

# Антагонисты минералокортикоидных рецепторов: место в практике кардиолога

Профессор В.С. Задионченко<sup>1</sup>, к.м.н. А.А. Ялымов<sup>1</sup>, к.м.н. Г.Г. Шехян<sup>1</sup>, А.М. Щикота<sup>1</sup>, Н.А. Иванова, С.А. Терпигорев<sup>2</sup>, к.м.н. Т.Г. Кабанова<sup>2</sup>, А.М. Никишенков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

## РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор основных эффектов альдостерона. Альдостерон, воздействуя на рецепторы, вызывает повышение артериального давления, увеличивает реабсорбцию натрия, задержку жидкости и снижение уровня калия. Описаны возможности применения антагонистов альдостерона для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (первичный альдостеронизм, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность и т. д.) с позиции доказательной медицины. Представлены данные крупных клинических исследований, в которых продемонстрировано несомненное преимущество селективного антагониста минералокортикоидных рецепторов эплеренона над спиронолактоном. Эплеренон является селективным блокатором минералокортикоидных рецепторов с ограниченной перекрестной реактивностью для андрогеновых и прогестероновых рецепторов, вследствие этого он не оказывает выраженного побочного действия на половую сферу, как это наблюдается при применении спиронолактона. Мощная доказательная база эплеренона, лучший профиль безопасности, переносимости, предсказуемый дозозависимый эффект, не связанный с функцией печени, позволяют рекомендовать этот препарат как средство выбора для блокады альдостерона у пациентов с первичным альдостеронизмом, артериальной гипертензией, инфарктом миокарда и хронической сердечной недостаточностью.

**Ключевые слова:** альдостерон, антагонист минералокортикоидных рецепторов, антагонист альдостерона, спиронолактон, эплеренон, Эспиро, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда.

**Для цитирования:** Задионченко В.С., Ялымов А.А., Шехян Г.Г. и др. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов: место в практике кардиолога // РМЖ. 2018. № 1(II). С. 120–125.

## ABSTRACT

**Mineral corticoid receptors antagonists: the place in the practice of a cardiologist**

Zadionchenko V.S.<sup>1</sup>, Yalymov A.A.<sup>1</sup>, Shekhyan G.G.<sup>1</sup>, Shchikota A.M.<sup>1</sup>, Ivanova N.A., Terpigorev S.A.<sup>2</sup>, Kabanova T.G.<sup>2</sup>, Nikishenkov A.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>2</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy

The article presents an overview of the main effects of aldosterone. Aldosterone affects the receptors thus causing an increase in blood pressure, sodium reabsorption, water retention and a decrease of potassium level. The possibilities of the use of aldosterone antagonists for the prevention and treatment of cardiovascular diseases (primary aldosteronism, arterial hypertension, myocardial infarction, chronic heart failure, etc.) are described in terms of evidence-based medicine. The article provides data of large clinical studies which prove the undoubted advantage of eplerenone, as a selective mineralocorticoid receptors antagonist, over spironolactone. Eplerenone is a selective mineralocorticoid receptors blocker with limited cross reactivity for androgenic and progesterone receptors, so it does not significantly affect the sexual sphere, as contrasted with spironolactone. Eplerenone has a wide evidence base, the best safety profile, tolerability, predictable dose-dependent effect, not associated with liver function, so it can be recommended as a drug of choice for aldosterone blockade in patients with primary aldosteronism, arterial hypertension, myocardial infarction and chronic heart failure.

**Key words:** aldosterone, mineralocorticoid receptor antagonist, aldosterone antagonist, spironolactone, eplerenone, Espiro, arterial hypertension, heart failure, myocardial infarction.

**For citation:** Zadionchenko V.S., Yalymov A.A., Shekhyan G.G. et al. Mineral corticoid receptors antagonists: the place in the practice of a cardiologist // RMJ. 2018. № 1(II). P. 120–125.

