

Клиническая эффективность антагонистов минералокортикоидных рецепторов в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью

С.А.Бернс¹, К.В.Зверев², А.Л.Мясников²

¹ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России;

²ГУЗ Городская клиническая больница №71 Департамента здравоохранения г. Москвы

Актуальность

Несмотря на значительные достижения в понимании механизмов развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), выживаемость пациентов и качество их жизни остаются неудовлетворительными. Именно поэтому продолжается активный поиск новых подходов к профилактике и лечению ХСН в первую очередь с позиций эффективного противодействия нейрогормональной активации. Последняя в настоящее время признается ведущим механизмом прогрессирования этого заболевания [1].

На сегодняшний день в медицинском сообществе формируется общая единая точка зрения в отношении использования антагонистов минералокортикоидных рецепторов в клинической практике. К широко известным антагонистам минералокортикоидных рецепторов относятся спиронолактон, эплеренон и их аналоги. Многочисленные сообщения об их применении в разных клинических ситуациях, в том числе при гипертонии, после инфаркта миокарда (ИМ) и сердечной недостаточности (СН), подтверждают эффективность и безопасность данных препаратов [2–5].

Вследствие этого они были включены в разные национальные и международные руководства [6, 7].

Основные механизмы действия антагонистов минералокортикоидных рецепторов

Механизмы, посредством которых антагонисты минералокортикоидных рецепторов, такие как спиронолактон и эплеренон, обеспечивают сердечно-сосудистую защиту у пациентов с ХСН, на сегодняшний день достаточно хорошо изучены. Активация минералокортикоидных рецепторов как альдостероном, так и кортизолом играет важную роль в патофизиологии СН.

Альдостерон является минералокортикоидом, продуцируемым в коре надпочечников, однако, в течение последних лет показана также возможность его образования в структурах стенки сосудов и миокарда. Секреция альдостерона контролируется рядом биологических систем, ведущее место среди которых занимает ренин-ангиотензиновая. Кроме того, в регуляции образования альдостерона принимают участие системы натрийуретических гормонов, допамина, адренокортикотропного гормона, симпатическая система. Важную роль в контроле темпов секреции альдостерона играют уровни калиемии: даже при небольшом увеличении содержания калия в сыворотке крови секреция альдостерона существенно возрастает.

Несмотря на терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) и β-адреноблокаторами, пациенты даже с легкой степенью СН могут иметь персистентно повышенные уровни альдостерона и кортизола в

плазме. Упомянутые группы препаратов не блокируют минералокортикоидные рецепторы.

Альдостерон обладает плеiotропным действием на органы и системы, включая почки, сердце, мозг и сосуды [8–11]. Плеiotропные свойства играют исключительно важную роль в регуляции баланса натрия и жидкости через объемзависимый механизм [9]. За последние несколько лет ряд исследований, в том числе работа С.Brilla и соавт. [12], продемонстрировали и расширили представления об экстраренальной роли альдостерона в развитии внесосудистой патологии, в том числе – ремоделировании желудочков [10] и фиброза миокарда [10, 11]. В экспериментальных моделях было показано, что активация минералокортикоидных рецепторов стимулирует кардиальный фиброз. Были представлены данные о том, что при длительном (более 3 нед) устойчивом увеличении уровней альдостерона в циркулирующей крови происходит значительное ускорение пролиферации фибробластов с выраженной стимуляцией процессов периваскулярного фиброобразования (включая как крупные, так и средние и мелкие сосуды, в том числе интрамиокардиальные – в предсердиях и желудочках – и другие – интраорганные) [13].

К другим в настоящее время изученным экстраренальным эффектам альдостерона относят его опосредованную роль в регуляции функции эндотелия сосудов и инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом [14]. Однако остается неопределенность касательно соотношения локальной или системно-опосредованной роли альдостерона [12, 14, 15].

Механизм действия антагонистов минералокортикоидных рецепторов заключается в конкурентном связывании с внутриклеточными и мембранными рецепторами альдостерона, которые инактивируются, что приводит к блокированию биологических эффектов альдостерона.

