

# Место антагонистов минералокортикоидных рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности

Н.В.Орлова, Я.Г.Спирякина<sup>✉</sup>

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>✉</sup>janezo@yandex.ru

Хроническая сердечная недостаточность приобрела масштабы современной эпидемии. В статье рассматриваются вопросы применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов как препаратов, улучшающих выживаемость и качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью, обсуждаются возможные сложности назначения, пути их преодоления, выбор конкретного препарата и возможности повышения приверженности пациентов лечению.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, эплеренон, приверженность терапии.

**Для цитирования:** Орлова Н.В., Спирякина Я.Г. Место антагонистов минералокортикоидных рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 36–40. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.10.36-40

## Review

### The place of antagonists of mineralocorticoid receptors in the treatment of chronic heart failure

N.V.Orlova, Ya.G.Spiryakina<sup>✉</sup>

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

<sup>✉</sup>janezo@yandex.ru

#### Abstract

Chronic heart failure is the modern epidemic. The article discusses the use of antagonists of mineralocorticoid receptors as drugs that improve the survival and quality of life of patients with chronic heart failure, discusses the possible complexity of the appointment, the ways to overcome them, the choice of a particular drug and the possibility of increasing patient adherence to treatment.

**Key words:** chronic heart failure, antagonists of mineralocorticoid receptors, eplerenone, adherence to therapy.

**For citation:** Orlova N.V., Spiryakina Ya.G. The place of antagonists of mineralocorticoid receptors in the treatment of chronic heart failure. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 36–40. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.10.36-40

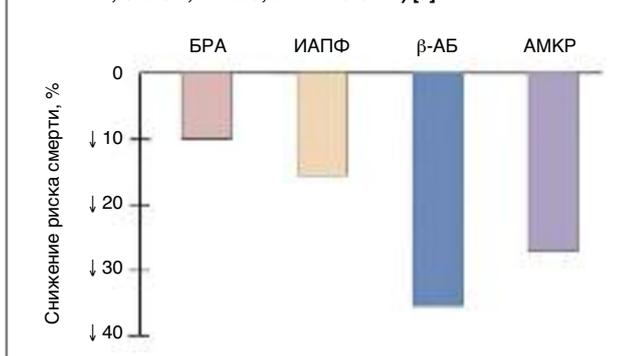
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) приобрела масштабы современной эпидемии. СН страдают около 23 млн человек в мире [1]. В России с этим недугом живут почти 9 млн человек [2]. При этом 1/3 больных с ХСН в нашей стране имеют терминальную стадию заболевания. В то же время каждый 4-й больной с СН в России моложе 60 лет. ХСН является причиной смерти 612 тыс. россиян ежегодно, что почти в 10 раз превышает смертность от инфаркта миокарда. Из 10 человек, которым выставлен диагноз ХСН, в течение 5 лет умрут 5 пациентов, в течение 10 лет – 9 пациентов [3]. При этом каждый 3-й пациент с декомпенсацией СН после выписки из стационара умирает в течение года.

В последние десятилетия отмечается некоторое снижение смертности от ХСН, что многие авторы связывают с широким внедрением в клиническую практику патогенетического подхода к лечению ХСН взамен существовавшему долгие годы лечению препаратами, влияющими на гемодинамику. Сегодня при назначении терапии ХСН целью ставятся не только устранение клинической симптоматики, но и замедление прогрессирования СН, защита органов-мишеней, увеличение продолжительности и качества жизни пациентов и снижение числа госпитализаций. В основе современных представлений о патогенезе ХСН лежит нейрогуморальная теория, постулирующая ведущую роль гиперактивации нейрогормонов в реализации гемодинамических расстройств. В первую очередь речь идет о гиперактивации симпатoadреналовой системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также системы предсердного натрийуретического фактора. Вот почему к основным пре-

паратам, доказавшим способность к снижению заболеваемости и смертности пациентов с ХСН, относятся: блокаторы РААС (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II – БРА), антагонисты рецепторов неприлизина,  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ), ивабрадин и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) [2].