## ВВЕДЕНИЕ

Альдостерон (АС) — минералокортикоидный гормон, секретлируемый корой надпочечников. Воздействуя на рецепторы в эпителиальных и неэпителиальных тканях, АС вызывает повышение артериального давления (АД), увеличивает реабсорбцию натрия, задержку жидкости и снижение уровня калия. Увеличение секреции АС, в свою

очередь, является ответом на активацию ренин-ангиотензиновой системы и повышение синтеза ангиотензина II (АТII) или на повышение уровня калия в плазме крови. Кроме того, обнаружен локальный синтез АС в сердечной мышце, эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов. Рецепторы АС были обнаружены в почках, сердце и центральной нервной системе. Местная секреция

АС также регулируется АП II и изменениями водно-электролитного баланса. АС активирует симпатический отдел вегетативной нервной системы, стимулирует реакции свободнорадикального окисления, что приводит к развитию воспаления, ремоделирования миокарда и сосудов, апоптоза и фиброза. Длительное повышение концентрации АС способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), болезней почек и метаболических нарушений [1].

В настоящее время в России представлены два препарата, которые относятся к классу антагонистов минералокортикоидных рецепторов (антагонисты АС): спиронолактон и эплеренон. Спиринолактон — неселективный конкурентный антагонист минералокортикоидных рецепторов, который сходен по структуре с прогестероном и метаболизируется в печени в активные метаболиты. Кроме этого, спиронолактон действует и как антагонист андрогеновых рецепторов, и как агонист прогестероновых рецепторов. Подобное действие спиронолактона на стероидные рецепторы связано с развитием побочных эффектов: гиперкалиемии, нарушения менструального цикла у женщин, гинекомастии у мужчин, гирсутизма и снижения либидо.

Эплеренон — селективный блокатор минералокортикоидных рецепторов с ограниченной перекрестной реактивностью для андрогеновых и прогестероновых рецепторов, вследствие этого не оказывает выраженного побочного действия на половую сферу, как это наблюдается при применении спиронолактона. В плазме человека не выявляется активных метаболитов данного лекарственного средства. Величина плазменного клиренса равна приблизительно 10 л/ч.

В таблице 1 представлены основные эффекты, развивающиеся при блокировании рецепторов АС.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов широко используют для лечения многих заболеваний: первичного альдостеронизма, артериальной гипертензии (АГ), obstructивного апноэ во время сна, хронической сердечной недостаточности (ХСН).

**Таблица 1. Эффекты антагонистов альдостерона**

Эффекты, продемонстрированные в эксперименте	Эффекты, продемонстрированные в клинических исследованиях
– увеличение NO-зависимой вазодилатации;	– снижение уровня проколлагена III типа;
– снижение образования супероксида;	– снижение реактивного интерстициального фиброза миокарда;
– снижение синтеза коллагена фибробластами;	– отсутствие неблагоприятного влияния на растяжение участка некроза при инфаркте миокарда;
– снижение апоптоза миокардиоцитов;	– снижение массы миокарда, объемов ЛЖ;
– снижение активации тромбоцитов;	– увеличение захвата норадреналина миокардом, улучшение параметров вариабельности сердечного ритма, особенно в утренние часы, снижение риска аритмий;
– снижение депонирования коллагена в здоровых участках миокарда, интерстициального фибрирования миокарда;	– увеличение барорефлекторной чувствительности;
– снижение напряжения стенок ЛЖ;	– улучшение систолической функции ЛЖ у постинфарктных больных;
– снижение уровней норадреналина в плазме;	– улучшение диастолической функции ЛЖ;
– снижение «электрической нестабильности» миокарда	– снижение общей смертности, частоты госпитализаций и риска внезапной сердечной смерти у постинфарктных больных с систолической дисфункцией ЛЖ и клиническими проявлениями СН

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТАГОНИСТОВ АЛЬДОСТЕРОНА В ТЕРАПИИ АГ