У пациентов с СН, а также у больных после ИМ использование антагонистов минералокортикоидных рецепторов снижало скорость обмена внеклеточного матрикса, которую оценивали посредством измерения уровней биомаркеров коллагена в сыворотке. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют, что антагонисты минералокортикоидных рецепторов благоприятно влияют также на другие важные механизмы, для которых доказана роль в прогрессировании СН [2].

Так, в экспериментальных работах продемонстрировано: увеличение NO-зависимой вазодилатации; снижение апоптоза миокардиоцитов, активации тромбоцитов, образования супероксида, уровней норадреналина в плазме, электрического ремоделирования предсердий и желудочков и синтеза коллагена фибробластами.

На сегодняшний день различают неселективный (спиронолактон) и селективный (эплеренон –

Инспра®) антагонисты рецепторов альдостерона. Первый из них наряду с влиянием собственно на рецепторы альдостерона связывается также с андрогеновыми, прогестероновыми и, в меньшей степени, глюкокортикоидными рецепторами, что может быть причиной развития ряда побочных эффектов – гиперкалиемии, гинекомастии, нарушений менструального цикла и острого повреждения почек; второй достаточно избирательно связывается с рецепторами альдостерона, вследствие чего рассматривается как более безопасный [2–4, 7, 16–18].

Именно диапазон побочных эффектов, выявленных в ходе работы со спиронолактоном, впоследствии привел к его модификации и синтезу эплеренона. Спиронолактон был разработан в 1950-х годах как 17-spiro-lactone в основном в качестве калийсберегающего диуретика. Эплеренон является производным мексренона, метаболита спиронолактона [19]. Принципиальным структурным различием между этими препаратами является то, что спиронолактон подобен по строению своей молекулы прогестерону [20], что объясняет часто наблюдаемые антиандрогенные побочные эффекты [2–4]. Оба препарата имеют хорошую биодоступность при приеме с пищей. Концентрация эплеренона в плазме достигает пика примерно через 1,5–2 ч после приема внутрь, период полураспада составляет 4–6 ч [21], что значительно меньше такового показателя у спиронолактона (13,8–16,3 ч) [21, 22].

Эплеренон – первый блокатор рецепторов альдостерона, применение которого было разрешено благодаря улучшению выживаемости пациентов с клиническим признаками стабильной ХСН после острого ИМ и систолической дисфункции левого желудочка (фракция выброса – ФВ – менее 40%). В исследовании EPHE-SUS (Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study) [18], изучавшем эффективность эплеренона и его влияние на выживаемость пациентов с СН после острого ИМ, было установлено, что эплеренон, добавленный к стандартной терапии, снижал смертность на 15%.

Механизм действия эплеренона не вполне ясен. Он может влиять на СН, действуя на уникальные рецепторы быстрого ответа (в отличие от ядерных рецепторов медленного ответа), присутствующие в мембране клеток сердца, вызывая подавление опосредованной альдостероном апоптотической гибели клеток.

Эффективность антагонистов минералокортикоидных рецепторов в лечении ХСН с позиции доказательной медицины

Обсуждая эффективность эплеренона, в первую очередь следует отметить исследование EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure). Целью данного исследования было изучение эффектов эплеренона, который добавлялся к базовой терапии, на клинические исходы у пациентов с систолической СН и легкими симптомами СН (т.е. симптомами II функционального класса – ФК – по NYHA – New York Heart Association). Пациенты распределялись в группы получения эплеренона (Инспра®, «Пфайзер») либо плацебо. Эплеренон вначале назначался в дозе 25 мг 1 раз в день, и доза увеличивалась через 4 нед до 50 мг 1 раз в день (либо лечение начинали с дозы 25 мг каждый 2-й день и через 4 нед переходили на ежедневный прием этой дозы, если оценочная скорость клубочковой фильтрации – СКФ составляла от 30 до 49 мл/мин/1,73 м²) при условии, что уровень калия в сыворотке не превышал 5,0 ммоль/л [2].

