/сут и более) их частота может составлять 50% [34].

Выше были описаны фармакологические различия двух представителей антагонистов рецепторов альдостерона. Несмотря на то что крупных рандомизированных исследований, в которых сравнивалась бы эффективность спиронолактона и эплеренона, не проводилось и оба препарата считаются терапевтически эквивалентными, в реальной клинической практике новый препарат оказался более предпочтительным ввиду его лучшей переносимости и меньшего количества побочных эффектов.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов при резистентной АГ

Результаты двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования, включавшего 141 пациента с АГ и первичным гиперальдостеронизмом, показали, что спиронолактон в сравнении с эплереноном приводит к более выраженному снижению диастолического артериального давления (АД), однако его прием чаще сопряжен с антиандрогенными побочными эффектами [35].

Во многих исследованиях было выявлено, что спиронолактон и эплеренон способны снижать АД, при этом выраженность гипотензивного эффекта прямо пропорциональна дозе препарата [36]. Эти вещества позволяют уменьшить объем жидкости в сосудистом русле и снизить степень легочного застоя, что, вероятнее всего, и привело к снижению частоты госпитализаций в исследовании EMPHASIS-HF.

В последнее время появляется всё больше данных о роли альдостерона в патогенезе резистентной АГ. В относительно недавно проведенном проспективном исследовании, включавшем более 250 пациентов с резистентной АГ, была продемонстрирована связь уровня альдостерона с выраженностью задержки жидкости и уровнем МНУП [37]. Кроме того, в работе оценивались структурные и гемодинамические параметры, в том числе гипертрофия ЛЖ и расширение полостей сердца, на 3-м и 6-м месяцах наблюдения у пациентов, получавших 25–50 мг/сут спиронолактона. Достоверное быстрое снижение АД и уменьшение выраженности гипертрофии ЛЖ через 3 мес терапии наблюдались как у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, так и без него, при этом указанные эффекты сохранялись и через 6 мес. У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом дополнительно наблюдалось достоверное уменьшение объемов правых и левых отделов сердца и снижение уровня МНУП. Это подтвердило гипотезу о том, что избыточная задержка жидкости под действием альдостерона у таких пациентов лежит в основе резистентности АГ к лечению.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов и нарушения углеводного обмена

Существуют данные, свидетельствующие о том, что для эплеренона характерен более безопасный метаболический профиль, чем для спиронолактона. Эта информация была получена в ходе небольшого рандомизированного контролируемого исследования, включавшего 107 стабильных пациентов с умеренной ХСН [38]. У пациентов, получавших спиронолактон, наблюдался более высокий уровень кортизола и гемоглобина А1с через 4 мес после начала лечения.

Высокая эффективность эплеренона при постинфарктном remodelировании миокарда ЛЖ позволила предположить, что его применение также оправданно у пациентов с поражением сердца на фоне сахарного диабета. В исследовании на мышах было выявлено, что эплеренон позволяет уменьшить активность митохондриального окисления и апоптоза в кардиомиоцитах при сахарном диабете, не влияя при этом на уровень гликемии [39]. На основании этих данных в 2013 г. было начато исследование, в котором планируется изучить влияние эплеренона у пациентов с сахарным диабетом на прогрессирование миокардиального фиброза и развитие диабетической кардиомиопатии [40]. Положительные результаты исследования смогут изменить существующие взгляды на лечение этого заболевания. Важно отметить, что АМКР не влияют на уровень инсулина в крови, а также на тощаковую гликемию [41]. Это еще раз доказывает нейтральный метаболический профиль эплеренона.

Кроме того, в исследованиях по изучению применения АМКР у пациентов с сахарным диабетом было выявлено, что они могут способствовать уменьшению протеинурии даже у больных с нормальным уровнем альдостерона. Например, в работе, включавшей 20 пациентов с диабетической нефропатией, применение спиронолактона позволило уменьшить протеинурию на 32% [41].