Распространенность первичного альдостеронизма в общей популяции больных АГ анализировалась в исследовании, включавшем 609 больных АГ. У 6,1% больных средняя концентрация альдостерона в крови достигала  $9,67 \pm 6,93$  нг/дл. В подгруппе больных АГ III ст. (систолическое артериальное давление (САД)  $>180$  мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление (ДАД)  $>110$  мм рт. ст.) распространенность первичного альдостеронизма достигала 13,2%, у больных АГ II степени (САД 160–179 мм рт. ст. или ДАД 100–109 мм рт. ст.) она составляла 8%, а у больных АГ I степени (САД 140–159 мм рт. ст. и/или ДАД 90–99 мм рт. ст.) — 2% [2].

Имеются сведения, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) у пациентов с первичным альдостеронизмом отличается формированием патологического фиброза миокарда, способствующего нарушению диастолической функции сердца [3]. По сравнению с больными с неосложненной АГ при первичном альдостеронизме значительно увеличивается риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО): ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта, фибрилляции предсердий, ХСН, что объективно подтверждает отрицательную роль высокой концентрации АС в крови [4].

В исследовании, в которое был включен 341 больной АГ, оценивали антигипертензивное действие добавления эплеренона к ингибитору ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокатору рецепторов ангиотензина II (БРА), эффективность монотерапии которыми была недостаточной. Показано, что добавление в лечебную схему эплеренона по сравнению с плацебо в течение 8 нед. приводило к статистически значимому снижению САД в подгруппах больных, принимавших иАПФ или БРА, и к снижению ДАД в подгруппах больных, принимавших БРА [5]. Следовательно, присоединение эплеренона повышает эффективность антигипертензивной терапии.

В другом клиническом исследовании сравнивали влияние монотерапии эплереноном (200 мг/сут) или эналаприлом (40 мг/сут), а также комбинированного применения эплеренона (200 мг/сут) и эналаприла (10 мг/сут) в течение 9 мес. на регресс ГЛЖ, оцениваемой с помощью магнитно-резонансной томографии. Результаты применения эплеренона и эналаприла показали одинаковую эффективность по влиянию на регресс ГЛЖ и снижение АД, а сочетанный прием эплеренона и эналаприла вызывал более выраженный регресс ГЛЖ и снижение уровня САД по сравнению с изолированным приемом эплеренона [6]. Таким образом, результаты вышеприведенных исследований позволяют предположить, что у больных АГ применение антагонистов альдостерона приводит не только к снижению АД, но также способствует уменьшению выраженности поражения органов-мишеней.

По результатам международного регистра REACH, распространенность резистентной к антигипертензивной терапии АГ среди больных со стабильно повышенным АД достигает 12,7%. При этом у больных с устойчивой к лечению АГ распространенность первичного альдостеронизма достигает 17–22%, что заметно выше, чем среди больных АГ, у которых отсутствует устойчивость к лечению. В группе резистентной АГ по сравнению с участниками контрольной группы отмечены более высокие концентрации альдостерона ( $13 \pm 0,5$  и  $8,4 \pm 0,7$  нг/дл соответственно) [7].

В клиническом исследовании с участием больных с резистентной к антигипертензивному лечению АГ присоединение к терапии спиронолактона в течение 3-х мес. сопровождалось статистически значимым снижением САД и массы миокарда ЛЖ [8].

Опубликованы результаты метаанализа 15 исследований, которые включали 1204 больных с резистентной АГ, они свидетельствовали об эффективности и высоком профиле безопасности применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов, в т. ч. эплеренона, для снижения АД. САД снижалось в среднем на 24,26 мм рт. ст., ДАД — на 7,79 мм рт. ст. [9].

