

Кардиопротективные эффекты эплеренона

А.А.Кириченко✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

✉andrey.apollonovich@yandex.ru

Негативная роль гиперальдостеронизма при хронической сердечной недостаточности (ХСН) связана не только с задержкой жидкости и электролитным дисбалансом. Альдостерон способен оказывать прямое воздействие на эндотелий и гладкомышечные клетки сосудов, кардиомиоциты, индуцируя фиброз и гипертрофию этих тканей, что способствует развитию диастолической дисфункции, возникновению нарушений ритма. Блокада минералокортикоидных рецепторов (МКР) сопровождается уменьшением массы миокарда левого желудочка, улучшением его сократительной функции, приводит к параллельному уменьшению уровня мозгового натрийуретического пептида. Исследования EPHEBUS и EMPHASIS-HF доказали, что присоединение антагонистов МКР к стандартной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и β-адреноблокаторами дополнительно улучшает клиническое течение и прогноз больных с ХСН. Раннее назначение эплеренона больным с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST позволяет снизить частоту развития ХСН. Согласно современным рекомендациям по лечению ХСН начиная со II функционального класса рекомендуется применение именно тройной нейрогормональной блокады – комбинации блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II) с β-адреноблокатором и антагонистом МКР. Такая схема ведения больного с ХСН (включая назначение по показаниям диуретиков и сердечных гликозидов) позволяет улучшить не только качество жизни тяжелых больных, но и прогноз. По терапевтической эффективности спиронолактон и эплеренон считаются эквивалентными. В клинической практике эплеренон предпочтительнее вследствие лучшей его переносимости из-за меньшего количества побочных эффектов.

Ключевые слова: альдостерон, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, эплеренон.

Для цитирования: Кириченко А.А. Кардиопротективные эффекты эплеренона. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 15–20. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.15-20

Review

Cardioprotective effect of eplerenone

А.А.Кириченко✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

✉andrey.apollonovich@yandex.ru

Abstract

The negative impact of hyperaldosteronism in patients with congestive heart failure (CHF) is related not only to fluid retention but also to electrolyte imbalance. Aldosterone that can influence endothelium, vascular smooth muscle cells, and cardiomyocytes directly, induces fibrosis and hypertrophy that in turn promotes the diastolic dysfunction development and rhythm disturbance. Mineralocorticoid receptor (MCR) blockade is followed by left ventricular mass reduction that improves its contractile function and results in brain natriuretic peptide level reduction. EPHEBUS and EMPHASIS-HF trials showed that adding MCR antagonists to ACE inhibitors and β-adrenoblockers additionally improves the clinical course and prognosis in patients with CHF. Early administration of eplerenone in patients with myocardial infarction with ST-segment elevation results in CHF development decrease. According to the latest guidelines on CHF treatment it is recommended to use threefold neurohormonal blockade – combination of renin-angiotensin-aldosterone system blockers (ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers) combined with β-adrenoblockers and MCR antagonists in patients with CHF after class II. This management regimen (including diuretics and cardiac glycoside prescription) improves not only patients' quality of life but also disease prognosis. Spironolactone and eplerenone are considered equally effective. Though in clinical practice eplerenone an agent of choice because of its better tolerability and fewer side effects.

Key words: aldosterone, mineralocorticoid receptor antagonist, eplerenone.

For citation: Kirichenko A.A. Cardioprotective effect of eplerenone. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 15–20. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.15-20

Эплеренон, обладая высокой селективностью в отношении минералокортикоидных рецепторов (МКР) у человека, препятствует их связыванию с альдостероном. Основное назначение альдостерона:

- 1) регуляция объема внеклеточной жидкости;
- 2) обеспечение гомеостаза калия.

На объем внеклеточной жидкости альдостерон действует опосредованно, через влияние на транспорт натрия в почечных канальцах. Действуя на дистальные канальцы коркового вещества, альдостерон увеличивает экскрецию калия и реабсорбцию натрия. Поскольку ионы натрия под действием минералокортикоидов задерживаются в организме, повышается осмотичность плазмы и соединительной ткани, окружающей нефроны почек. Вода пассивно следует за натрием. В итоге формирование мочи замедляется и объем жидкости в организме возрастает.