В исследовании на мышах с сахарным диабетом было отмечено, что повреждение активными формами кислорода подоцитов почечных клубочков происходит посредством активации минералокортикоидных рецепторов вне зависимости от уровня сывороточного альдостерона. Применение спиронолактона приводит к уменьшению синтеза свободных радикалов, что и позволяет уменьшить выраженность протеинурии [42].

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов при диастолической сердечной недостаточности

В последнее время проблема диастолической сердечной недостаточности или ХСН с сохранной фракцией выброса ЛЖ приобретает всё большую значимость, так как у большого количества пациентов с диагнозом недостаточности кровообращения систолическая функция ЛЖ сохранена, а на передний план выходят нарушения диастолы сердца. Несмотря на то что производились неоднократные попытки исследований эффективности той или иной группы препаратов, которые позволяли бы уменьшить смертность при этом состоянии, лечение до сих пор не разработано.

В феврале 2013 г. были опубликованы результаты исследования Aldo-DHF (Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure), в котором оценивалась способность спиронолактона повышать толерантность к физической нагрузке, уменьшать выраженность симптоматики и улучшать качество жизни у пациентов с ХСН и фракцией выброса ЛЖ >50% [43]. В этой работе не удалось получить доказательств, что назначение АМКР приводит к достоверному изменению этих показателей, однако было отмечено, что по данным эхокардиографии диастолическая функция в группе исследуемого препарата значительно улучшалась.

Таблица 2. Фармакологическое лечение больных с ХСН с ФВ ЛЖ <40% (лекарства, доказавшие способность к снижению риска смерти и госпитализаций именно при ХСН и применяемые у всех больных) [45]

Препарат	Показания	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
ИАПФ	Применяются у всех больных с ХСН I–IV ФК с ФВ ЛЖ <40% для снижения риска смерти, повторных госпитализаций и улучшения клинического состояния; при II–IV ФК вместе с β-АБ и АМКР	I	A
АРА	Применяются у больных с ХСН I–IV ФК для снижения риска суммы смертей плюс госпитализаций из-за ХСН при непереносимости ИАПФ	IIA	A
β-АБ	Применяются у всех больных с ХСН II–IV ФК с ФВ ЛЖ <40% для снижения риска смерти и повторных госпитализаций и вместе с ИАПФ (АРА) и АМКР	I	A
Ивабрадин	Применяется у больных с ХСН II–IV ФК с ФВ ЛЖ <40% для снижения риска суммы смертей плюс госпитализаций из-за ХСН с синусовым ритмом, ЧСС >70 в 1 мин при непереносимости β-АБ	IIA	C
АМКР	Применяются у всех больных с ХСН II–IV ФК с ФВ ЛЖ <40% для снижения риска смерти, повторных госпитализаций и улучшения клинического состояния вместе с ИАПФ (АРА) и β-АБ	I	A

Обозначения: АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина, ФВ – фракция выброса, ФК – функциональный класс, ЧСС – частота сердечных сокращений, β-АБ – β-адреноблокаторы.

В 2014 г. завершилось другое крупное исследование – TOPCAT (Treatment Of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone antagonist), охватывающее более 3000 пациентов из США, России и Южной Америки, которые были поровну рандомизированы в группы спиронолактона и плацебо [44]. Комбинированная первичная конечная точка включала в себя сердечно-сосудистую смерть, госпитализации вследствие ХСН и жизнеугрожающие нарушения ритма. Несмотря на то что в группе исследуемого препарата частота достижения первичной конечной точки не отличалась от таковой в группе плацебо, было отмечено, что частота госпитализаций на фоне приема АМКР достоверно снижалась ($p = 0,04$). Многими экспертами это было расценено как положительный результат, так как может косвенно свидетельствовать об уменьшении выраженности симптоматики ХСН. Кроме того, было высказано много претензий к дизайну исследования, следствием чего могли стать ошибки, приведшие к неудовлетворительным выводам. В целом ожидается, что массив данных будет повторно проработан, будут проведены дополнительные субанализы, которые помогут более четко ответить на вопрос о возможности применения АМКР у пациентов с ХСН с сохранной фракцией выброса.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в клинических рекомендациях