В ходе выполнения исследования PATHWAY-2 [10] были получены данные о более выраженном снижении АД (в среднем на 12,8 мм рт. ст.) при добавлении к терапии спиронолактона по сравнению с дополнительным применением бисопролола или доксазозина в течение 12 нед. лечения.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТАГОНИСТОВ АЛЬДОСТЕРОНА В ТЕРАПИИ ХСН

Влияние блокаторов рецепторов АС на прогноз больных с ХСН впервые было показано в исследовании RALES, в котором изучалось влияние неселективного блокатора рецепторов АС спиронолактона на выживаемость больных с тяжелой СН (III–IV функциональный класс (ФК) по NYHA) и тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса (ФВ) ЛЖ — 25,4%). В исследование были включены 1663 больных, рандомизированных в две группы. Одна из групп получала в дополнение к стандартной терапии (иАПФ, диуретики и др.) плацебо, вторая — спиронолактон в минимальной дозе (25 мг). Главной целью исследования являлась оценка влияния низких доз спиронолактона (12,5–50 мг/сут) на смертность от всех причин. Средняя доза спиронолактона составила 26 мг/сут, срок наблюдения — 2 года. В результате в группе спиронолактона были достигнуты снижение общей смертности на 30% ( $p < 0,001$ ) и уменьшение количества повторных госпитализаций на 35%. При анализе вторичных конечных точек оказалось, что в группе лечения антагонистами АС значимо снижался риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний — на 31%, от прогрессирования СН — на 36%, риск внезапной смерти — на 29%. Кроме того, длительная терапия антагонистами АС сопровождалась выраженным клиническим улучшением и снижением количества госпитализаций больных из-за прогрессирования симптомов ХСН. При этом, несмотря на применение минимальных доз спиронолактона, значительной оказалась частота побочных эффектов, основной причиной выбытия больных стало развитие гинекомастии в группе спиронолактона — 10% по сравнению с группой плацебо — 1%. Роста случаев серьезной гиперкалиемии в группе спиронолактона не отмечалось.

Первым селективным блокатором АС, прошедшим III фазу клинических испытаний, оказался эплеренон. Эплеренон примерно в 20 раз менее активен в отношении минералокортикоидных рецепторов, чем спиронолактон, однако в значительно меньшей степени связывается с белками плазмы. В итоге это обеспечивает сравнимый со спиронолактоном эффект в отношении минералокортикоидных рецепторов. Хотя сродство эплеренона к минералокортикоидным рецепторам меньше, чем у спиронолактона, он обладает высокой степенью селективности в отношении

этих рецепторов по сравнению с рецепторами андрогенов и прогестерона. Этим объясняются его лучшая по сравнению со спиронолактоном переносимость и меньшая частота развития побочных эффектов (гинекомастия, мастодияния, импотенция, гирсутизм, нарушение менструального цикла). В отличие от спиронолактона период полувыведения эплеренона составляет 4–6 ч, он не имеет активных метаболитов (метаболизируется с участием изофермента CYP3A4 цитохрома P450), и насыщение препаратом наступает уже через 48 ч от начала терапии. Обладая также более низкой аффинностью и к минералокортикоидным рецепторам *in vitro*, доза эплеренона *in vivo* составляет 50–75% от дозы спиронолактона для развития адекватной альдостероновой блокады. Экскреция эплеренона происходит почками и через желудочно-кишечный тракт. Основные эффекты спиронолактона реализуются благодаря наличию активных метаболитов канреноата и канренона (период полувыведения составляет от 17 до 22 ч), которые элиминируются из организма с мочой и желчью (метаболизируются в печени) [11].

В исследовании EPHEUS были включены 6642 больных с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ — менее 40%) после перенесенного ИМ, начиная с 3–14-х сут после развития клинических проявлений ИМ [11]. В течение 30 сут лечения эплереноном отмечено значительное снижение общей смертности в сравнении с контролем (3,2% против 4,6% соответственно,  $p = 0,004$ ), или 31% относительное уменьшение риска смерти. В конце периода наблюдения, который в среднем составлял 16 мес., применение эплеренона сопровождалось снижением риска летального исхода по любым причинам на 15% (ОР — 0,85; 95% доверительный интервал (ДИ) — 0,75–0,96;  $p = 0,008$ ) по сравнению с плацебо, преимущественно за счет снижения смертности в результате нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС). Риск летального исхода или госпитализации в результате нарушений со стороны ССС при применении эплеренона был снижен на 13% (ОР — 0,87; 95% ДИ — 0,79–0,95;  $p = 0,002$ ).

