

Терапия хронической сердечной недостаточности: возможности эплеренона

А.Л.Верткин[✉], А.У.Абдуллаева, Г.Ю.Кнорринг

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

[✉]kafedrakf@mail.ru

Развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) непосредственно сопряжено с высоким риском развития неблагоприятных исходов у пациентов, включая внезапную сердечную смерть. Медикаментозная коррекция ХСН представляет собой важную медицинскую и социальную проблему. Статья посвящена вопросам применения у больных с ХСН антагонистов минералокортикоидных рецепторов (МКР), в частности селективного антагониста МКР эплеренона, имеющего наиболее убедительную доказательную базу.

Ключевые слова: блокаторы минералокортикоидных рецепторов, альдостерон, спиронолактон, эплеренон, хроническая сердечная недостаточность.

Для цитирования: Верткин А.Л., Абдуллаева А.У., Кнорринг Г.Ю. Терапия хронической сердечной недостаточности: возможности эплеренона. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 73–80.

Review

Therapy for chronic heart failure: the possibilities of eplerenone

A.L.Vertkin[✉], A.U.Abdullaeva, G.Yu.Knorrning

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

[✉]kafedrakf@mail.ru

Abstract

The development of chronic heart failure (CHF) is directly associated with a high risk of adverse outcomes in patients, including such case as sudden cardiac death. Medication management in CHF is a major health and social problem. The article deals with the use of mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) in patients with CHF. The selective MRA – eplerenone plays the main role in this treatment, because of statistically significant evidence-based data.

Key words: mineralocorticoid receptor blockers, aldosterone, spironolactone, eplerenone, chronic heart failure.

For citation: Vertkin A.L., Abdullaeva A.U., Knorrning G.Yu. Therapy for chronic heart failure: the possibilities of eplerenone. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 73–80.

Длительное время альдостерон рассматривали преимущественно как регулятор гомеостаза натрия, калия и воды [1]. Однако данные последних лет в корне изменили представление о влиянии этого гормона на организм как здорового, так и больного человека [2]. Определено, что длительное повышение концентрации альдостерона в крови, независимо от влияния на уровень артериального давления (АД), приводит к развитию осложнений сосудистых заболеваний, патологических изменений сердца и почек, а также к метаболическим нарушениям.

Воздействуя на рецепторы в эпителиальных и неэпителиальных тканях, альдостерон вызывает повышение АД, увеличивает реабсорбцию натрия и задержку жидкости в организме и снижает уровень калия [3]. В свою очередь, секрецию альдостерона увеличивают активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и усиление синтеза ангиотензина II (АТ II) либо повышение уровня калия плазмы крови. Кроме того, существует и местный синтез альдостерона в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, в сердечной мышце, также регулируемый АТ II и изменениями водно-электролитного баланса. Предположительно, именно локальный синтез альдостерона в сердце может играть негативную роль в процессах постинфарктного ремоделирования [4].

За физиологические эффекты альдостерона ответственные рецепторы минералокортикоидных рецепторов (МКР), которые обнаружены во многих тканях: в эпителии почечных канальцев, кишечнике, эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов, сердце, легких и нервной системе. Высокое сродство к МКР присуще не только альдостерону, но и другому гормону – кортизолу. К классическим прояв-

лениям активации МКР относятся изменения водно-электролитного баланса: усиление реабсорбции натрия и воды, а также экскреции калия. Эти эффекты опосредованы ядерными МКР. Процесс активации МКР при воздействии альдостерона включает две фазы: первую – экспрессию сигнальных пептидов (раннюю фазу) и вторую – экспрессию непосредственно ионных каналов (позднюю фазу). Продолжительность ранней фазы составляет 1–6 ч, поздней – 6–24 ч [5].

Однако при инфузии альдостерона эффект развивается значительно быстрее – повышение периферического сосудистого сопротивления и увеличение сердечного выброса наблюдаются уже через 3–6 мин. Такой быстрый эффект связывают с существованием мембранных (неядерных) МКР. Воздействие альдостерона на этот тип рецепторов приводит к активации «быстрых» кальциевых каналов и экспрессии протеинкиназы С [6].

При этом именно локально синтезированный альдостерон, связываясь с мембранными рецепторами, играет ведущую роль в развитии патологии сердца и сосудов. Одним из механизмов влияния альдостерона на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является формирование эндотелиальной дисфункции. Доказано, что повышение уровня альдостерона сопряжено с повышением жесткости артерий у больных артериальной гипертензией (АГ) [7]. Воздействие альдостерона на функцию эндотелия не ограничено участием в регуляции тонуса сосудов. Усиленный синтез альдостерона приводит также к росту продукции ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (РАI-1) [8, 9]. Влиянием альдостерона на синтез РАI-1 объясняют, в частности, формирование гипертонической нефропатии. Избыток РАI-1 ассоциирован с коагулопа-

тиями, развитием микротромбоза и последующего фиброза почечных артериол [9].

Другие неблагоприятные воздействия альдостерона на сердечно-сосудистую систему:

- стимуляция локального интраваскулярного воспаления;
- увеличение синтеза коллагена фибробластами миокарда;
- увеличение зоны ишемии и некроза миокарда (показано в экспериментальных моделях);
- возникновение апоптоза миокардиоцитов (продемонстрировано в экспериментальных моделях на животных);
- снижение барорефлекторной чувствительности;
- блокирование захвата норадреналина миокардом (продемонстрировано в экспериментальных моделях), ухудшение параметров variability сердечного ритма, повышение риска катехоламининдуцированных аритмий;
- увеличение электрического ремоделирования миокарда (при сердечной недостаточности и после инфаркта миокарда – ИМ).