Накопленная на сегодняшний день информация об эффективности приема АМКР у пациентов с ХСН, и в первую очередь после перенесенного ИМ, стала основой для включения АМКР в Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН. Согласно указанному документу, препараты этой группы показаны (класс IA) к применению (в сочетании с ИАПФ и β-блокаторами) у всех больных с умеренной и тяжелой ХСН со сниженной сократительной функцией ЛЖ для снижения риска смерти, час-

тоты повторных госпитализаций и улучшения симптоматики (табл. 2) [45].

Эта же точка зрения отражена в рекомендациях Европейского общества кардиологов, в которых АМКР также присвоен класс доказательности IA как препаратам первой линии (наряду с ИАПФ и β-блокаторами) для лечения ХСН [46].

Какой АМКР выбрать?

Применение эплеренона более предпочтительно, чем спиронолактона, поскольку побочные эффекты на фоне его приема менее выражены. В результате пациенты лучше переносят лечение, комплаинс повышается, а значит, большее количество больных могут получать терапию, улучшающую их прогноз. Нередко выдвигается такой контраргумент, что цена эплеренона (в России он зарегистрирован под торговым названием Инспра) выше, чем цена спиронолактона, а значит, препарат менее доступен.

Здесь уместно привести результаты работы, посвященной изучению соотношения цена–эффективность на фоне терапии эплереноном у пациентов с ХСН из исследования EMPHASIS-HF [47]. Ученые разработали модель, позволяющую рассчитать затраты и преимущества при применении эплеренона в сравнении с плацебо у пациентов с ХСН в течение 10 лет. Результаты показали, что за указанный срок применение эплеренона позволит спасти 0,5 жизни в год и 0,4 жизни при учете хорошего качества жизни. Это соответствует цене в среднем 12 австрал. долл. за один дополнительный год жизни и 16 австрал. долл. за год жизни без выраженной симптоматики.

Таким образом, применение эплеренона у пациентов с ХСН обладает хорошим соотношением цена–эффективность. В сочетании с благоприятным профилем безопасности и отсутствием выраженных побочных эффектов это делает эплеренон наиболее предпочтительным на сегодняшний день представителем АМКР для применения при ХСН.