Лечение пациентов с ХСН сегодня базируется на «трех китах»: блокаторах РААС,  $\beta$ -АБ и АМКР. С конца 1980-х годов появляются результаты многоцентровых исследований, доказывающих влияние на продолжительность жизни пациентов и клиническую эффективность применения ИАПФ, а затем – в конце 1990-х – и определенных  $\beta$ -АБ при ХСН. Эти классы препаратов занимают ведущее место в клинических рекомендациях, как национальных, так и зарубежных. Исследование RALES, завершившееся в 1999 г., показало положительное влияние антагониста альдостерона спиронолактона на прогноз пациентов с ХСН – препарат достоверно снижал общую смертность (на 30%) и уменьшал число госпитализаций (на 35%), улучшал клиническое течение заболевания. Это исследование показало наличие у калийсберегающего диуретика, известного к тому времени уже почти полвека, функций нейрогуморального модулятора [3]. Следующим шагом признания важной роли АМКР в терапии ХСН стало внесение этой группы препаратов в отечественные и зарубежные клинические рекомендации в качестве основного средства лечения наряду с ИАПФ (или БРА) и  $\beta$ -АБ (класс I, уровень доказанности А). Тройная нейрогормональная блокада – «золотой стандарт» ведения пациентов с ХСН сегодня (рис. 1).

**Рис. 1. Препараты, снижающие смертность пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса (на основании результатов исследований SOLVD-Treatment, CHARM-Alternative, COPERNICUS, MERIT-HF, CIBIS II, RALES, EMPHASIS-HF) [4].**



Альдостерон – это минералокортикоидный гормон, важная составляющая часть РААС. Эффекты альдостерона достаточно хорошо изучены. В настоящее время известны 2 типа минералокортикоидных рецепторов – эпителиальные (почечные) и неэпителиальные (внепочечные). Действие избытка альдостерона на почечные минералокортикоидные рецепторы приводит к нарушению ионного обмена – задержке натрия и жидкости, увеличению экскреции калия и магния, увеличивая тем самым объем циркулирующей крови, повышая артериальное давление. Это

так называемые медленные эффекты альдостерона, реализующиеся в период от нескольких часов до нескольких дней. Воздействие же альдостерона на неэпителиальные рецепторы активирует симпатическую нервную систему, потенцирует снижение активности оксида азота, активацию синтеза коллагена, усиление синтеза коллагеновых волокон, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, увеличению жесткости сосудистой стенки, кардиальному фиброзу и как следствие – ремоделированию миокарда и прогрессированию ХСН, нарушению процессов возбудимости и проводимости в миокарде, а значит, созданию условий для возникновения различных аритмий. Это так называемые быстрые эффекты альдостерона, реализующиеся от нескольких минут до нескольких часов. Таким образом, проявляется негативное воздействие избытка альдостерона на органы-мишени: сердце, сосуды, почки, центральную нервную систему [5–7]. Повышенная концентрация альдостерона в крови является предиктором неблагоприятного течения ХСН и наблюдается почти у 50% пациентов, даже несмотря на применение препаратов, блокирующих РААС (ИАПФ и БРА) [8].

Первый синтезированный и внедренный в клиническую практику АМКР спиронолактон наряду с позитивными эффектами, в частности изученными в исследовании RALES, показал и массу проблем при его применении. Являясь неселективным АМКР, спиронолактон даже в небольших дозах оказывал воздействие на другие стероидные рецепто-