Первичным клиническим исходом была совокупная конечная точка смерти от сердечно-сосудистых причин или первой госпитализации по поводу СН. Заранее определенными подтверждаемыми вторичными исхо-

дами были госпитализация вследствие любой причины и по поводу СН или смерть от любой причины. Смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализация по поводу СН (первичный исход) возникли у 249 (18,3%) пациентов в группе эплеренона и 356 (25,9%) больных в группе плацебо (рис. 1, а). Соотношение риска (СР) для первичного исхода в группе эплеренона по сравнению с группой плацебо составило 0,63 (95% доверительный интервал – ДИ – 0,54–0,74; $p < 0,001$).

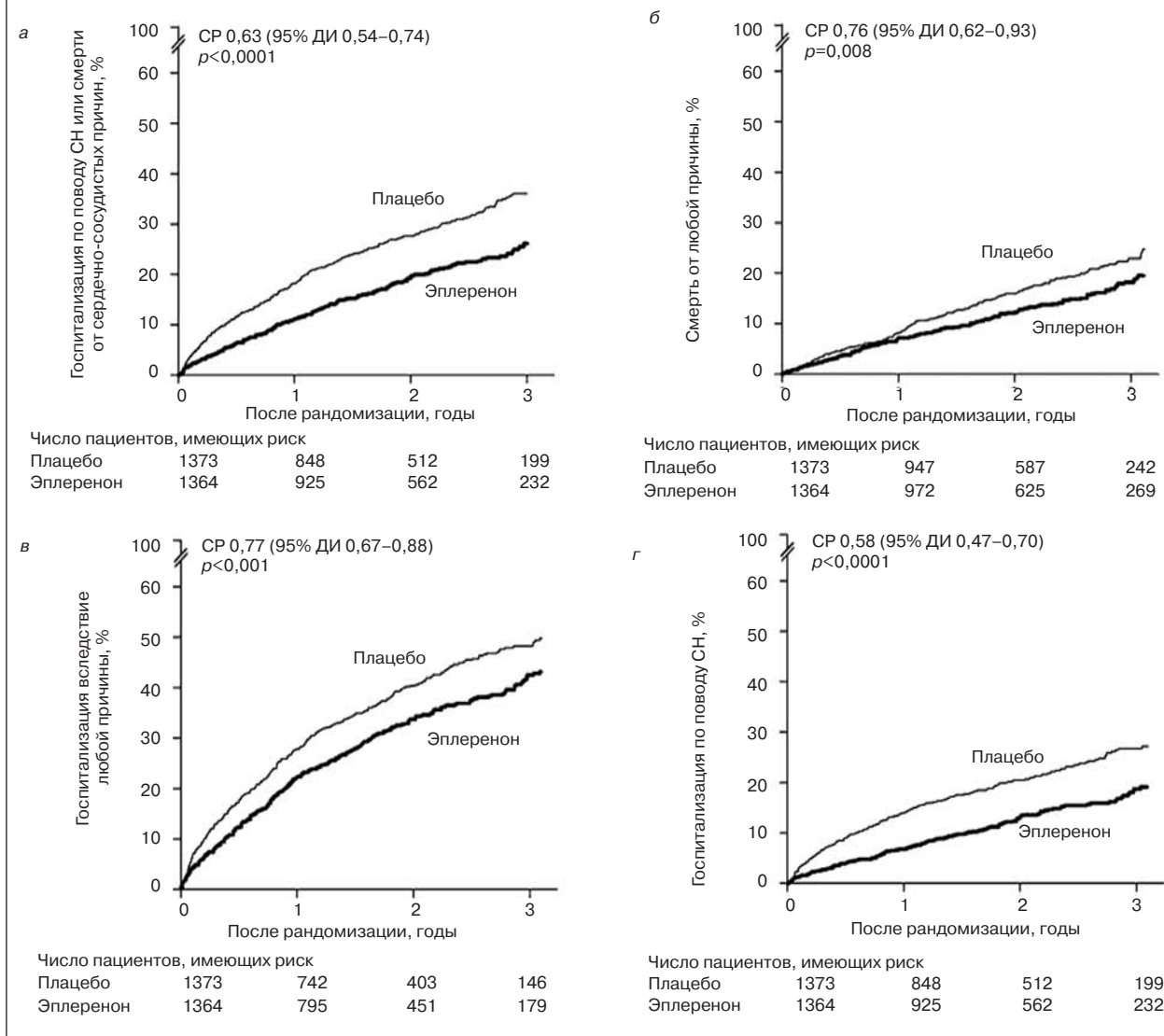
Смерть от любой причины или госпитализация по поводу СН возникла у 270 (19,8%) пациентов в группе эплеренона по сравнению с 376 (27,4%) больными в группе плацебо (СР 0,65; 95% ДИ 0,55–0,76; $p < 0,001$). В целом умер 171 (12,5%) пациент в группе эплеренона и 213 (15,5%) больных в группе плацебо (СР 0,76; 95% ДИ 0,62–0,93; $p = 0,008$); рис. 1, б. В группе плацебо были отнесены к сердечно-сосудистым причинам 185 (13,5%) смертей, в то время как в группе эплеренона – 147 (10,8%) смертей. Среди пациентов, принимающих эплеренон, 408 (29,9%) были госпитализированы вследствие любой причины по сравнению с 491 (35,8%) больными в группе плацебо (рис. 1, в). Из пациентов, получавших эплеренон, 164 (12,0%) были госпитализированы по поводу СН по сравнению с 253 (18,4%) больными, получавшими плацебо (рис. 1, г). Общее количество госпитализаций (включая вторую и последующие) было также ниже в группе эплеренона (750 по сравнению с 951 в группе плацебо; снижение 24%; $p < 0,001$), как и общее количество госпитализаций вследствие сердечно-сосудистых причин (509 по сравнению с 699, снижение 29%; $p < 0,001$) и госпитализаций по поводу СН (273 по сравнению с 429; снижение 38%; $p < 0,001$).