Список литературы

- Simpson S.A., Tait J.F., Bush I.E. Secretion of a salt-retaining hormone by the mammalian adrenal cortex // *Lancet*. 1952. V. 2. P. 226–228.
- Nagarajan V., Chamsi-Pasha M., Tang W.H. The role of aldosterone receptor antagonists in the management of heart failure: an update // *Cleve. Clin. J. Med.* 2012. V. 79. P. 631–639.
- Struthers A.D., MacDonald T.M. Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention // *Cardiovasc. Res.* 2004. V. 61. P. 663–670.
- Edelmann F., Schmidt A.G., Gelbrich G. et al. Rationale and design of the “aldosterone receptor blockade in diastolic heart failure” trial: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to determine the effects of spironolactone on exercise capacity and diastolic function in patients with symptomatic diastolic heart failure (Aldo-DHF) // *Eur. J. Heart Fail.* 2010. V. 12. P. 874–882.
- Swedberg K., Eneroth P., Kjeksus J., Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group // *Circulation*. 1990. V. 82. P. 1730–1736.
- MacFadyen R.J., Lee A.F., Morton J.J. et al. How often are angiotensin II and aldosterone concentrations raised during chronic ACE inhibitor treatment in cardiac failure? // *Heart*. 1999. V. 82. P. 57–61.
- McKelvie R.S., Yusuf S., Pericak D. et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators // *Circulation*. 1999. V. 100. P. 1056–1064.
- Tang W.H., Vagelos R.H., Yee Y.G. et al. Neurohormonal and clinical responses to high- versus low-dose enalapril therapy in chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. V. 39. P. 70–78.
- Weber K.T. Aldosterone in congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2001. V. 345. P. 1689–1697.
- Funder J.W. The role of aldosterone and mineralocorticoid receptors in cardiovascular disease // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 2007. V. 7. P. 151–157.
- Brilla C.G., Pick R., Tan L.B. et al. Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension // *Circ. Res.* 1990. V. 67. P. 1355–1364.
- Gomez-Sanchez E.P., Fort C., Thwaites D. Central mineralocorticoid receptor antagonism blocks hypertension in Dahl S/JR rats // *Am. J. Physiol.* 1992. V. 262. P. E96–E99.
- Garthwaite S.M., McMahon E.G. The evolution of aldosterone antagonists // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2004. V. 217. P. 27–31.
- de Gasparo M., Joss U., Ramjouw H.P. et al. Three new epoxy-spirolactone derivatives: characterization in vivo and in vitro // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1987. V. 240. P. 650–656.
- Pitt B., Zannad F., Remme W.J. 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. V. 341. P. 709–717.
- Pitt B., Remme W., Zannad F. et al.; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* 2003. V. 348. P. 1309–1321.
- Pitt B., White H., Nicolau J. et al.; EPHEsus Investigators. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. V. 46. P. 425–431.
- Rodriguez J.A., Godoy I., Castro P. et al. Ramipril vs. espirolactona en el remodelamiento ventricular izquierdo post-infarto: randomizado y dobleciego // *Rev. Med. Chile*. 1997. V. 125. P. 643–652.
- Iqbal J., Fay R., Adlam D. et al. Effect of eplerenone in percutaneous coronary intervention-treated post-myocardial infarction patients with left ventricular systolic dysfunction: a subanalysis of the EPHEsus trial // *Eur. J. Heart Fail.* 2014. V. 16. P. 685–691.
- Carillo S., Zhang Y., Fay R. et al. Heart failure with systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction – differential outcomes but similar eplerenone efficacy by ST-segment or non-ST-segment elevation: a post hoc substudy of the EPHEsus trial // *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2014. V. 107. P. 149–157.
- Zannad F., McMurray J.J., Krum H. et al.; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms // *N. Engl. J. Med.* 2011. V. 364. P. 11–21.
- Tsutamoto T., Wada A., Maeda K. et al. Spironolactone inhibits the transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000. V. 36. P. 838–844.
- Hayashi M., Tsutamoto T., Wada A. et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents postinfarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction // *Circulation*. 2003. V. 107. P. 2559–2565.
- Fraccarollo D., Galuppo P., Schmidt I. et al. Additive amelioration of left ventricular remodeling and molecular alterations by combined aldosterone and angiotensin receptor blockade after myocardial infarction // *Cardiovasc. Res.* 2005. V. 67. P. 97–105.
- Ramires F.J., Mansur A., Coelho O. et al. Effect of spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol.* 2000. V. 85. P. 1207–1211.
- Montalescot G., Pitt B., Lopez de Sa E. et al.; REMINDER Investigators. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: The Randomized Double-Blind Reminder Study // *Eur. Heart J.* 2014. Apr 29. [Epub ahead of print].
- Palmer B.F. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the rennin-angiotensin-aldosterone system // *N. Engl. J. Med.* 2004. V. 351. P. 585–592.
- Sica D.A. The risks and benefits of therapy with aldosterone receptor antagonist therapy // *Curr. Drug Saf.* 2007. V. 2. P. 71–77.
- Shah K.B., Rao K., Sawyer R., Gottlieb S.S. The adequacy of laboratory monitoring in patients treated with spironolactone for congestive heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. V. 46. P. 845–849.
- Juurink D.N., Mamdani M.M., Lee D.S. et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study // *N. Engl. J. Med.* 2004. V. 351. P. 543–551.
- Wei L., Struthers A.D., Fahey T. et al. Spironolactone use and renal toxicity: population based longitudinal analysis // *Br. Med. J.* 2010. V. 340. P. c1768.
- Albert N.M., Fonarow G.C., Yancy C.W. et al. Influence of dedicated heart failure clinics on delivery of recommended therapies in outpatient cardiology practices: findings from the Registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting (IMPROVE HF) // *Am. Heart J.* 2010. V. 159. P. 238–244.
- Nishizaka M.K., Zaman M.A., Calhoun D.A. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension // *Am. J. Hypertens.* 2003. V. 16. P. 925–930.
- Jeunemaitre X., Chatellier G., Kreft-Jais C. et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension // *Am. J. Cardiol.* 1987. V. 60. P. 820–825.
- Parthasarathy H.K., Ménard J., White W.B. et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism // *J. Hypertens.* 2011. V. 29. P. 980–990.
- Weinberger M.H., Roniker B., Krause S.L., Weiss R.J. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension // *Am. J. Hypertens.* 2002. V. 15. P. 709–716.
- Gaddam K., Corros C., Pimenta E. et al. Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical study // *Hypertension*. 2010. V. 55. P. 1137–1142.