**Рис. 2. Эффективность эплеренона у пациентов с ХСН II функционального класса (по данным исследования EMPHASIS-HF).**

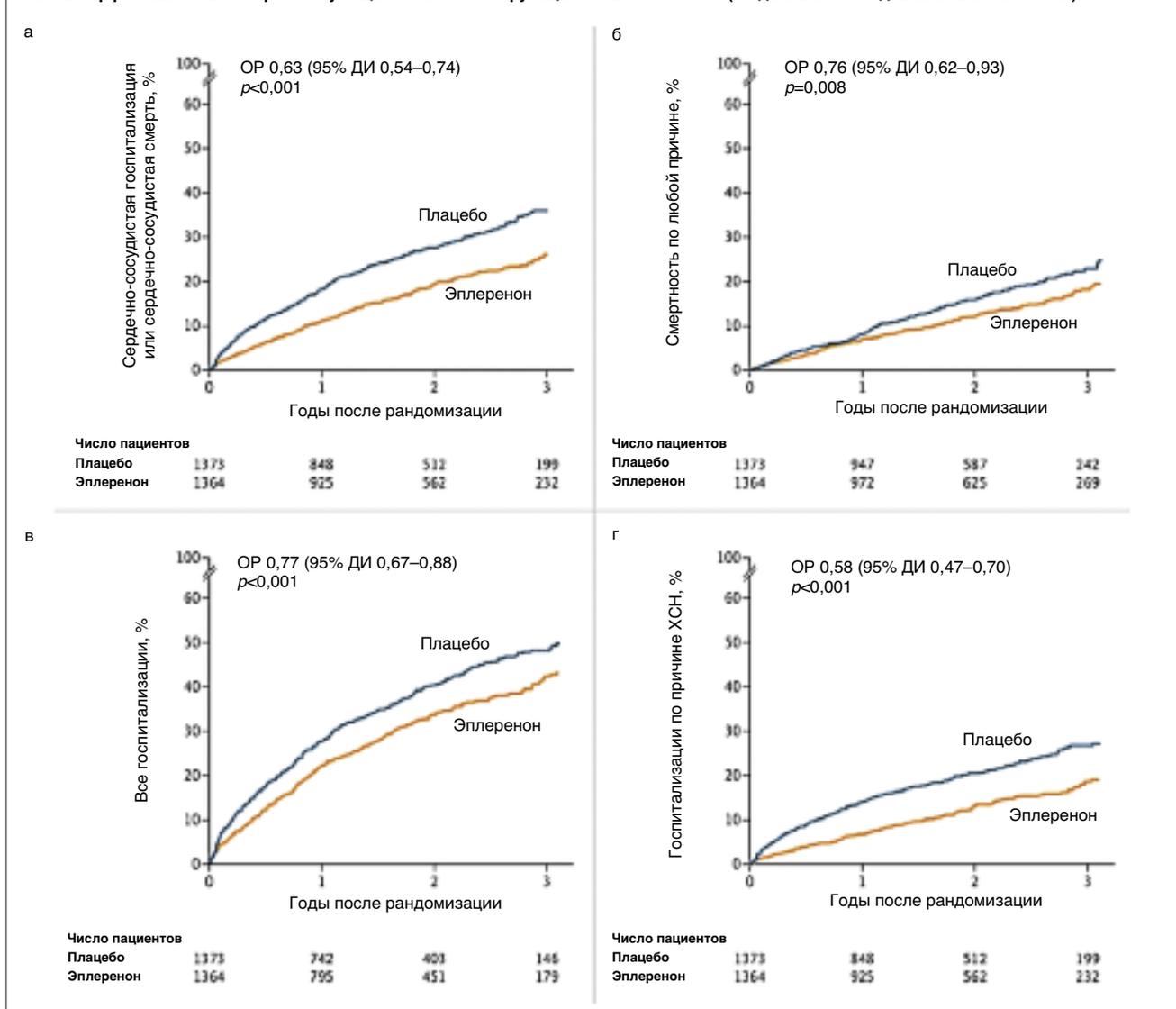


Рис. 3. Основные препятствия в назначении АМКР (S.Dev и соавт.).



ры – прогестероновые рецепторы, рецепторы андрогенов, что зачастую приводило к развитию нежелательных побочных эффектов, таких как гинекомастия, гирсутизм, мастодиния, импотенция, нарушение менструального цикла и как следствие – отказ от терапии спиронолактоном.