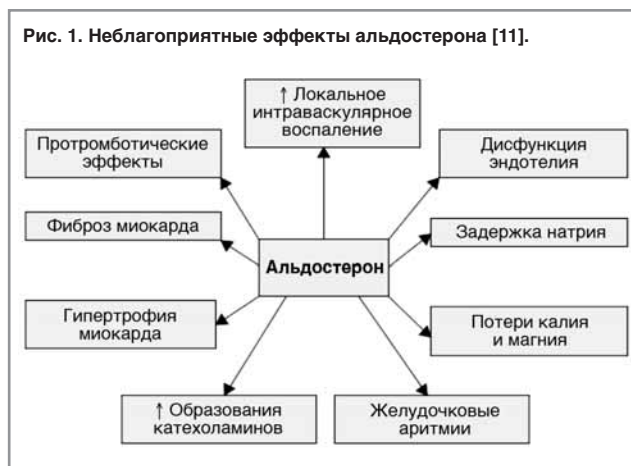
В настоящее время альдостерон рассматривают как важнейший нейрогуморальный фактор развития так называемого электрического ремоделирования миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и пациентов, перенесших ИМ [10]. В частности, доказано, что альдостерон способствует развитию нарушений реполяризации и изменений функции ионных каналов мембраны кардиомиоцитов у таких больных. У пациентов с острым ИМ (ОИМ) этот процесс развивается уже на ранних этапах, предшествуя изменениям структуры и функции камеры левого желудочка (ЛЖ), и служит предиктором возникновения жизнеопасных желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти (рис. 1).

Роль альдостерона в патогенезе ХСН

В настоящее время четко доказана значимость нейрогормональной регуляции в развитии и прогрессировании ХСН. Особенно важна роль РААС и симпатoadrenalовой системы (САС), увеличение активности которых признано патогномичным и прогностически неблагоприятным состоянием для больных с ХСН. Доказательством обоснованности данной концепции, помимо прочего, служит способность таких классов препаратов, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), β -адреноблокаторы (β -АБ) и антагонисты МКР (АМКР), моделировать активность нейрогуморальных систем и устранять их чрезмерную активацию на уровне основных органов-мишеней с сохранением положительных компенсаторных механизмов у больных с ХСН [12].

Активизация РААС при сердечной недостаточности происходит вследствие гипоперфузии почек: синтезируется ренин, под воздействием которого из ангиотензиногена образуется АТ I. В свою очередь, АТ I под воздействием АПФ превращается в АТ II, а затем АТ II и повышение уровня калия в плазме стимулируют синтез альдостерона [13].

Негативная роль вторичного альдостеронизма при ХСН известна достаточно давно. Долгое время высокий уровень минералокортикоидного гормона альдостерона связывали с задержкой жидкости в организме и электролитным дисбалансом (задержкой натрия и потерей калия). Однако исследования последних 20 лет доказали, что отрицательное влияние гиперальдостеронизма при ХСН также ассоциировано с развитием фиброза миокарда, периваскулярным воспалением, дисфункцией эндотелия и васкулопатией, процессами ремоделирования, индукцией окислительного стресса, стимуляцией апоптоза кардиомиоцитов, прогрессирующим ухудшением функции сердца, риском развития жизнеугрожающих аритмий, провоцированием коронарной недостаточности и сердечной недостаточности [14–17].



Следует отметить, что стойкое повышение концентрации альдостерона в крови обнаруживают уже на ранних этапах развития ХСН, и этот процесс ассоциирован с высоким риском неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН при любом функциональном классе (ФК).

Одним из наиболее распространенных факторов риска развития ХСН является перенесенный ИМ, который приводит к необратимым изменениям сердечной мышцы, нарушению систолической функции ЛЖ. Процесс постинфарктного ремоделирования сердца, включающий расширение камер сердца, изменение геометрии ЛЖ (он становится более сферичным) и нарушение сократимости ЛЖ со снижением фракции выброса (ФВ), начинается с первых часов ИМ и завершается к 2–6-му месяцу заболевания.

Постинфарктное ремоделирование сердца сопряжено с активацией нейрогуморальных систем (САС и РААС) и нарастанием дисфункции эндотелия. У больных с ОИМ повышаются уровни норадреналина, эндотелина, цитокинов, АТ II, вазопрессина и альдостерона. Активация синтеза альдостерона в миокарде больного с ИМ увеличивается посредством стимуляции рецепторов к АТ II 1-го типа (в 3,7 раза), роста кардиального уровня АТ II (в 1,9 раза) и активности матричной РНК альдостеронсинтазы (в 2 раза). Высокие уровни альдостерона в моче и плазме крови пациентов с ОИМ выявляют уже в первые часы; они достигают максимума к 3-му дню и у 58% больных остаются высокими при выписке из стационара [18].

«Быстрые эффекты» альдостерона играют важнейшую роль в процессе постинфарктного ремоделирования. Высокие уровни альдостерона рассматривают как предикторы выживаемости пациентов после ОИМ. Так, у больных с высокой концентрацией альдостерона в крови (≥ 141 пг/мл) риск смерти в течение 5 лет после ИМ в 2 раза выше, чем у лиц с низкой концентрацией этого гормона ($< 83,2$ пг/мл). При этом риск развития летального исхода напрямую коррелирует с уровнем альдостерона в сыворотке, даже при отсутствии отклонений от референсных значений [19].

Таким образом, больным после ИМ показано раннее назначение не только ИАПФ, БРА и β -АБ, но и антагонистов МКР.

Антагонисты альдостерона

В настоящее время к классу антагонистов МКР относят три основных препарата: спиронолактон, эплеренон и канренон. Каждый из них имеет определенные фармакологические особенности. Спиронолактон представляет собой неселективный конкурентный антагонист МКР, который структурно сходен с прогестероном и метаболизируется в печени в активные метаболиты. Кроме того, спиронолактон действует и как антагонист андрогеновых рецепторов, слабый антагонист кортикостероидных рецепторов и агонист прогестероновых рецепторов. Такое дей-

ствие спиронолактона на рецепторы определяет его побочные эффекты, включая гиперкалиемию, гипонатриемию, гинекомастию, импотенцию, нарушение менструального цикла, гирсутизм и снижение либидо. Канренон – активный метаболит спиронолактона; он характеризуется длительным периодом полувыведения, но в настоящее время недоступен в России.