Долгое время высокий уровень минералокортикоидного гормона альдостерона связывался только с задержкой жидкости в организме и стимулированием электролитного дисбаланса с накоплением в организме натрия и потерей калия. Поэтому с середины 1960-х годов на протяже-

нии почти полувека в терапии тяжелой хронической сердечной недостаточности (ХСН) широко применялся как калийсберегающий диуретик конкurentный антагонист альдостерона спиронолактон в дозах 100–300 мг/сут [1]. Показанием к такому использованию препарата являются наличие декомпенсированной ХСН, гипергидратации и необходимость активной диуретической терапии, которая может провоцировать избыточную потерю калия.

Однако в результате многочисленных исследований за последние 30 лет накопились данные, что негативная роль гиперальдостеронизма при ХСН связана не только с задержкой жидкости и электролитным дисбалансом. Рецепторы альдостерона, или МКР, кроме эпителия почечных канальцев найдены в кишечнике, эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов, сердце, легких, нервной системе. Обнаружен локальный синтез альдостерона в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов и миокарда [2]. Альдостерон способен оказывать прямое воздействие на гладкомышечные клетки сосудов и кардиомиоциты, индуцируя фиброз и гипертрофию этих тканей. В результате прямого действия на сосудистую стенку альдостерон

может вызывать дисфункцию эндотелия и вазоконстрикцию [3]. Характерное для минералокортикоидов гипертензивное действие происходит не только за счет задержки жидкости в организме и увеличения объема циркулирующей крови. Под влиянием минералокортикоидов снижается продукция эндотелием вазодилаторов, активируются Na^+/K^+ -аденозинтрифосфатазы гладкомышечных клеток сосудов и обеспечивают повышение поляризации мембраны клетки. В итоге порог возбудимости клетки падает и ее реакция на ничтожно малые сосудосуживающие стимулы резко возрастает, приводя к увеличению сосудистого сопротивления. Эндотелий играет важнейшую роль в регуляции тромбообразования. Альдостерон, нарушая его функциональное состояние, способствует активации тромбоцитов, стимулирует образование ингибитора активатора плазминогена I, снижая фибринолитическую активность крови [4]. Выявление эндотелиальной дисфункции является признанным предиктором последующих сердечно-сосудистых событий.

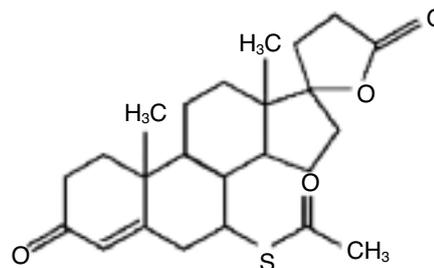
Стимуляция альдостероном гипертрофии и фиброза миокарда не только связана с его влиянием на уровень артериального давления, но и является следствием прямой стимуляции рецепторов кардиомиоцитов [5, 6]. При этом блокада МКР сопровождается уменьшением массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), улучшением его сократительной функции, а также приводит к параллельному уменьшению уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) [7]. Альдостерон активирует фибробласты и стимулирует синтез коллагена I и III типа путем активации местных МКР, что способствует развитию диастолической дисфункции [8, 9].

Отмечено, что интенсивное коллагенообразование в миокарде ассоциируется с неоднородностью желудочковой проводимости, желудочковыми аритмиями и предрасположенностью к внезапной сердечной смерти. Накопление фиброзной ткани во внеклеточном пространстве увеличивает время проведения импульса кардиомиоцитами и создает благоприятные условия для инициации и поддержания реэнтри [10]. Воспаление и фиброз в периваскулярных областях могут уменьшить приток кислорода и питательных веществ с увеличением патологической реакции ремоделирования [11]. У пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) было показано, что повышение альдостерона сопровождается окислительным взрывом в мышце сердца и выраженной активацией СаМ-киназы, приводящей к перегрузке митохондрий кальцием, нарушению образования энергии, что ведет к гибели клеток и развитию сердечной недостаточности (СН) [12].