Появление на рынке нового препарата, способного селективно блокировать минералокортикоидные рецепторы, открыло новую страницу в истории применения антагонистов альдостерона. В 2003 г. завершилось исследование EPHEMUS (6642 пациента из 37 стран), положившее начало широкому применению эплеренона в клинической практике [9]. В этом исследовании изучались эффекты применения эплеренона в качестве дополнения к стандартной терапии пациентам, перенесшим инфаркт миокарда и имеющим дисфункцию левого желудочка (фракция выброса – ФВ < 40%). Препарат назначался в дозе 25–50 мг в течение 16 мес. Результаты исследования показали, что терапия эплереноном снижает риск общей смертности на 15% по сравнению с плацебо, а риск смерти или госпитализации по причине сердечно-сосудистых заболеваний – на 13%, риск внезапной смерти снижался на 21%.

Другое исследование EMPHASIS-HF, завершившееся досрочно, изучало эффекты длительного приема эплеренона 2737 пациентами с ХСН II функционального класса с систолической дисфункцией (средняя ФВ пациентов в исследовании составила 26,1%). В этом исследовании впервые изучалась эффективность АМКР у пациентов с клинически умеренно выраженной СН. Применение эплеренона у таких пациентов в течение 21 мес в дополнение к стандартной терапии ХСН снижало смертность от сердечно-сосудистых заболеваний на 37% [10]. Кроме того, снижался риск смерти по любой причине на 24% и вследствие прогрессирования ХСН – на 32%, количество госпитализаций снижалось на 23%, госпитализации по причине ХСН – на 42% (рис. 2).

Эплеренон в отличие от спиронолактона, являясь высокоселективным АМКР, лишен многих побочных эффектов второго. Во-первых, эплеренон обладает крайне низким сродством к прогестероновым, глюкокортикоидным и андрогенным рецепторам, следовательно, практически не вызывает эндокринных нарушений и расстройств в половой сфере. Например, у мужчин, принимавших спиронолактон, в 10% случаев выявлялась гинекомастия или мастодиния [3]. У мужчин, принимавших эплеренон, те же нежелательные явления выявлялись значительно реже: в 0,5% случаев (исследование EPHEMUS) и в 0,7% случаев (исследование EMPHASIS-HF). Сродство эплеренона к минералокортикоидным рецепторам практически в 40 раз меньше, чем у спиронолактона. Однако и период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) препарата составляет 4–6 ч, в то время как у спиронолактона  $T_{1/2}$  его активных метаболитов составляет

до 96 ч, эплеренон практически в 2 раза слабее связывается с белками плазмы. Достаточно короткий  $T_{1/2}$  препарата имеет важное значение в клинической практике. Хроническая болезнь почек часто сопутствует ХСН. Пациенты с нарушением функции почек, особенно терминальные пациенты, а также пациенты с нарушением функции печени в случае применения эплеренона более защищены от гиперкалиемии и гиперазотемии. При развитии подобных нарушений у пациентов, принимающих спиронолактон, отмена препарата не дает быстрого и нужного эффекта именно за счет достаточно длительного  $T_{1/2}$  активных метаболитов.

Несмотря на доказательства эффективности АМКР и включение их в клинические рекомендации по терапии пациентов с ХСН, не более 1/3 пациентов, которым показан прием этих препаратов, действительно получают их [11].

На рис. 3 представлена схема причин низкой приверженности применению АМКР как со стороны пациента, так и со стороны врачей, предложенная S.Dev и соавт. [11]. Наиболее актуальной причиной отказа от назначения или неукрепления на терапии являются побочные эффекты препарата, а также проблема ведения пациента разными врачами. Например, назначение АМКР в стационаре не всегда бывает продолжено в амбулаторном звене ввиду сложности контроля биохимических показателей, нерешительности врачей или неприверженности самого пациента. Однако в американском исследовании L.Curtis и соавт. показано, что если пациенты получают рекомендацию принимать АМКР при выписке из стационара, то такие пациенты редко прекращают прием этих препаратов в течение последующего года (не более 7,9%), напротив, в случае неполучения рекомендации принимать АМКР при выписке из стационара пациентам практически никогда не назначался препарат этой группы амбулаторно [12].