Как и ожидалось, в данном исследовании была выявлена повышенная частота развития гиперкалиемии среди пациентов, получавших эплеренон. Эта находка подчеркивает необходимость серийного измерения уровней калия в сыворотке и соответствующей коррекции дозы эплеренона. В то же время риск развития гиперкалиемии был сведен к минимуму посредством исключения пациентов с исходным уровнем калия в сыворотке свыше 5,0 ммоль/л и исходной оценочной СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м². И наоборот, риск гипокалиемии был существенно снижен среди пациентов, получавших эплеренон. Эта находка является важной, поскольку уровень калия в сыворотке ниже 4,0 ммоль/л ассоциировался с повышенным риском смерти от любой причины среди пациентов с систолической СН. Данное исследование имеет некоторые ограничения. Так, результаты не могут быть экстраполированы на всех больных с легкими симптомами, поскольку для включения в это исследование пациенты должны были иметь дополнительные факторы, повышающие сердечно-сосудистый риск, включая возраст свыше 55 лет, в большинстве случаев ФВ не более 30% и недавнюю госпитализацию по поводу сердечно-сосудистой причины [2].

Хотелось бы обратить внимание на немаловажный факт – преждевременное прекращение исследования могло привести к недооценке величины лечебного эффекта, однако его результаты согласуются с данными, полученными в исследовании RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) [3]. В то же время следует учитывать, что клиническая эффективность спиронолактона в исследовании RALES была продемонстрирована на иной базовой терапии, нежели – эплеренона в исследовании EMPHASIS-HF.

Известно, что степень активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы возрастает с увеличением тяжести ХСН [23]. Как БРА, так и альдостерон могут приводить к фиброзу предсердий и тем самым способствовать развитию фибрилляции предсердий (ФП) [24, 25].

Рис. 1. Оценка с применением метода Каплана–Мейера кумулятивной частоты первичного клинического исхода и других исходов в соответствии с исследуемой группой.



В настоящее время альдостерон рассматривается как один из важных нейрогуморальных факторов развития так называемого «электрического ремоделирования» миокарда у больных с ХСН и постинфарктных пациентов; показано, что он способствует развитию у этих пациентов нарушений реполяризации и изменениям функции ионных каналов мембраны миокардиоцитов.

Очевидно, что развитие ФП с последующим снижением насосной функции сердца может вызывать нарушение гемодинамики и снижение переносимости физической нагрузки, а следовательно, и увеличение ФК ХСН [26, 27]. Вследствие этого методы лечения, способные помешать прогрессированию ХСН, являются концептуально привлекательными. В свете сказанного представляется интересным проведенный субанализ в рамках исследования EMPHASIS-HF [28].