Активация альдостероном МКР приводит к развитию интерстициального фиброза предсердий и фибрилляции предсердий (ФП) [13–15]. Патогенная роль альдостерона подтверждается тем, что при лечении спиронолактоном отмечено уменьшение продукции коллагена в сердечной мышце больных с СН [16]. Терапия антагонистами альдостерона приводит к изменению вариабельности сердечного ритма, снижает ее и предупреждает утреннее увеличение числа сердечных сокращений у этой группы больных [17].

С начала 1980-х годов в комплексной терапии ХСН появились и стали широко использоваться **ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)**, способные контролировать ангиотензинзависимый синтез альдостерона [18]. Сочетанное применение ИАПФ с высокими дозами спиронолактона (≥ 75 –100 мг/сут) в значительной мере увеличивало риск ухудшения функции почек и возникновения гиперкалиемии [19]. Поскольку ренин-ангиотензиновая система считается одним из основных регуляторов уровня альдостерона, предполагалось, что терапия ИАПФ устранил гиперальдостеронизм. В результате антагонисты МКР (АМКР) стали постепенно вытес-

Строение спиронолактона



няться из комплекса терапии ХСН. Однако вскоре оказалось, что у 50% больных развивается так называемый феномен «ускользания» блокады синтеза альдостерона уже через полгода от начала терапии [20–24]. При развитии этого феномена наблюдается постепенное увеличение активности альдостерона, что связано как с активацией альтернативных стимулов его синтеза, так и с наличием дополнительных путей, обеспечивающих реактивацию ангиотензина II, а также в связи с активацией альдостероновых рецепторов альтернативными лигандами, в частности кортизолом [25, 26].

Недостаточная способность ИАПФ (даже в максимальных дозах) контролировать активность альдостерона при длительном применении у больных с ХСН явилась основанием для **комбинации ИАПФ с другими нейрогормональными модуляторами**. Совместное применение ИАПФ и β -адреноблокаторов (β -АБ) достаточно эффективно подавляет секрецию ренина в почках и более надежно контролирует активность основных компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Однако невозможность эффективной блокады синтеза альдостерона даже посредством комбинации ИАПФ с β -АБ поставила вопрос о целесообразности применения малых доз АМКР в качестве третьего нейрогормонального модулятора в терапии больного с ХСН [27].

Таким образом, признание альдостерона одним из ключевых гормонов сердечно-сосудистой системы наряду с открытием феномена «ускользания» блокады синтеза альдостерона легло в основу возрождения интереса к АМКР со стороны клиницистов и организации ряда масштабных клинических проектов у больных с ХСН и острым ИМ (ОИМ).

В исследовании RALES (Randomized Aldacton Evaluation Study) впервые было показано, что назначение 12,5–50 мг/сут (в среднем 27 мг) **АМКР спиронолактона** больным с ХСН III–IV функционального класса (ФК) в дополнение к оптимальной терапии, включавшей ИАПФ и у 10% пациентов – β -АБ, позволяло достоверно снизить риск смерти на 27%, причем как внезапной, так и связанной с обострением декомпенсации [28].

Продемонстрированы значительные аддитивные эффекты спиронолактона у пациентов, уже получавших ИАПФ, и β -АБ, такие как способность АМКР уменьшать выраженность фиброза миокарда [16], препятствовать ремоделированию сердца и увеличивать фракцию выброса (ФВ) ЛЖ [29]. Ретроспективный анализ результатов исследования RALES показал, что спиронолактон был одинаково эффективным у больных, которые получали более низкие и более высокие дозы ИАПФ.

В то же время обращается внимание на то, что действие спиронолактона не было связано со снижением системного артериального давления, поскольку не отмечалось его динамики, а также не было связи с увеличением диуреза.