Число случаев смерти от сердечно-сосудистых причин составляло 407 (12,3%) в группе эплеренона и 483 (14,6%) в группе плацебо (ОР 0,83;  $p = 0,005$ ). По сравнению с группой плацебо в группе эплеренона было на 15% меньше случаев госпитализаций из-за ухудшения ХСН (ОР 0,85;  $p = 0,03$ ), на 8% меньше госпитализаций из-за всех причин (ОР 0,92;  $p = 0,02$ ). Статистически значимого различия между группами по числу инсультов, повторных ИМ, случаев возникновения желудочковых нарушений ритма не отмечалось.

В группе эплеренона по сравнению с группой плацебо реже встречались жалобы на кашель и одышку (5,0 и 6,3% соответственно,  $p = 0,03$ ; 7,3 и 9,3%;  $p = 0,004$ ). Среди получавших эплеренон было меньше больных с вновь диагностированной пневмонией (2,8% против 3,7%,  $p = 0,03$ ). С другой стороны, в группе эплеренона было достоверно больше нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (19,9% против 17,7%,  $p = 0,02$ ), в основном проявлявшихся диспепсией. По числу вновь выявленных онкологических, эндокринных, неврологических, психиатрических, кожных заболеваний группа эплеренона достоверно не отличалась от группы плацебо. Число случаев гинекомастии и импотенции у мужчин было практически одинаковым.

Применение эплеренона влияло на ряд показателей обмена — уровни калия в сыворотке крови, креатинина, глюкозы. В сравнении с группой плацебо в группе эплеренона

было меньше случаев гипогликемии (1,1% против 0,6%;  $p < 0,001$ ) и достоверно больше случаев как гиперкалиемии вообще (2,0% против 3,4%,  $p < 0,001$ ), так и выраженной гиперкалиемии (калий  $> 6$  ммоль/л). Гипокалиемия достоверно чаще возникала у принимавших плацебо. В целом уровень калия в сыворотке крови повысился за 1 год наблюдения по сравнению с исходным уровнем на 0,3 ммоль/л в группе эплеренона и на 0,2 ммоль/л в группе плацебо ( $p < 0,001$ ). Уровень креатинина повысился за 1 год наблюдения по сравнению с исходным на 5,3 мкмоль/л в группе эплеренона и на 1,8 мкмоль/л в группе плацебо ( $p < 0,001$ ). При планировании исследования предполагалось оценить эффективность эплеренона не только у всех включенных больных, но и в отдельных подгруппах пациентов.

Такой анализ показал, что лечение эплереноном достоверно снижало смертность от всех причин: у женщин, у больных моложе 65 лет, с пульсовым АД при включении  $> 45$  мм рт. ст., с уровнем калия в сыворотке крови при включении  $< 4$  ммоль/л, с уровнем креатинина в тот же период времени  $< 96$  мкмоль/л, у больных без сахарного диабета (СД), у больных с АГ до включения, у больных с ФВ ЛЖ  $< 35\%$ , у больных, не подвергавшихся чрескожному коронарному вмешательству в первые 14 дней после ИМ, послужившего поводом для включения, у получавших лечение и бета-блокаторами, и иАПФ, у получавших лечение диуретиками, у получавших лечение ацетилсалициловой кислотой. Отсутствие достоверного эффекта препарата у больных с СД требует дополнительного изучения, поскольку в ходе исследования RALES спиронолактон был эффективен у больных как с СД, так и без него. Можно предположить, что такой результат связан с тем, что для включения в исследование EPNESUS больным с СД не нужно было иметь клинических признаков СН, т. е., скорее всего, у них были значимо меньший размер повреждения миокарда и более благоприятное течение заболевания. Также при анализе эффективности исследуемого лечения в отдельных подгруппах выявлено, что эплеренон снижал риск ССО (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация из-за сердечно-сосудистых причин) у мужчин, у больных моложе 65 лет, с пульсовым АД при включении  $> 45$  мм рт. ст., с уровнем калия в сыворотке при включении  $< 4$  ммоль/л, с уровнем креатинина в тот же период времени  $< 96$  мкмоль/л, без СД, с АГ до включения, с ФВ ЛЖ  $< 35\%$ , подвергавшихся ЧКВ в первые 14 дней с момента ИМ, у получавших лечение и бета-блокаторами, и иАПФ, у получавших или не получавших ингибиторы АПФ, у получавших диуретики, ацетилсалициловую кислоту, гиполипидемические препараты.