Целью данного подисследования был анализ возникновения впервые возникшей ФП или трепетания предсердий у пациентов II ФК по NYHA и с ФВ не более 35%.

ФП является часто встречающейся аритмией при ХСН и связана с тяжестью последней. Ежегодная заболеваемость ФП в данном исследовании составила 3%, что соответствует этому же параметру: от 4 до 5% в исследовании COMET [29] и SHIFT [30].

Новые эпизоды ФП встречались значительно реже на фоне приема эплеренона: 25 (2,7%) из 911 по сравнению с 40 (4,5%) из 883 в группе пациентов, принимающих плацебо ($p < 0,034$). Риск сердечно-сосуди-

стой смерти или госпитализации по поводу ухудшения СН существенно не отличался как у пациентов с ФП, так и без нее на фоне приема эплеренона. Кроме того, примечательным является факт снижения стоимости лечения на 42% на фоне приема эплеренона вследствие предотвращения риска развития ФП.

Механизмы, с помощью которых эплеренон снижает заболеваемость ФП, остаются не до конца изученными. Вероятно, следует принимать во внимание, что активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы может способствовать ремоделированию и развитию фиброза предсердий, которые считаются ключевыми триггерами ФП. В эксперименте на животных моделях было показано, что антагонисты минералокортикоидных рецепторов уменьшали выраженность структурного и электрического ремоделирования предсердий [23–25]. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов могут также уменьшить электрическую нестабильность миокарда путем снижения риска развития гипокалиемии.

Эффект применения эплеренона у пациентов, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) с ранее перенесенным ИМ в сочетании с левожелудочковой систолической дисфункцией, проанализирован в субанализе в рамках исследования EPHEUS [31].

В целом сердечно-сосудистая смертность была достоверно ниже среди пациентов, подвергшихся ЧКВ по сравнению с больными, леченными консервативно: 7%

против 16% ($p < 0,0001$) соответственно. В то же время частота нефатальных событий была схожей. В целом хороший эффект эплеренона был показан как для пациентов с ЧКВ, так и без них, с учетом того, что применение эплеренона в когорте пациентов с ЧКВ не повлияло на клинические исходы, связанные с ангиопластикой, включая возвратную стенокардию, развитие острого коронарного синдрома или необходимость в дальнейшей реваскуляризации.

В обзоре М.Данжума и соавт. (2014 г.) [32] была принята попытка сравнения распространенности побочных эффектов применения спиронолактона и эплеренона, что может помочь врачу в стратификации риска при выборе решения о соответствующем предпочтении того или иного антагониста альдостерона в разных клинических ситуациях.

Недавно опубликованные отчеты подтвердили более низкие показатели распространенности связанных с полом побочных эффектов на фоне приема эплеренона по сравнению со спиронолактоном. Однако существуют не такие уж большие различия между этими препаратами в отношении других неблагоприятных эффектов, включая гиперкалиемию и почечную недостаточность. Кроме того, эплеренон биотрансформируется преимущественно при участии CYP3A4, что может приводить к разным лекарственным взаимодействиям [32]. По мере того как наблюдения по использованию эплеренона накапливаются, вполне возможно, что в реальной клинической практике появятся новые данные, не совпадающие с результатами рандомизированных контролируемых клинических испытаний.

Заключение

Подводя итог обсуждения патогенетической роли альдостерона в развитии СН и особенностей механизмов действия антагонистов минералокортикоидных рецепторов, следует принимать во внимание проведенные в последние годы клинические исследования, характеризующиеся убедительной доказательной базой.