Итоги RALES были первым обоснованием целесообразности сочетания трех нейрогормональных модуляторов (ИАПФ+ β -АБ+АМКР) для лечения больных с тяжелой

ХСН III–IV ФК, что нашло отражение в Рекомендациях Общества специалистов по сердечной недостаточности по лечению ХСН уже в первой редакции 2003 г.

Спиринолактон (Spironolactone, Verospirone, Aldactone) относится к производным прогестерона (см. рисунок). Препарат был создан на основании данных о том, что прогестерон способен подавить фармакологические эффекты альдостерона. Действие спинолактона связывают с его способностью оккупировать как МКР, так и андрогеновые рецепторы, препятствуя их активации эндогенными минералокортикоидами и андрогенами. Это обуславливает наличие у него выраженных нежелательных эффектов, таких как гинекомастия и боль в грудных железах. Данные симптомы на фоне приема спинолактона напрямую зависят от дозы, и при применении высоких доз (≥ 150 мг/сут) их частота может достигать 50% [30]. В исследовании RALES эти симптомы отмечены у 10% пациентов.

Большим шагом вперед явилось появление в клинической практике **селективного АМКР эплеренона**, практически полностью лишённого нежелательных эффектов, обусловленных взаимодействием с андрогенными и прогестероновыми рецепторами (гинекомастия, масталгия, импотенция, гирсутизм, нарушение менструального цикла). Аффинность к этим рецепторам у эплеренона 100-кратно ниже, чем у спинолактона.

Эплеренон хорошо абсорбируется после приема внутрь. Прием пищи не изменяет его абсорбцию. Связь эплеренона с белками плазмы крови составляет около 50%. Биодоступность препарата – 67%. Эплеренон преимущественно биотрансформируется при участии цитохрома P450 (CYP3A4) до неактивных метаболитов. Средние значения пиковых концентраций эплеренона в плазме крови достигаются примерно через 1,5 ч после перорального приема. Период полувыведения препарата составляет 4–6 ч. Элиминация эплеренона осуществляется с мочой (67%) и фекалиями (32%). Только 6,8% препарата выводится в неизменном виде.

У эплеренона сродство к МКР в 20 раз меньше, чем у спинолактона, но блокирующий эффект в отношении МКР сопоставим со спинолактоном. Объяснение этого факта, вероятно, связано с тем, что эплеренон значительно меньше связывается с белками крови, чем спинолактон, связывает МКР более длительно и сильнее, чем их естественный агонист альдостерон. При этом наблюдается увеличение плазменной концентрации альдостерона, особенно в начале применения препарата, а впоследствии синтез альдостерона подавляется по механизму отрицательной обратной связи. Эплеренон обладает высокой степенью селективности в отношении МКР. Этим объясняются лучшая по сравнению со спинолактоном переносимость и меньшая частота развития побочных эффектов. Метаболизм эплеренона изменяется у пациентов старших возрастных групп при нарушениях функции почек и печени, а также при ХСН. При этих состояниях увеличивается концентрация эплеренона, что требует более частого контроля эффектов препарата, включая гиперкалиемию.

Первое крупное исследование эффективности эплеренона у пациентов с ХСН, развившейся после ИМ, – EPHEUS (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) [31]. В исследование включили 6632 пациентов, которые поровну были рандомизированы в группы эплеренона и плацебо. Основными критериями включения служили ИМ в анамнезе, ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, появление симптомов ХСН в течение 3–14 дней после ОИМ. Все пациенты получали адекватную терапию, а также при наличии показаний им проводилась коронарная реваскуляризация.

Исследование было прекращено после регистрации 1012 смертельных исходов. За период наблюдения 16 мес про-

демонстрировано, что применение эплеренона в дозах 25–50 мг/сут у больных, перенесших ОИМ и имеющих дисфункцию ЛЖ (ФВ ЛЖ $< 40\%$) и в 90% симптомы ХСН, позволяет снизить риск общей смертности на 15% и внезапной смерти – на 21%. Причем уже на 30-й день после рандомизации в группе эплеренона смертность от всех причин была ниже на 31% ($p=0,004$), а сердечно-сосудистая смертность – на 32% ($p=0,003$) [32]. Наибольший эффект терапии отмечался в группе лечения пациентов с ФВ ЛЖ $< 30\%$ и симптомами ХСН [33].