Эплеренон – производное спиронолактона, отличающийся селективностью и ограниченной перекрестной реактивностью для андрогенных и прогестероновых рецепторов, поэтому не вызывает многих клинически значимых побочных эффектов, связанных с влиянием на половую сферу, которые отмечают при использовании спиронолактона. Эплеренон связывает МКР более длительно и сильнее, чем их естественный агонист альдостерон, и блокирует их. При этом наблюдается увеличение плазменной концентрации альдостерона, особенно в начале применения препарата, впоследствии синтез альдостерона по механизму отрицательной обратной связи подавляется. Преимущество эплеренона состоит в его высокой селективности к рецепторам альдостерона. Сродство к рецепторам прогестерона при этом составляет менее 1%, а к андрогеновым рецепторам – менее 0,1%. Этим объясняется лучшая переносимость эплеренона и меньшая частота развития побочных эффектов, чем при приеме спиронолактона [20, 21].

Однако среди множества побочных эффектов антагонистов МКР наибольшее беспокойство клиницистов вызывает гиперкалиемию. Частота развития гиперкалиемии в ходе крупных клинических исследований и в общей практике варьирует от 2 до 12% [22–24].

Первые данные о положительном влиянии антагониста МКР I поколения спиронолактона на течение тяжелой сердечной недостаточности опубликованы в 1999 г. после завершения многоцентрового плацебо-контролируемого исследования RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) [25]. Применение спиронолактона (в средней дозе около 25 мг/сут) в дополнение к стандартной терапии ХСН (ИАПФ + диуретик ± β-АБ ± дигоксин) у больных с тяжелой ХСН (III–IV ФК по NYHA) ишемической и неишемической этиологии (ФВ ЛЖ ≤ 35%) снижало риск серьезных осложнений и увеличивало выживаемость пациентов. Согласно результатам данного исследования, несмотря на менее благоприятный прогноз заболевания у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной рассчитанной скоростью клубочковой фильтрации,

положительные эффекты спиронолактона у таких больных были наиболее выражены.

На современном этапе показанием к применению спиронолактона в высоких дозах (максимальные дозы – до 250–300 мг/сут) служит острая декомпенсация тяжелой ХСН. Длительный прием малых доз спиронолактона (25–50 мг, при гиперкалиемии или выраженной почечной дисфункции – 12,5 мг) дополнительно к ИАПФ и β-АБ можно рассматривать в качестве нейрогуморального модулятора у больных с выраженной ХСН III–IV ФК [26].

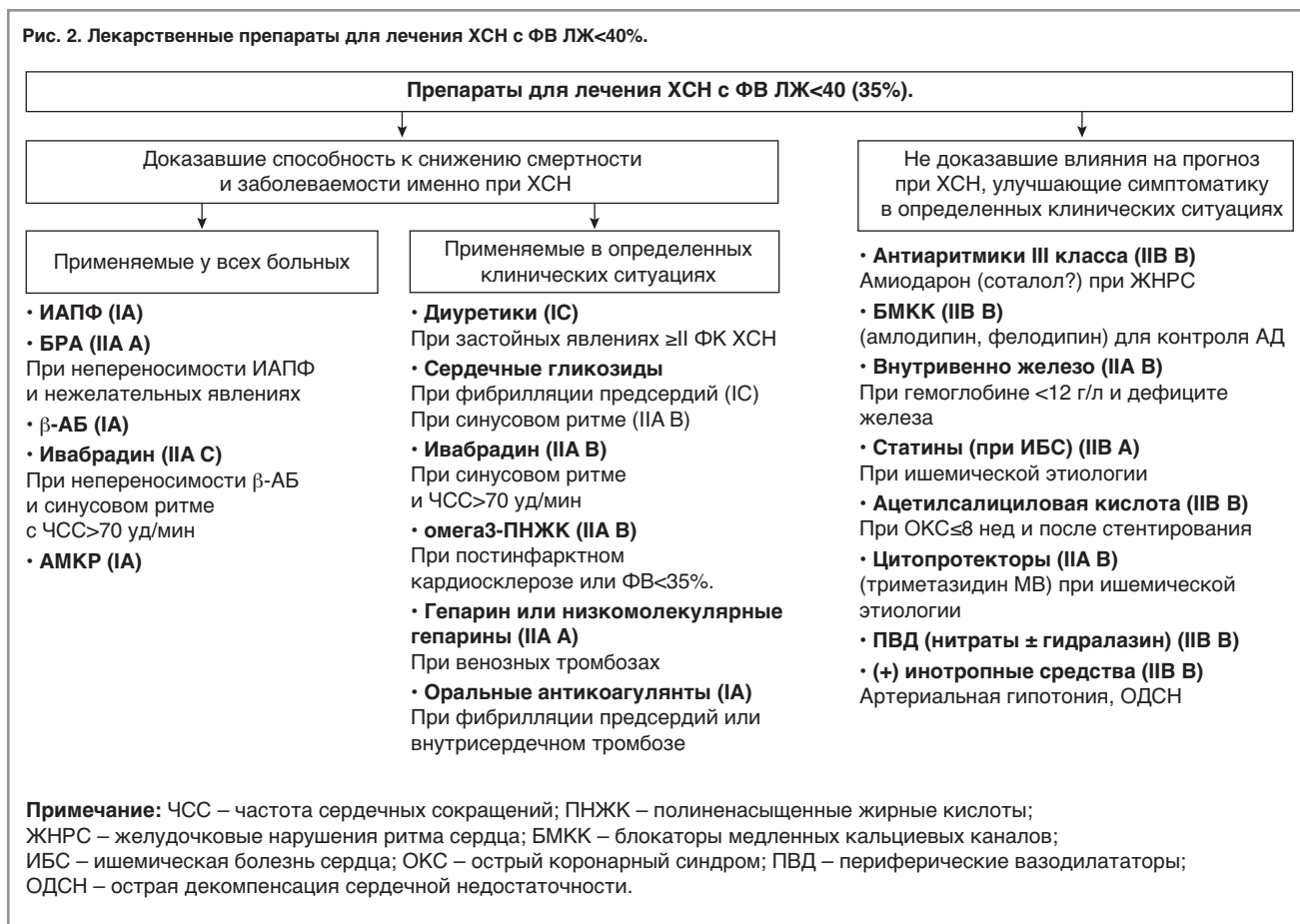
Согласно современным рекомендациям по лечению ХСН, начиная со II ФК показано применение именно тройной нейрогормональной блокады – комбинации блокатора РААС