Одним из грозных побочных эффектов АМКР, препятствующих назначению препарата, особенно у пациентов со скомпрометированной функцией почек, является гиперкалиемия. Гиперкалиемия при приеме эплеренона в клинических исследованиях развивалась у 8% пациентов (против 3,7% у пациентов, принимавших плацебо), гипокалиемия отмечалась в 1,2% случаев приема эплеренона (в группе плацебо – 2,2%) [10]. Риск гиперкалиемии, безусловно, увеличивается при одновременном назначении АМКР и препаратов, блокирующих РААС (ИАПФ, БРА), а также у пациентов с хронической болезнью почек. Однако современные клинические исследования показали, что при повышении уровня калия в крови требовалась коррекция дозы АМКР и практически никогда не требовалась полная отмена препарата. Кроме того, повышение уровня калия в крови не коррелирует с увеличением риска общей смертности [9].

Улучшить приверженность терапии АМКР можно в том случае, когда врач не только хорошо информирован о важности назначения препаратов в конкретных клинических ситуациях, но и четко понимает, как вести пациентов на этих препаратах, а самое главное – каким образом необходимо контролировать безопасность и что делать в случаях, когда показатели анализов выходят за пределы ожидаемых значений. Современные рекомендации предлагают врачам достаточно четкий и структурный план ведения пациентов с ХСН, в котором предусмотрено назначение препаратов АМКР всем пациентам с ХСН II–IV функциональных классов со сниженной ФВ левого желудочка (< 40%) для снижения риска смерти, повторных госпитализаций и улучшения клинического состояния, а также пациентам с ХСН и ФВ левого желудочка 40% и более для снижения числа госпитализаций по поводу ХСН. С осторожностью следует назначать АМКР при повышении уровня калия в крови более 5 ммоль/л, при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а также при одновременном

назначении с блокаторами РААС, другими калийсберегающими диуретиками, нестероидными противовоспалительными препаратами, ингибиторами СУРЗА4 (при назначении эплеренона). Соответственно, перед назначением АМКР необходимо проверить функцию почек пациента и уровень калия в крови. Начинать лечение следует с минимальной дозы – 25 мг (как для эплеренона, так и для спиронолактона) с последующей титрацией до 50 мг. Повышать дозу препарата следует через 4–8 нед от начала терапии. Мониторировать уровень калия в крови и почечную функцию следует через неделю после начала терапии или повышения дозы препарата, затем – через месяц, 2 мес, 3, 6, 9 и 12 мес. Через год приема препарата контроль биохимического анализа крови рекомендуется выполнять каждые 4 мес [13]. При повышении уровня калия в крови более 5,5 ммоль/л или снижении СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> дозу препарата следует уменьшить вдвое с последующим контролем биохимических показателей. При повышении уровня калия в крови более 6 ммоль/л или снижении СКФ < 20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> прием АМКР должен быть немедленно прекращен.

Проблема низкой приверженности терапии АМКР, связанной с пациентом, возникает в тех случаях, когда пациент недостаточно информирован врачом о необходимости и важности приема препарата, когда развиваются побочные эффекты препарата или пациент придает большое значение возможному развитию нежелательных явлений, а также если пациент принимает достаточно много различных лекарств. Проблема полипрагмазии, безусловно, возникает у тяжелых пациентов, у пожилых пациентов, при наличии сопутствующей патологии. В эту категорию, конечно, входят больные с ХСН. Грамотный выбор терапии, тщательный подбор лекарств с учетом возможных взаимодействий, а также использование при возможности фиксированных комбинаций препаратов и полипильюль помогают преодолеть сложности, связанные с полипрагмазией. Значительно повысить приверженность пациента может правильно установленный контакт с врачом. Несмотря на загруженность врача и частую нехватку времени, пациент всегда должен получить четкие инструкции по приему препарата, объяснения важности и необходимости конкретного лечения, а также информацию о вариантах действия при ухудшении самочувствия. Пациенту необходимо объяснить, что улучшение от приема препарата он почувствует не мгновенно, а лишь спустя несколько недель или даже месяцев

регулярной терапии в адекватной дозе. Большую пользу в повышении комплаенса приносят школы для пациентов. Предотвратить развитие большинства побочных эффектов АМКР можно с помощью правильного подбора препарата. Применение эплеренона доказанно вызывает значительно меньше нежелательных явлений, лучше переносится пациентом, легче поддается управлению при необходимости быстрой коррекции дозы или отмены препарата.