При этом отмечена высокая безопасность лечения. Частота серьезной гиперкалиемии (> 6 ммоль/л) составила всего 1,6%. Терапия эплереноном ассоциировалась с уменьшением частоты гипокалиемии на 4,7% [31].

Высокое содержание альдостерона в моче и плазме у больных с ОИМ выявляется уже в первые часы, достигая максимума к 3-му дню, и сохраняется на высоком уровне более чем у 1/2 пациентов при выписке из стационара [34]. «Быстрые эффекты» альдостерона очень важны для постинфарктного ремоделирования сердца. Высокие уровни альдостерона могут рассматриваться как предикторы выживаемости пациентов после ОИМ. Так, у больных с высоким (≥ 141 пг/мл) уровнем альдостерона в крови риск смерти после ИМ в 2 раза выше, чем у пациентов с низким ($< 83,2$ пг/мл) его содержанием [35].

Из потенциальных механизмов, объясняющих эффективность АМКР в снижении внезапной сердечной смерти, следует выделить меньшую распространенность желудочковых аритмий вследствие:

- 1) предотвращения гипокалиемии;
- 2) уменьшения симпатической активации (АМКР улучшают вариабельность сердечного ритма, функцию барорецепторов и дисперсию QT);
- 3) предотвращения активации альдостероном СаМ-киназы II, интенсифицирующей ток кальция в митохондриях, нарушающей их функцию, что повышает вероятность гибели клеток, развития СН и разрыва миокарда.

Анализ эффективности эплеренона с учетом сроков назначения препарата больному: менее 7 дней (раннее назначение) или более 7 дней (позднее назначение) [36] – показал, что достоверное снижение риска смерти от всех причин (на 31%), смерти от сердечно-сосудистых заболеваний/госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (на 24%) и внезапной сердечной смерти (на 34%) происходило только при назначении эплеренона в ранние сроки (от 3 до 7 дней) после развития ИМ.

Эплеренон оказывал положительное действие на прогноз у пациентов с СН после ИМ вне зависимости от выполнения чрескожного коронарного вмешательства и наличия или отсутствия элевации сегмента ST [37, 38].

В исследовании REMINDER (Randomized Double-Blind Reminder Study) [39] были включены 1012 больных с ОИМ с подъемом сегмента ST, без СН в анамнезе или признаков текущей СН. Лечение начиналось в течение первых 12–24 ч после появления симптомов болезни. Пациенты получали эплеренон 25–50 мг/сут или плацебо на фоне стандартной терапии. К концу исследования 88,6% пациентов в группе эплеренона получали 50 мг.

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. ВПР обладает высокой отрицательной прогностической ценностью ($> 90\%$) в диагностике СН, поэтому этот показатель использовался как суррогатный маркер дисфункции ЛЖ.

В результате через 10,5 мес наблюдения первичная конечная точка снизилась с 29,4% (149 случаев) в группе пла-

цебо до 18,2% (92 случая) в группе эплеренона ($p < 0,0001$) со значительным 42% снижением относительного риска. Натрийуретические пептиды (BNP и N-терминальный фрагмент BNP) оказались повышенными через 1 мес у 25,9% в группе контроля и у 16% пациентов, получавших эплеренон ($p < 0,0002$).

Таким образом, благоприятное изменение профиля натрийуретических пептидов свидетельствует о том, что раннее назначение эплеренона способно предотвращать появление признаков СН у пациентов после ОИМ. В исследовании REMINDER также был выявлен отличный профиль безопасности эплеренона. Не было разницы по уровню гиперкалиемии ни в группе эплеренона, ни в группе плацебо, а в группе контроля (плацебо) было больше гипокалиемии ($p = 0,0002$).