(ИАПФ или БРА) с β-АБ и АМКР (рис. 2, табл. 1) [12].

Такая схема ведения пациентов с ХСН (включая назначение по показаниям диуретиков и сердечных гликозидов) позволяет существенно улучшить не только качество жизни тяжелых больных, но и реально продлить ее.

Преимущества применения эплеренона в терапии ХСН

Вслед за оптимистичными результатами исследования RALES последовало бесконтрольное применение спиронолактона в комбинации с ИАПФ, что привело к увеличению частоты случаев гиперкалиемии вплоть до летальных исходов [27]. Кроме того, спиронолактон, будучи неселек-



тивным антагонистом альдостерона, блокировал андрогеновые и стимулировал прогестероновые рецепторы, что закономерно приводило к таким характерным нежелательным явлениям, как гинекомастия и импотенция у мужчин, а также боли в молочных железах и нарушения менструального цикла у женщин, встречавшимся у 10% больных в исследовании RALES [25].

Частота побочных эффектов эплеренона, как правило, не превышает таковой при приеме плацебо. Такие побочные эффекты, как гинекомастия у мужчин и вагинальные кровотечения у женщин, при приеме эплеренона встречаются менее чем в 1% случаев. Нарастание уровня калия в крови больных с сохранной функцией почек наблюдают только при приеме высоких доз (свыше 200 мг/сут). При лечении эплереноном возможно увеличение уровней триглицеридов, общего холестерина, креатинина. Все эти эффекты дозозависимы. Случаев передозировки препарата не описано.

Применение эплеренона у пациентов с ХСН II ФК

В соответствии с рекомендациями Европейского и Всероссийского научных обществ кардиологов по ведению

пациентов с сердечной недостаточностью, основным показанием для назначения антагонистов альдостерона служат ХСН III и IV ФК.

Как убедительно показали результаты исследования EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) в 2010 г., добавление эплеренона к стандартной терапии пациентов старше 55 лет с умеренными симптомами ХСН (II ФК по NYHA) любого генеза или систолической дисфункцией ЛЖ с ФВ ЛЖ<30% или 30–35% при QRS>130 мс на электрокардиограмме приводило к снижению общей смертности, смертности из-за ХСН и числа госпитализаций из-за обострения сердечной недостаточности [28]. В целом на фоне приема эплеренона риск появления основного комбинированного показателя неблагоприятных клинических исходов – смерти от ССЗ/госпитализации по причине сердечной недостаточности – уменьшился на 37% ($p<0,001$), а госпитализации по любой причине – на 23% ($p<0,001$); рис. 3, 4.

Как убедительно продемонстрировали результаты исследования EMPHASIS-HF, добавление эплеренона к базовой терапии больных с ХСН II–IV ФК:

Таблица 1. Рекомендации по лечению пациентов с ХСН

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

Рис. 3. Влияние терапии эплереноном на количество госпитализаций по поводу любых причин.

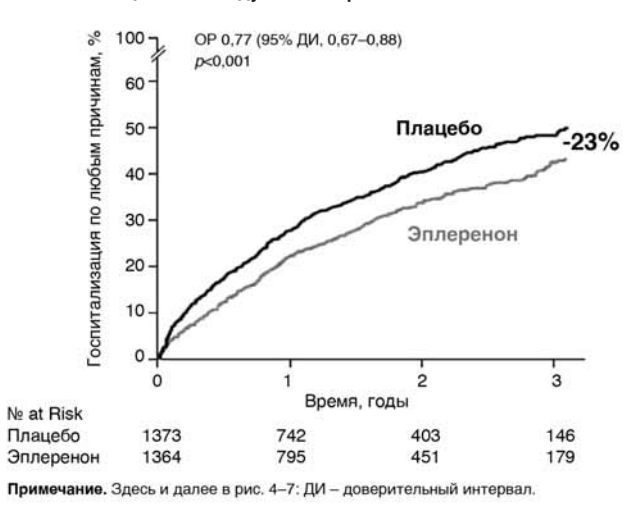
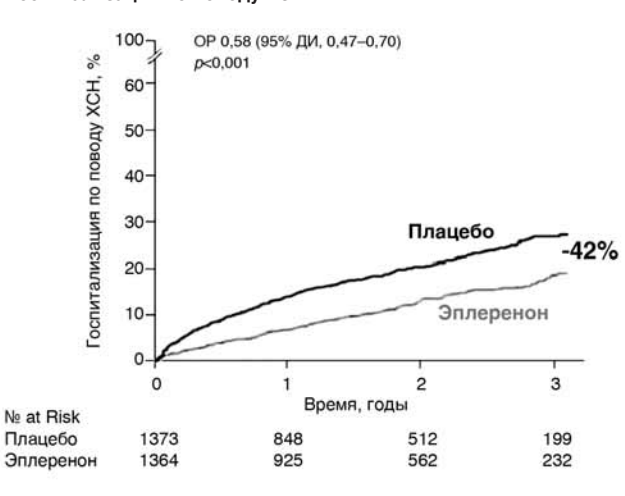


Рис. 4. Влияние терапии эплереноном на количество госпитализаций по поводу ХСН.