Через 27 мес. терапии эплеренон снижал риск летального исхода по любым причинам (общую смертность) на 15% (ОР — 0,85; 95% ДИ — 0,75–0,96;  $p = 0,008$ ) по сравнению с плацебо, преимущественно за счет снижения смертности в результате нарушений со стороны ССС. Риск сердечно-сосудистой смерти / госпитализации в группе эплеренона снизился на 13% (ОР — 0,87; ДИ — 0,79–0,954;  $p = 0,002$ ). Установлено, что низкая (25 мг/сут) доза эплеренона также обеспечивала заметное снижение смертности и заболеваемости в ранние сроки после ИМ. Вероятным объяснением кардиопротективных эффектов эплеренона у больных ИМ с дисфункцией ЛЖ и признаками СН может быть замедление раннего электрического и структурного ремоделирования ЛЖ. Эплеренон не влияет на процессы формирования постинфарктного рубца, напротив, предотвращая

## Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

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



**акрихин**

Информация для медицинских и фармацевтических работников

Снижает внезапную смертность на 1/3<sup>1</sup>

Снижает количество госпитализаций<sup>2</sup>

Улучшает функцию миокарда<sup>3</sup>

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

Производитель - фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша  
АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область, Ногинский район,  
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03

реактивный фиброз в участках, отдаленных от зоны ИМ, может препятствовать процессу постинфарктного ремоделирования сердца и улучшать прогноз жизни пациентов. Концентрация альдостерона в крови больных, включенных в исследование, была нормальной, что может служить достаточным подтверждением эффективности применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов у больных с ХСН и нормальным уровнем альдостерона в крови [11].

Таким образом, длительное лечение эплереноном в дозе от 12,5 до 50 мг/сут под контролем уровня калия, начатое в первые 3–14 сут после ИМ у больных с низкой ФВ ЛЖ (< 40%) и клиническими признаками ХСН и/или СД в добавление к стандартному лечению (ацетилсалициловая кислота, бета-блокатор, иАПФ), оказалось эффективным в отношении снижения смертности от всех причин и предотвращения ССО.

В исследовании EMPHASISHF [12] принимали участие 2737 больных с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ — 30% и менее или в диапазоне 30–35% при сочетании с уширенным более 130 мс комплексом QRS по данным электрокардиограммы) и ХСН, соответствующей II ФК по NYHA, на фоне адекватной лекарственной терапии. В ходе выполнения исследования основной комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ и первой госпитализации по поводу утяжеления СН в группе эплеренона и группе плацебо достигал 18,3 и 25,9% соответственно (ОР=0,63 при 95% ДИ от 0,54 до 0,74;  $p < 0,001$ ). Исследование было прекращено досрочно в связи с преимуществом применения эплеренона по сравнению с плацебо, по данным промежуточного анализа.