Таким образом, больным после ИМ показано раннее назначение не только ИАПФ и β -АБ, но и АМКР, поскольку устранение негативных эффектов альдостерона в сердце сопровождается блокадой процессов постинфарктного ремоделирования, снижением уровня натрийуретических пептидов – маркеров неблагоприятного прогноза при СН.

Целью исследования EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) было оценить оправданность применения АМКР у пациентов с умеренными симптомами ХСН [40]. В исследование включены 2737 пациентов с ХСН II класса по NYHA (New York Heart Association) и ФВ ЛЖ $< 35\%$, которые были поровну рандомизированы в группы эплеренона 25 мг и плацебо – прием 1 раз в сутки. Все пациенты получали терапию β -АБ, ИАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II в максимально переносимых дозировках. Средний период наблюдения составил 21 мес. Выявлено, что частота достижения комбинированной первичной конечной точки (смертность от сердечно-сосудистых причин или госпитализация из-за ХСН) была достоверно ниже в группе эплеренона, чем плацебо, – 18,3 и 25,9% соответственно ($p < 0,001$). Сердечно-сосудистая смертность в группе эплеренона и группе сравнения составила 10,8 и 13,5% соответственно ($p = 0,01$). Таким образом, прием эплеренона у пациентов с умеренной ХСН также приводит к улучшению прогноза. Важной находкой этого исследования явился тот факт, что в средней дозе 39,1 мг/сут эплеренон не вызывал достоверного прироста гиперкалиемии, в том числе и опасной (> 6 ммоль/л), и нарушения функции почек.

Применение эплеренона улучшает функциональное состояние желудочков сердца у больных с ХСН [41, 42]. Подобные эффекты позволяют проявляться антиаритмическим свойствам АМКР. У больных с ХСН II ФК эплеренон на 42% снижает риск развития новой фибрилляции предсердий [43]. Кроме того, метаанализ исследований с применением АМКР подтвердил их способность достоверно снижать риск внезапной смерти у больных с ХСН [44].

В последнее 10-летие большую значимость стали придавать проблеме диастолической СН или ХСН с сохранной ФВ ЛЖ.

В исследовании Aldo-DHF (Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure) оценивалась способность спиронолактона повышать толерантность к физической нагрузке, уменьшать выраженность симптоматики и улучшать качество жизни у пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ $> 50\%$ [45]. В этой работе не удалось получить доказательств достоверного изменения данных показателей на фоне назначения АМКР, однако отмечено, что по данным эхокардиографии диастолическая функция в группе блокатора МКР значимо улучшалась.

В 2013 г. завершилось крупное исследование – TOPCAT (Treatment Of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone antagonist), в которое были включены более 3 тыс. пациентов из США, России и Южной Америки, рандомизированные поровну в группы АМКР и плацебо [46].

Частота достижения комбинированной первичной конечной точки, включавшей в себя сердечно-сосудистую смерть, госпитализации вследствие ХСН и жизнеугрожающие нарушения ритма, в группе исследуемого препарата не отличалась от таковой в группе плацебо. Однако частота госпитализаций на фоне приема АМКР достоверно снижалась ($p = 0,04$), что может косвенно свидетельствовать об уменьшении выраженности симптоматики ХСН.

Заключение

Альдостерон является одним из ключевых гормонов сердечно-сосудистой системы, играющим важнейшую роль в патогенезе СН. Исследования EPHEMUS и EMPHASIS-HF доказали, что присоединение АМКР к стандартной терапии ИАПФ и β -АБ дополнительно улучшает клиническое течение и прогноз больных с ХСН. Раннее назначение эплеренона больным с ИМ с подъемом сегмента ST позволяет снизить частоту развития ХСН.

Согласно современным рекомендациям по лечению ХСН начиная со II ФК рекомендуется применение именно тройной нейрогормональной блокады – комбинации блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ИАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II) с β -АБ и АМКР. Такая схема ведения больного с ХСН (включая назначение по показаниям диуретиков и сердечных гликозидов) позволяет улучшить не только качество жизни тяжелых больных, но и прогноз. По терапевтической эффективности спиронолактон и эплеренон считаются эквивалентными. В клинической практике эплеренон предпочтительнее вследствие лучшей его переносимости из-за меньшего количества побочных эффектов. Однако широкое применение его тормозится достаточно высокой ценой. Доступность препарата повышает появление аналогов, цена которых ниже (например, препарат Эспиро).