Несмотря на немалые достижения современной медицины в лечении ХСН, проблема смертности и качества жизни таких пациентов до сих пор актуальна. Выживаемость пациентов с ХСН со сниженной ФВ сравнима с выживаемостью при некоторых онкологических заболеваниях. Применение АМКР у пациентов с ХСН, являясь компонентом тройной

нейрогормональной блокады, позволяет значительно снизить количество госпитализаций, улучшить клиническое состояние пациентов, повысить их выживаемость. Блокирующее действие АМКР на концентрацию альдостерона в крови обладает мощным органопротективным действием, защищая такие важные органы-мишени, как сердце, почки, головной мозг, сосуды. При выборе конкретного препарата из группы следует обращать внимание на профиль эффективности, безопасности препарата и его переносимость. Эплеренон, высокоселективный блокатор минералокортикоидных рецепторов, обладая высокой эффективностью, является максимально безопасным препаратом группы АМКР, лишенным основной массы побочных эффектов своего предшественника спиронолактона. Особенности фармакокинетики эпле-

ренона позволяют отнести его к достаточно легко управляемым препаратам, назначение которых удобно и безопасно у тяжелых коморбидных пациентов, т.е. у большинства больных с ХСН.

Немаловажным моментом для пациентов зачастую становится цена препарата. Особенное значение она имеет для коморбидных пациентов, вынужденных приобретать большое количество различных лекарств. Появление на рынке препаратов-генериков дает выбор пациентам в экономическом плане, позволяя уменьшить затраты на лечение. Например, на российском рынке существует генерическая форма эплеренона – препарат Эспиро («Акрихин»). Если говорить об экономике здравоохранения в целом, то лечение ХСН по своим затратам превосходит лечение многих онкологических заболеваний и составляет порядка 1–2% бюджета всего здравоохранения. По данным многих стран расходы на лечение обострений ХСН в 5–6 раз превосходят затраты на поддерживающее лечение. Поэтому использование препарата, доказанно уменьшающего смертность, количество госпитализаций, замедляющего прогрессирование ХСН, оправдано не только с клинической точки зрения, но и с экономической.

#### Литература/References

1. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013; 113 (6): 646–59.
2. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Сердечная недостаточность. 2017; 18 (1): 3–40. / Mareev V.Iu., Fomin I.V., Ageev F.T. i dr. Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaja serdechnaja nedostatochnost' (KhSN). *Serdechnaja nedostatochnost'*. 2017; 18 (1): 3–40. [in Russian]
3. 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: 709–17.
4. Prabhath C Manoria, Pankaj Manoria, Nidhi Mishra. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for the Treatment of Cardiovascular Diseases: A New Approach. *Hypertension* 2016; 2 (3): 145–52.
5. Duprez D, De Buyzere M, Rietzschel ER et al. Aldosterone and vascular damage. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 327–34.
6. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849–65.
7. Chai W, Garrelds IM, de Vries R et al. Nongenomic effects of aldosterone in the human heart: Interaction with angiotensin II. *Hypertension* 2005; 46: 701–6.
8. Sato A, Saruta T. Aldosterone escape during angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Int Med Res* 2001; 29: 13–21.
9. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, aselective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–21.
10. Zannad F, McMurray JJV, Henry Krum H et al. for the EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11–21.
11. Dev S, Hoffman TK, Kavalieratos D et al. Barriers to Adoption of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Patients With Heart Failure: A Mixed-Methods Study. *Am Heart Assoc* 2016; 5: e002493
12. Curtis LH, Mi X, Qualls LG et al. Transitional adherence and persistence in the use of aldosterone antagonist therapy in patients with heart failure. *Am Heart J* 2013; 165: 979–86.
13. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37 (27): 2129–200.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Орлова Наталья Васильевна – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Спирякина Яна Геннадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: janezo@yandex.ru