В исследовании REMINDER [13] были включены 1012 больных с острым ИМ с подъемом сегмента ST, без СН в анамнезе или признаков текущей СН, с ФВ ЛЖ < 40%, без почечной недостаточности. Пациенты получали эплеренон 25–50 мг/сут или плацебо на фоне стандартной терапии. Титрация дозы эплеренона осуществлялась на 2-е сут до 50 мг в соответствии с уровнем калия в сыворотке и функцией почек. К концу исследования 88,6% пациентов в группе эплеренона получали 50 мг. Лечение начиналось в течение первых 24 ч после появления симптомов болезни и, желательно, в течение первых 12 ч. Комбинированная первичная конечная точка включала: сердечно-сосудистую смертность, увеличение длительности данной или повторную госпитализацию в связи с развитием СН, устойчивую желудочковую тахикардию или фибрилляцию желудочков, а также снижение ФВ ЛЖ < 40% или повышение уровня натрийуретических пептидов через 1 мес. после рандомизации.

В результате через 10,5 мес. наблюдения первичная конечная точка снизилась с 29,4% (149 случаев) в группе плацебо до 18,2% (92 случая) в группе эплеренона ( $p < 0,0001$ ) со значительным 42% снижением относительного риска. Натрийуретические пептиды (мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) оказались повышенными через 1 мес. у 25,9% контрольных пациентов и у 16% получавших эплеренон ( $p < 0,0002$ ).

BNP обладает высокой отрицательной прогностической ценностью (>90%) в диагностике СН, поэтому этот показатель использовался как суррогатный маркер дисфункции ЛЖ. Определение уровня BNP в плазме крови помогает оценить степень тяжести ХСН, прогнозировать дальнейшее развитие заболевания, а также оценивать эффект проводимой терапии, выявить больных с дисфункцией ЛЖ раньше,

чем появятся ее клинико-инструментальные признаки (включая начальные изменения при эхокардиографии). Таким образом, благоприятное изменение профиля натрийуретических пептидов свидетельствует о том, что раннее назначение эплеренона способно предотвращать появление признаков СН у пациентов после острого ИМ.

В исследовании REMINDER также был продемонстрирован высокий профиль безопасности эплеренона, уровень гиперкалиемии был сравним в группе эплеренона и группе плацебо, не было отмечено никаких существенных различий в изменении АД или лабораторных маркеров почечной недостаточности, не было неблагоприятных событий, ведущих к прекращению приема препарата, смерти или гинекомастии. Таким образом, в исследовании REMINDER показано, что добавление эплеренона к стандартной терапии в течение 24 ч после появления симптомов улучшает клинические исходы у пациентов с острым ИМ, с подъемом сегмента ST, без подтвержденной СН или ФВ ЛЖ < 40%. Такое благоприятное изменение эффективности лечения сопровождается благоприятным профилем безопасности и переносимости эплеренона и не ведет к увеличению числа побочных эффектов терапии.

#### **ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ПРЕИМУЩЕСТВА И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ АНТАГОНИСТОВ АЛЬДОСТЕРОНА**

Несмотря на удовлетворительную переносимость спиронолактона в течение непродолжительного лечения, по-видимому, для длительной терапии больных ССЗ целесообразно назначение эплеренона ввиду его высокой эффективности и лучшего профиля безопасности.

Эплеренон лишен эффектов, обусловленных взаимодействием с андрогеновыми и прогестероновыми рецепторами. Аффинность к этим рецепторам у эплеренона в 100–1000 раз ниже, чем у спиронолактона. Обладая также более низкой аффинностью и к минералокортикоидным рецепторам *in vitro*, доза эплеренона *in vivo* составляет 50–75% от дозы спиронолактона для развития адекватной альдостероновой блокады. Период полувыведения эплеренона составляет 3–5 ч в отличие от такового спиронолактона. Эплеренон не имеет активных метаболитов (метаболизируется с участием изофермента CYP3A4 цитохрома P450), и насыщение препаратом наступает уже через 48 ч от начала терапии [1].