Литература/References

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М.: Медиа Медика, 2000. / Belenkov Ju.N., Mareev V.Iu. Printsipy ratsional'nogo lecheniia serdечноi nedostatochnosti. M.: Media Medika, 2000. [in Russian]
2. Duprez D, De Buyzere M, Rietzchel ER, Clement DL. Aldosterone and vascular damage. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 327–34.
3. Williams GH. Cardiovascular benefits of aldosterone receptor antagonists: what about potassium? *Hypertension* 2005; 46: 265–6.
4. Epstein M. Aldosterone and the hypertensive kidney: its emerging role as a mediator of progressive renal dysfunction: a paradigm shift. *J Hypertens* 2001; 19: 829–42.
5. Sato A, Funder JW. High glucose stimulates aldosterone-induced hypertrophy via type I mineralocorticoid receptors in neonatal rat cardiomyocytes. *Endocrinol* 1996; 137: 4145–53.
6. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849–65.
7. Tsutamoto T, Wadwa A, Maeda K et al. Effect of spironolactone on Plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1228–33.
8. Mano A, Tatsumi T, Shiraishi J et al. Aldosterone directly induces myocyte apoptosis through calcineurin-dependent pathways. *Circulation* 2004; 110: 317–23.
9. Yu Q. Osteopontin mediates cardiac fibrosis and diastolic dysfunction in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 297 (1): 76–85.
10. Tanaka K, Zlochivier S, Vikstrom K et al. Spatial distribution of fibrosis governs fibrillation wave dynamics in the posterior left atrium during heart failure. *Circ Res* 2007; 101: 839–47.
11. Zeisberg E, Kalluri R. Origins of cardiac fibroblasts. *Circ Res* 2010; 107 (11): 1304–12.
12. Julie He, Mei-ling A Joiner, Madhu V Singh et al. Oxidation of CaMKII determines the cardiotoxic effects of aldosterone. *Nat Med* 2011; 17 (12): 1610–8.
13. Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism. *J Mol Cell Cardiol* 1993; 25 (5): 563–75.
14. De Jong S, van Veen TA, van Rijen HV, de Bakker JM. Fibrosis and cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 57 (6): 630–8.
15. Dąbrowski R, Szwed H. Antiarrhythmic potential of aldosterone antagonists in atrial fibrillation. *Cardiol J* 2012; 19 (3): 223–9.