- уменьшает количество смертельных исходов в результате ССЗ и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 37% ($p < 0,001$);
- снижает общую смертность на 24% ($p < 0,008$);
- снижает частоту госпитализаций на 23% ($p < 0,001$);
- снижает частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 42% ($p < 0,001$).

Влияние эплеренона на первичные конечные точки выражено во всех подгруппах. Number Needed to Treat (NNT): для предотвращения любых исходов – 19 в год; для предотвращения смертельного исхода – 51 в год.

Таким образом, наличие у больного с ХСН II–IV ФК по NYHA и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ служат абсолютными показаниями к назначению высокоселективного АМКР эплеренона в дозах 25–50 мг/сут (табл. 2). Назначение спиронолактона больным с ХСН II ФК по NYHA не может быть строго рекомендовано ввиду отсутствия надежных доказательств.

Применение эплеренона в терапии ХСН после перенесенного ИМ

Возможность применения АМКР у больных с клиническими признаками сердечной недостаточности и сниженной ФВ ЛЖ (систолической дисфункцией ЛЖ) или сахарным диабетом (СД) после перенесенного ИМ изучена только для эплеренона в крупном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) [29]. У больных СД и с дисфункцией ЛЖ при наличии симптомов сердечной недостаточности считалось необязательным, так как в этих случаях риск развития ССЗ повышен и соответствует таковому у больных с симптомами сердечной недостаточности, но без СД.

В исследование были включены 6632 пациента с давностью перенесенного ИМ от 3 до 14 сут (в среднем 7,3 сут) с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ (средняя ФВ ЛЖ – 33%) и/или клиническими признаками сердечной недостаточности I–IV ФК по NYHA (у 90% участников) или СД на фоне оптимальной медикаментозной и реперфузионной терапии (около 45% больных проведены тромболитическое и чрескожное коронарное вмешательство). Прием эплеренона в комбинации со стандартной терапией у пациентов с ХСН

Таблица 2. Рекомендации по назначению АМКР в клинической практике

Рекомендации	Комментарий	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
<i>Больные с систолической ХСН и дисфункцией ЛЖ</i>			
Европейского общества кардиологов, по диагностике и лечению острой и ХСН, 2012 г.	АМКР рекомендованы всем пациентам с устойчивыми симптомами (II–IV ФК) и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, несмотря на лечение ИАПФ (или БРА) и β -АБ	I	A
Американских обществ American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/ANA), по ведению больных с сердечной недостаточностью, 2013 г.	АМКР рекомендованы всем пациентам с ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$	I	A
<i>Больные с ОКС (ИМ) без подъема сегмента ST (включая нестабильную стенокардию)</i>			
Американских обществ ACCF/ANA, по ведению больных с нестабильной стенокардией и ИМ без подъема сегмента ST, 2011 г.	АМКР назначают больным, получающим терапевтические дозы ИАПФ, с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ и любой симптоматической сердечной недостаточностью или СД при отсутствии почечной дисфункции (клиренс креатинина >30 мл/мин) и гиперкалиемии (концентрации калия в крови <5 мЭкв/л)	I	A
Европейского общества кардиологов, по ведению больных с ОКС без подъема сегмента ST, 2011 г.	Блокада альдостерона посредством эплеренона показана больным, получающим ИАПФ и β -АБ, с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и сердечной недостаточностью или СД без почечной дисфункции и без гиперкалиемии	I	A
<i>Пациенты с ОКС (ИМ) с подъемом сегмента ST</i>			
Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, 2012 г.	АМКР, предпочтительно эплеренон, назначают больным с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ и сердечной недостаточностью или СД при отсутствии почечной недостаточности и гиперкалиемии	I	B
Американских обществ ACCF/ANA, по ведению пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, 2013	АМКР необходимо назначать пациентам, принимающим ИАПФ и β -АБ, с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ и любой симптоматической сердечной недостаточностью или СД	I	B

Таблица 3. Клинические события у пациентов с ОИМ и ХСН в зависимости от сроков начала терапии эплереноном (исследование EPNESUS) [29]

Показатели (Cox-модель)	Инициация в течение 3–7 дней (n=1369) vs плацебо (n=1388), ОР (95% ДИ)	Инициация в течение 8–14 дней (n=1950) vs плацебо (n=1925), ОР (95% ДИ)	Ранняя инициация vs поздняя инициация
Все случаи смерти	0,69 (0,57–0,85), $p=0,001$	0,94 (0,80–1,10), $p=0,45$	0,74 (0,60–0,90), $p=0,02$
Смерть от ССЗ/госпитализация по поводу ССЗ	0,76 (0,66–0,88), $p<0,0001$	0,94 (0,84–1,05), $p=0,30$	0,82 (0,71–0,94), $p=0,006$
Внезапная сердечная смерть	0,66 (0,55–0,80), $p<0,0001$	1,02 (0,78–1,33), $p=0,85$	0,71 (0,51–0,99), $p=0,04$

Рис. 5. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study.