38. Yamaji M., Tsutamoto T., Kawahara C. et al. Effect of eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin A1(c) levels in patients with chronic heart failure // Am. Heart J. 2010. V. 160. P. 915–921.
39. Ramirez E., Klett-Mingo M., Ares-Carrasco S. et al. Eplerenone attenuated cardiac steatosis, apoptosis and diastolic dysfunction in experimental type-II diabetes // Cardiovasc. Diabetol. 2013. V. 12. P. 172.
40. Leung M., Wong V.W., Heritier S. et al. Rationale and design of a randomized trial on the impact of aldosterone antagonism on cardiac structure and function in diabetic cardiomyopathy // Cardiovasc. Diabetol. 2013. V. 12. P. 139.
41. McMurray E.M., Wallace I.R., Ennis C. et al. Effect of eplerenone on insulin action in essential hypertension: a randomised, controlled, crossover study // J. Hum. Hypertens. 2014. Apr 17. [Epub ahead of print].
42. Toyonaga J., Tsuruya K., Ikeda H. et al. Spironolactone inhibits hyperglycemia-induced podocyte injury by attenuating ROS production // Nephrol. Dial. Transplant. 2011. V. 26. P. 2475–2484.
43. Edelmann F., Wachter R., Schmidt A.G. et al.; Aldo-DHF Investigators. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial // JAMA. 2013. V. 309. P. 781–791.
44. Pfeffer M.A., McKinlay S., Pitt B. et al.; TOPCAT Investigators. Treatment Of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone antagonist (TOPCAT). Program and abstracts of the American Heart Association Scientific Sessions 2013; November 16–20, 2013; Dallas, Texas. Late-breaking presentation.
45. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). М., 2013.
46. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // Eur. J. Heart Fail. 2008. V. 10. P. 933–989.
47. Ademi Z., Pasupathi K., Krum H., Liew D. Cost effectiveness of eplerenone in patients with chronic heart failure // Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2014. V. 14. P. 209–216. ●



Продолжается подписка на журнал
непрерывного медицинского образования

“ПРАКТИЧЕСКАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЯ”

Журнал выходит 4 раза в год **ВМЕСТО** журнала
“Атмосфера. Пульмонология и аллергология”. Стоимость подписки на полгода
по каталогу агентства “Роспечать” – 440 руб., на один номер – 220 руб.
Подписной индекс 81166.



Продолжается подписка на журнал,
предназначенный в помощь практическому врачу
для проведения образовательных мероприятий:

“АСТМА И АЛЛЕРГИЯ”

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода
по каталогу агентства “Роспечать” – 300 руб., на один номер – 150 руб.
Подписной индекс 45967.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Редакционную подписку на этот и любой другой журнал
нашего издательства можно оформить на сайте <http://atm-press.ru>
или по телефону: (495) 730-63-51