В отношении эплеренона были показаны достоверное снижение смертности и частоты развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших острый ИМ, улучшение прогноза у больных с ХСН вне зависимости от ее этиологии и достоверное уменьшение частоты развития ФП. Использование эплеренона характеризуется менее выраженным диапазоном побочных эффектов в сравнении со спиронолактоном, что может быть особенно важным для длительной терапии больных со сниженной функцией почек, сахарным диабетом и пожилых.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Унцицкий А.А., Ханина Н.Ю. Перспективные направления в лечении сердечной недостаточности. *Качественная клин. практика*. 2006; 1: 2–9.
2. Zannad F, McMurray JJV, Krum H et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11–21.
3. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17.
4. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–21.
5. Parthasarathy HK, Menard J, White W 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; 29: 980–99.
6. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. ACC/AHA guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. www.acc.org/clinical/guidelines/failure/index
7. Chronic heart failure: management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2010. (Clinical guidelines, CG108).
8. Weinberger MH, Roniker B, Krause SL et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 709–16.
9. Robert V, Ven Thiem N, Cheav SL et al. Increased cardiac types I and III collagen mRNAs in aldosterone-salt hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 30–6.
10. Silvestre J, Heymes C, Abdeslam O et al. Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction: effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis. *Circulation* 1999; 99 (20): 2694–701.
11. Chai W, Garrelds IM, De Vries R et al. Non genomic effects of aldosterone in the human heart: interaction with angiotensin II. *Hypertension* 2005; 46: 701–6.
12. Brilla C, Weber K. Reactive and reparative myocardial fibrosis in arterial hypertension in the rat. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 671–7.
13. Базруй А.Э., Лукашенко Л.В., Яковенко В.Г. Селективный антагонист альдостерона Инспра (эплеренон) в лечении больных, перенесших инфаркт миокарда. *Медицина неотложных состояний*. 2007; 2 (9).
14. Yamaji M, Tsutamoto T, Kawahara C et al. Effect of Eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin A1c levels in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 2010; 160 (5): 915–21.
15. Gomez-Sanchez EP, Ahmad N, Romero DG et al. Origin of aldosterone in the rat heart. *Endocrinology* 2004; 145: 4796–802.
16. Scheepkens H, Vanbolder R, Billiouw JM et al. Life-threatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and Spironolactone: an analysis of 25 cases. *Am J Med* 2001; 110: 438–41.
17. Cruz CS, Cruz AA, Marcilio de Souza CA. Hyperkalemia in congestive heart failure patients using ACE inhibitors and Spironolactone. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1814–9.
18. Pitt B, Bakris G, Ruilope L et al. on Behalf of the EPHEsus Investigators. Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone post acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study (EPHEsus). *Circulation* 2008; 118: 1643–50.
19. De Gasparo M, Joss U, Ramjoue HP et al. Three new epoxy-spirolactone derivatives: characterization in vivo and in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 240 (2): 650–6.
20. Gardiner P, Schrode K, Quinlan D et al. Spironolactone metabolism: steady-state serum levels of the sulfur-containing metabolites. *J Clin Pharmacol* 1989; 29 (4): 342–7.
21. Brown NJ. Eplerenone: cardiovascular protection. *Circulation* 2003; 107 (19): 2512–8.
22. Sica DA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mineralocorticoid blocking agents and their effects on potassium homeostasis. *Heart Fail Rev* 2005; 10 (1): 23.
23. Svedberg K, Eneroth P, Kjeksbus J et al. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation* 1990; 82: 1730–6.
24. Tsai CT, Chiang FT, Tseng CD et al. Increased expression of mineralocorticoid receptor in human atrial fibrillation and a cellular model of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 758–70.
25. Lendeckel U, Dobrev D, Goette A. Aldosterone-receptor antagonism as a potential therapeutic option for atrial fibrillation. *Br J Pharmacol* 2010; 159: 1581–3.
26. Agostoni P, Emdin M, Corra U, et al. Permanent atrial fibrillation affects exercise capacity in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2008; 29: 2367–72.
27. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE et al. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1039–45.
28. Svedberg K, Zannad F, McMurray JJV et al. Eplerenone and Atrial Fibrillation in Mild Systolic Heart Failure. Results From the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 (18): 1598–603.
29. Poole-Wilson PA, Svedberg K, Cleland JG et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7–13.
30. Svedberg K, Komajda M, Bohm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010 376: 875–85.
31. 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; 16: 685–91.
32. Danjuma MI, Mukherjee I, Makaronidis J et al. Converging Indications of Aldosterone Antagonists (Spironolactone and Eplerenone): A Narrative Review of Safety Profiles. *Curr Hypertens Rep* 2014; 16: 414.