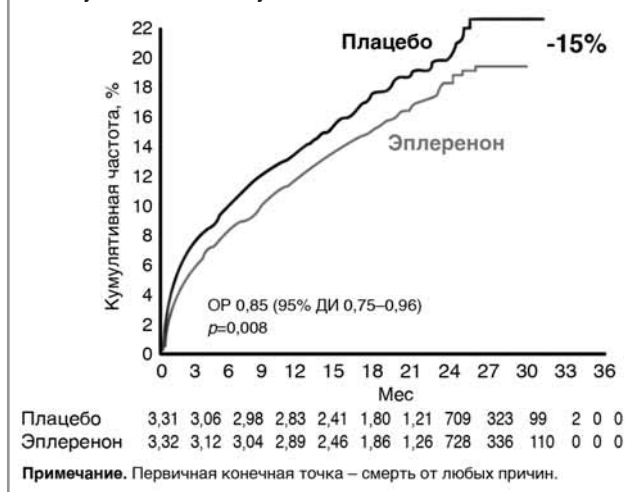
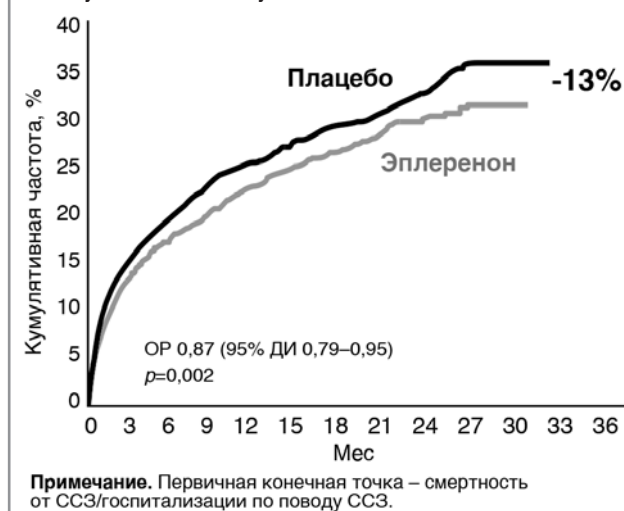


Рис. 6. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study.



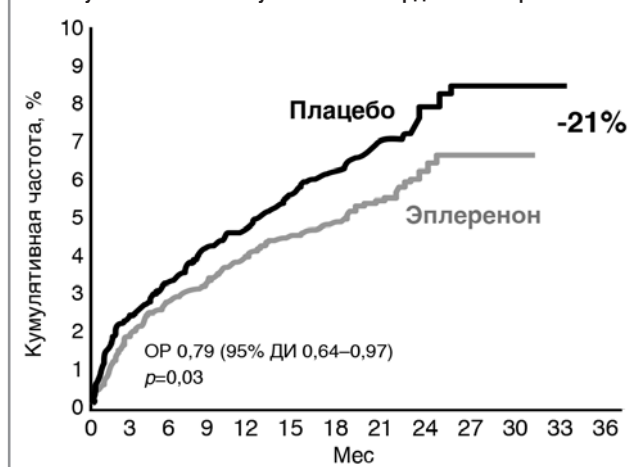
после ИМ к концу исследования сопровождался снижением риска комбинированного показателя – смертности от ССЗ/частоты первой госпитализации по поводу ССЗ – на 13% ($p=0,002$), а общей смертности – на 15% ($p=0,008$).

Анализ эффективности эплеренона был проведен с учетом сроков назначения препарата больному: менее 7 дней (раннее назначение) или 7 и более дней (позднее назначение) [30]. Так, более раннее начало приема эплеренона (от 3 до 7 дней) при сравнении с плацебо сопровождалось статистически значимым снижением риска смерти от всех причин (на 31%), смерти от ССЗ/госпитализации по поводу ССЗ (на 24%) и внезапной сердечной смерти (на 34%); табл. 3. Преимущество ранней инициации терапии эплереноном, оцениваемое после коррекции по разным факторам риска, выразилось в уменьшении риска смерти от всех причин на 36%, смерти от ССЗ/госпитализации по поводу ССЗ – на 18% и внезапной смерти – на 26% (см. табл. 3).

Отмечена способность эплеренона снижать риск внезапной смерти у пациентов с ОИМ: в целом в исследовании через 30 дней от начала лечения – на 37% ($p=0,051$) и через 16 мес – на 21% ($p=0,03$), а при инициации терапии в первые 3–7 дней – на 34% ($p<0,0001$) [30, 31]. Очевидно, данный протективный эффект эплеренона связан с его способностью активно устранять электрическую нестабильность сердца, что особенно важно на ранних этапах развития ОИМ. Например, в исследовании EMPHASIS-HF у больных с ХСН выше II ФК, как ишемического, так и неишемического происхождения, терапия эплереноном статистически значимо уменьшала риск аритмогенной смерти, даже у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором [28].

Длительное лечение эплереноном в дозе от 12,5 мг до 50 мг/сут под контролем уровня калия, начатое в первые 3–14 сут ИМ, у больных с низкой ФВ ЛЖ (<40%) и клиническими признаками недостаточности кровообращения и/или СД в добавление к стандартному лечению (ацетилсалициловой кислоте, β -АБ, ИАПФ) оказалось эффектив-

Рис. 7. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study: внезапная сердечная смерть.



ным для снижения смертности от всех причин и предотвращения сердечно-сосудистых осложнений (рис. 5–7).

По результатам исследования EPNESUS, прием эплеренона в средней дозе 43 мг 1 раз в день снижает:

- общую смертность на 15% ($p=0,008$), смертность от ССЗ – на 17% ($p=0,005$);
- смертность/число госпитализаций по причине ССЗ – на 13% ($p=0,002$);
- число случаев внезапной смерти от ССЗ – на 21% ($p=0,03$);
- число госпитализаций по поводу прогрессирования сердечной недостаточности – на 15% ($p=0,03$).

Лечение ХСН при СД

Больным СД с симптомами ХСН (II–IV ФК) и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, сохраняющимися несмотря на лечение ИАПФ

Рис. 8. Профиль «концентрация в плазме крови–время» эплеренона у 18 добровольцев на фоне однократного приема исследуемого препарата и препарата сравнения в виде графиков для средних значений (линейная шкала).