16. Zannad F, Alla F, Dousset B et al. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldosterone evaluation study (RALES). *Circulation* 2000; 102: 2700–6.
17. McFadden R, Barr C, Struthers A. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients *Cardiovasc Res* 1997; 35: 30–4.
18. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, Wilhelmson L; The CONSENSUS Trial Study Group. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990; 82: 1730–6.
19. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429–35.
20. Staessen J, Lijnen P, Fagard P et al. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. *J Endocrinol* 1981; 91: 457–65.
21. Borghi C, Boschi S, Ambrosioni E et al. Evidence of a partial escape of renin-angiotensin-aldosterone blockade in patients with acute myocardial infarction treated with ACE inhibitors. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 40–5.
22. Lee AFC, MacFadyen RJ, Struthers AD. Neurohormonal reactivation in heart failure patients on chronic ACE inhibitor therapy: a longitudinal study. *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 401–6.
23. Мареев В.Ю., Скворцов А.А., Челмакина С.М. и др. Способны ли ингибиторы АПФ эффективно контролировать активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при длительном лечении хронической сердечной недостаточности? *Кардиология*. 1999; 2: 27–34. / Mareev V.Iu., Skvortsov A.A., Chelma-kina S.M. i dr. Sposobny li inhibitory APF effektivno kontrolirovat' aktivnost' renin-angiotenzin-aldosteronovoi sistemy pri dlitel'nom lechenii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti? *Kardiologija*. 1999; 2: 27–34. [in Russian]
24. MacFadyen RJ, Lee AF, Morton JJ et al. How often are angiotensin II and aldosterone concentrations raised during chronic ACE inhibitor treatment in cardiac failure? *Heart* 1999; 82: 57–61.
25. Urata H, Healy BH, Stewart R et al. Angiotensin II forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ Res* 1990; 66: 883–90.
26. Müller J. Regulation of aldosterone biosynthesis: physiological and clinical aspects. *Monographs on Endocrinology*. 2nd ed. New York, Springer-Verlag. 1988; p. 29.
27. Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Насонова С.Н. и др. Необходима ли тройная комбинация различных групп нейрогормональных модуляторов для лечения больных со стабильной умеренной хронической сердечной недостаточностью? (По результатам исследования САДКО-ХСН). *Терапевт. арх.* 2006; 78 (9): 61–71. / Skvortsov A.A., Mareev V.Iu., Nasonova S.N. i dr. Neobkhodima li troinaia kombinatsiia razlichnykh grupp neirogormonal'nykh modulatorov dlia lecheniia bol'nykh so stabil'noi umerennoi khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu? (Po rezul'tatam issledovaniia SADKO-KhSN). *Terapevt. arkh.* 2006; 78 (9): 61–71. [in Russian]
28. 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.
29. Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM et al. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56 (5): 392–406.
30. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 60: 820–5.
31. Pitt B, Remme W, Zannad F et al.; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–21.
32. 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.
33. Pitt B, Gheorghide M, Zannad F et al. Evaluation of eplerenone in the subgroup of EPHEsus patients with baseline left ventricular ejection fraction <or=30%. *Eur J Heart Fail* 2006; 8 (3): 295–301.
34. 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 ot-dalennye stroki posle pervichnogo infarkta miokarda. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2009; 4: 17–22. [in Russian]
35. Palmer BR, Pilbrow AP, Frampton CM et al. Plasma aldosterone levels during hospitalization are predictive of survival post-myocardial infarction. *Eur Heart J* 2008; 29: 2489–96.
36. Adamopoulos Ch, Ahmed A, Fay R et al.; the EPHEsus Investigators. 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: 1099–105.
37. 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.

38. Carillo S, Zhang Y, Fay R et al. Heart failure with systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction – differential outcomes but similar eplerenone efficacy by ST-segment or non-ST-segment elevation: a post hoc substudy of the EPHEsus trial. *Arch Cardiovasc Dis* 2014; 107: 149–57.
39. Montalescot G, Pitt B, Lopez de Sa E et al. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study. *Eur Heart J* 2014; 35 (34): 2295–302.
40. Zannad F, McMurray JJ, Krum H et al.; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11–21.
41. Phelan D, Thavendiranathan P, Collier P, Marwick TH. Aldosterone antagonists improve ejection fraction and functional capacity independently of functional class: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2012; 98 (23): 1693–700.
42. Udelson JE, Feldman AM, Greenberg B et al. Randomized, doubleblind, multicenter, placebo-controlled study evaluating the effect of aldosterone antagonism with eplerenone on ventricular remodeling in patients with mild-to-moderate heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Circ Heart Fail* 2010; 3 (3): 347–53.
43. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ 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) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 (18): 1598–603.
44. Bapojc SR, Bahia A, Hokanson JE et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on the risk of sudden cardiac death in patients with left ventricular systolic dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circ Heart Fail* 2013; 6 (2): 166–73.
45. Edelman F, Wachter R, Schmidt AG et al.; Aldo-DHF Investigators. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309: 781–91.
46. Pfeffer MA, McKinlay S, Pitt B et al.; TOPCAT Investigators. Treatment Of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone antagonist (TOPCAT). abstracts of the American Heart Association Scientific Sessions 2013; November 16–20, 2013.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Кириченко Андрей Аполлонович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: andrey.apollonovich@yandex.ru