Экскреция эплеренона происходит через почки (около 67%) и через желудочно-кишечный тракт (около 33%). Вышеперечисленные свойства дают возможность более легкого «управления» этим препаратом, что важно при лечении пациентов с ХСН. Именно у данного контингента при интенсивной мочегонной терапии петлевыми диуретиками в сочетании со спиронолактоном (даже при тщательном мониторинге диуреза и веса больного) часто происходит нарастание уровня креатинина и калия даже спустя несколько дней после отмены спиронолактона из-за наличия активных метаболитов препарата и длительного периода их полувыведения (от 12 до 96 ч). В такой ситуации период выведения спиронолактона из организма может значительно возрастать, т. к. пациенты с декомпенсированной ХСН, как правило, имеют нарушение функции не только почек, но и печени. В этом отношении применение эплеренона обладает более высоким профилем безопасности.

Частота применения антагонистов АС у пациентов с показаниями к их применению равна 33–36% [11]. Зачастую причиной отказа от назначения эффективного антагониста минералокортикоидных рецепторов эплеренона является его высокая стоимость. В настоящее время внедрение в лечебную практику эффективных дженериков эплеренона, более дешевых по сравнению с оригинальным препаратом, позволяет расширить его использование в клинической практике. Препарат Эспири (АО «Акрихин») биоэквивалентен оригинальному эплеренону, что в сочетании с экономической доступностью, несомненно, позволит использовать его по тем же показаниям, что и оригинальный эплеренон, а также повысит приверженность пациентов лечению.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиперальдостеронизм выявляется при многих ССЗ, что способствует увеличению риска развития их осложнений. Эффективное применение антагонистов альдостерона для профилактики и лечения ССЗ (первичный альдостеронизм, АГ, ИМ, ХСН и т. д.) подтверждено результатами клинических исследований. Длительное лечение эплереноном оказалось эффективным в отношении снижения смертности и предотвращения ССО.

Селективный антагонист минералокортикоидных рецепторов эплеренон имеет несомненные преимущества перед спиронолактоном. Мощная доказательная база, лучший профиль безопасности и переносимости, пред-

сказуемый дозозависимый эффект, не связанный с функцией печени, меньший риск развития лекарственных взаимодействий позволяют рекомендовать этот препарат как средство выбора для блокады альдостерона у пациентов с первичным альдостеронизмом, АГ, ИМ и ХСН.

## Литература

1. Deinum J., Riksen N.P., Lenders J.W. Pharmacological treatment of aldosterone excess // *Pharmacol Ther.* 2015. Vol. 154. P. 120–133.
2. Mosso L., Carvajal C., Gonzalez A. et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease // *Hypertension.* 2003. Vol. 42(2). P. 161–165.
3. Muiesan M.L., Salvetti M., Paini A. et al. Inappropriate left ventricular mass in patients with primary aldosteronism // *Hypertension.* 2008. Vol. 52(3). P. 529–534.
4. Catena C., Colussi G., Nadalini E. et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment // *Arch Intern Med.* 2008. Vol. 168(1). P. 80–85.
5. Krum H., Nolly H., Workman D. et al. Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in hypertensive patients // *Hypertension.* 2002. Vol. 40(2). P. 117–123.
6. Pitt B., Reichek N., Willenbrock R. et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study // *Circulation.* 2003. Vol. 108(15). P. 1831–1838.
7. Kumbhani D.J., Steg P.G., Cannon C.P. et al. Resistant hypertension: a frequent and ominous finding among hypertensive patients with atherothrombosis // *Eur Heart J.* 2013. Vol. 34(16). P. 1204–1214.
8. 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. Vol. 55(5). P. 1137–1142.
9. Dahal K., Kunwar S., Rijal J. et al. The effects of aldosterone antagonists in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomized and nonrandomized studies // *Am J Hypertens.* 2015. Vol. 28(11). P. 1376–385.
10. Williams B. The principal results of the Prevention and Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY) — Optimal treatment of drug resistant hypertension — PATHWAY 2. // *European Society of Cardiology 2015 Congress.* August 31, 2015. London, GB. Abstract 4137.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

сайт  
для практикующих  
врачей

всегда на связи

[www.rmj.ru](http://www.rmj.ru)



Полные тексты статей по заболеваниям сердечно-сосудистой системы читайте в разделе «Кардиология». Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!