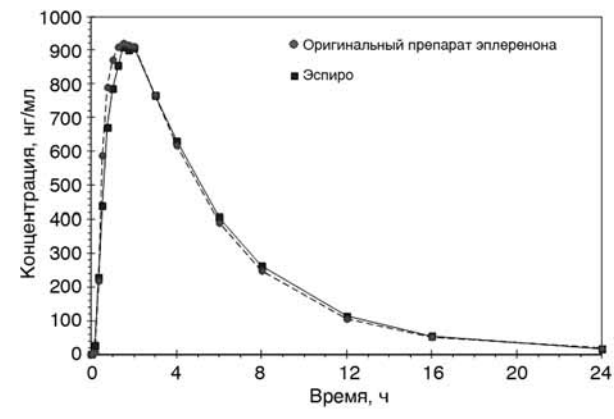
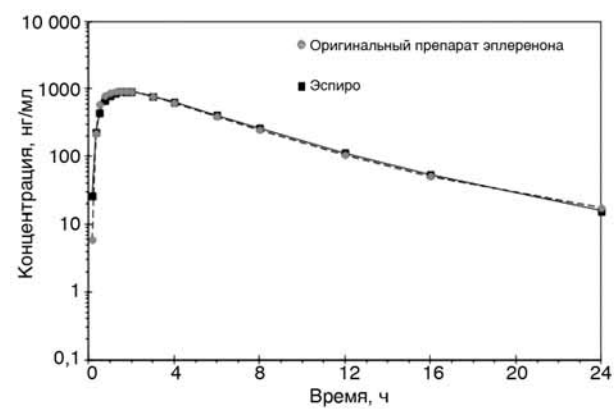


Рис. 9. Профиль «концентрация в плазме крови–время» эплеренона у 18 добровольцев на фоне однократного приема исследуемого препарата и препарата сравнения в виде графиков для средних значений (логарифмическая шкала).



или БРА и β -АБ, показано назначение АМКР для снижения риска госпитализации в связи с обострением сердечной недостаточности и преждевременной смерти (класс рекомендаций I, уровень доказанности B) – рекомендации European Society of Cardiology/European Association for the Study of Diabetes по диабету, преддиабету и ССЗ, 2013 г. [32, 33].

Эффективность спиронолактона и эплеренона в снижении смертности не отличается у пациентов с СД типа 2 и без него. В то же время показано, что спиронолактон у больных СД типа 2 может нарушать функциональную активность эндотелия сосудов, ухудшать гликемический контроль (наблюдается рост уровня гликированного гемоглобина), увеличивать содержание АТ II и кортизола в крови, а также снижать концентрацию адипонектина – маркера прогноза сердечной недостаточности [34, 35]. Эплеренон, напротив, улучшает коронарное кровообращение и эндотелиальную функцию сосудов у больных СД, получающих ИАПФ [36]. Очевидно, назначение эплеренона больным СД, страдающим ХСН, более предпочтительно, чем спиронолактона [37].

Больным СД, перенесшим ОИМ, с ФВ ЛЖ \leq 40% или симптомами СН рекомендовано назначение АМКР (препарат выбора – эплеренон, по данным исследования EPINESUS и международным рекомендациям) для снижения риска осложнений и летального исхода (класс рекомендаций I, уровень доказанности B при ИМ с подъемом сегмента ST и уровень A при ИМ без подъема сегмента ST). При назначении АМКР больным СД обязателен тщательный мониторинг функции почек и содержания калия в крови ввиду высокого риска нефропатии при СД.

Один из генериков эплеренона – препарат Эспиро производства компании «Польфарма». В ходе исследования биоэквивалентности продемонстрировано полное соответствие фармакологических эффектов Эспиро оригинальному эплеренону (рис. 8, 9), что позволяет активно использовать данный препарат в повседневной клинической практике.

Показания к применению Эспиро: 1) ИМ (в дополнение к стандартной терапии с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов со стабильной дисфункцией ЛЖ (ФВ $<$ 40%) и клиническими признаками СН после перенесенного ИМ) у пациентов с ФВ ЛЖ $<$ 40% и клиническими признаками СН; ХСН II ФК (ФВ ЛЖ $<$ 35%); 2) ХСН (в дополнение к стандартной терапии с целью снижения сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов с ХСН II ФК при ФВ ЛЖ $<$ 35%). При ИМ начальная доза – 25 мг 1 раз в сутки, ее увеличивают до 50 мг 1 раз в сутки через 4 нед; поддерживающая доза – 50 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза 50 мг.

Заключение

Проблема терапии ХСН была и остается одной из актуальнейших в медицине. Прежде всего, это обусловлено высокой смертностью пациентов с сердечной недостаточностью. Обоснованный поиск новых лекарственных препаратов с улучшенным профилем безопасности и эффективности дает надежду многим миллионам больных. Одним из препаратов, относящихся к классу АМКР, является эплеренон. Современная доказательная база показывает, что эплеренон превосходит свой предшественник – спиронолактон, как по эффективности, так в отношении риска развития побочных действий.

Литература/References

- Guichard JL, Clark D3rd, Calhoun DA, Ahmed MI. Aldosterone receptor antagonists: current perspectives and therapies. *Vasc Health Risk Manag* 2013; 9: 321–31.
- Funder JW. Minireview: aldosterone and mineralocorticoid receptors: past, present, and future. *Endocrinol* 2010; 151 (11): 5098–02.
- McMachon E. Recent studies with eplerenone, a novel selective aldosterone receptor antagonist. *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1 (2): 190–6.
- Silvestre J-S, Heymes C, Oubenaissa A 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.
- Helman SI, Liu X, Baldwin K et al. Time-dependent stimulation by aldosterone of blocker-sensitive ENaCs in A6 epithelia. *Am J Physiol Cell Physiol* 1998; 274 (4): C947–C957.
- Booth E, Johnson JP, Stockand JD. Aldosterone. *Adv Physiol Educ* 2002; 26 (1–4): 8–20.
- Blacher J, Amah G, Girerd X et al. Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10 (12): 1326–334.
- Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH et al. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. *Hypertension* 1998; 32 (6): 965–71.
- Brown NJ, Nakamura S, Ma L et al. Aldosterone modulates plasminogen activator inhibitor-1 and glomerulosclerosis in vivo. *Kidney Int* 2000; 58 (3): 1219–27.
- Schunkert H, Hense HW, Muscholl M et al. Association between circulating components of the rennin-angiotensin-aldosterone system and left ventricular mass. *Br Heart J* 1997; 77 (1): 24–31.
- McMachon E. Recent studies with eplerenone, a novel selective aldosterone receptor antagonist. *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1 (2): 190–6.
- Верткин А.Л., Абдуллаева А.У., Шевцова В.А. Новый друг лучше старых двух. Возможности применения эплеренона в терапии хронической сердечной недостаточности. *Амбулаторный прием*. 2016; 2 (2): 14–23. / Vertkin A.L., Abdullaeva A.U., Shevtsova V.A. Novyi drug luchshe starykh dvukh. Vozможности primeneniya eplerenona v terapii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. *Ambulatornyi priem*. 2016; 2 (2): 14–23. [in Russian]
- Connell J. Aldosterone – the future challenge in cardiovascular disease? *Br J Diabetes Vasc Dis* 2004; 4 (6): 370–6.
- Duprez D, De Buyzere M, Rietzschel ER et al. Aldosterone and vascular damage. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2 (3): 327–34.
- Mano A, Tatsumi T, Shiraiishi J et al. Aldosterone directly induces myocyte apoptosis through calcineurin-dependent pathways. *Circulation* 2004; 110 (3): 317–23.

16. Rocha R, Stier CT Jr, Kifor I et al. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. *Endocrinology* 2000; 141 (10): 3871–8.
17. Rude MK, Duhaney TAS, Kuster G et al. Aldosterone stimulates matrix metalloproteinases and reactive oxygen species in adult rat ventricular cardiomyocytes. *Hypertension* 2005; 46 (3): 555–61.
18. Сытник Н.В., Кокорин В.А., Люсов В.А. и др. Активность РААС и САС у больных в отдаленные сроки после первичного инфаркта миокарда. *Рос. кардиол. журн.* 2009; 4: 17–22. / Sytnik N.V., Kokorin V.A., Liusov V.A. i dr. Aktivnost' RAAS i SAS u bol'nykh v otdalennye sroki posle pervichnogo infarkta miokarda. *Ros. kardiол. zhurn.* 2009; 4: 17–22. [in Russian]
19. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. *Кардиология.* 2009; 7–8: 4–12. / Erlikh A.D., Gratsianskii N.A. Registr ostrыkh koronarnыkh sindromov REKORD. Kharakteristika bol'nykh i lechenie do vypiski iz statsionara. *Kardiologiya.* 2009; 7–8: 4–12. [in Russian]
20. 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.
21. Delyani J, Myles K, Funder J. Eplerenone (SC 66110), a highly selective aldosteron antagonist. *Am J Hypertens* 1998; 11: 94A
22. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351 (6): 543–51.
23. Witham MD, Gillespie ND, Struthers AD. Hyperkalemia after the publication of RALES. *N Engl J Med* 2004; 351 (23): 2448–50.
24. Zannad F, Gattis Stough W, Rossignol P et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice. *Eur Heart J* 2012; 33 (22): 2782–95.
25. Pitt B, Zannad F, Remme WJ 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; 341 (10): 709–17.
26. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. / Belenkov Yu.N., Mareev V.Iu., Ageev F.T. Khronicheskaya serdchnaya nedostatocnost'. Izbrannye leksii po kardiologii. M.: GEOTAR-Media, 2006. [in Russian]
27. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351 (6): 543–51.
28. Zannad F, McMurray JJ, Krum H et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364 (1): 11–21.
29. 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 (14): 1309–21.
30. Adamopoulos C, Ahmed A, Fay R et al. Timing of eplerenone initiation and outcomes in patients with heart failure after acute myocardial infarction complicated by left ventricular systolic dysfunction: insights from the EPHEsus trial. *Eur J Heart Failure* 2009; 11 (11): 1099–105.
31. Pitt B, White H, Nicolau J et al. 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; 46 (3): 425–31.
32. Денисова А.Г., Татарченко И.П., Позднякова Н.В. Структурно-геометрические показатели левого желудочка в оценке электрического ремоделирования сердца при сахарном диабете. *Доктор.Ру.* 2016; 11 (128): 36–41. / Denisova A.G., Tatarchenko I.P., Pozdnyakova N.V. Strukturno-geometricheskie pokazateli levogo zheludochka v otsenke elektricheskogo remodelirovaniia serdtsa pri sakharnom diabete. *Doktor.Ru.* 2016; 11 (128): 36–41. [in Russian]
33. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cadicular disease developed in collaboration with the EASD: the task force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC) and collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34 (39): 3035–87.
34. Davies JI, Band M, Morris A, Struthers AD. Spironolactone impairs endothelial function and heart rate variability in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47 (10): 1687–94.
35. Yamaji M, Tsutomoto T, Kawahara C et al. Effect of eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin A(1) (c) levels in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 2010; 160 (5): 915–21.
36. Joffe HV, Kwong RY, Gerhard-Herman MD et al. Beneficial effects of eplerenone versus hydrochlorothiazide on coronary circulatory function in patients with diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metabol* 2007; 92 (7): 2552–8.
37. Iqbal J, Parviz Y, Pitt B et al. Selection of a mineralocorticoid receptor antagonist for patients with hypertension or heart failure. *Eur J Heart Failure* 2014; 16 (2): 143–50.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Верткин Аркадий Львович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: kafedrakt@mail.ru

Абдуллаева Асият Умаровна – ассистент каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: kafedrakt@mail.ru

Кнорринг Герман Юрьевич – канд. мед. наук, доц. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: knorring@mail.ru