Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М.

кафедра клинической фармакологии и терапии РМАПО

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

**Блокада минералокортикоидных рецепторов при лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: клинические и фармакологические аспекты применения эплеренона**

АГ — артериальная гипертония

АД — артериальное давление

АКППК — аминоконцевой пептид проколлагена

АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент

БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II

ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка

ДАД — диастолическое артериальное давление

ДИ — доверительный интервал

ИМ — инфаркт миокарда

МКР — минералокортикоидные рецепторы

ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка

ОАС — обструктивное апноэ во время сна

ОР — относительный риск

ПАС — первичный альдостеронизм

РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РКИ — рандомизированное клиническое исследование

САД — систолическое артериальное давление

СН — сердечная недостаточность

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ФК — функциональный класс

ХБП — хронические болезни почек

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ЧБНЛ — число больных, которых необходимо лечить определенным методом в

течение определенного времени, чтобы достичь определенного благоприятного исхода

ЭхоКГ — эхокардиография

Ключевые слова: альдостерон, спиронолактон, эплеренон, сердечно-сосудистые заебования

**Резюме.** В статье рассматриваются современные аспекты клинического применения селективного антагониста минералокортикоидных рецепторов эплеренона при лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Приводится доказательная база применения эплеренона при лечении больных с разными заболеваниями. Обсуждаются подходы к обеспечению безопасности и переносимости препаратов, относящихся к антагонистам минералокортикоидных рецепторов.

**Теоретические предпосылки к использованию антагонистов минералокортикоидных рецепторов в клинической практике**

Длительное время представления о роли альдостерона в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) сводились к тому, что он действует в основном как регулятор гомеостаза натрия, калия и воды [1]. В последние годы появляется все больше данных, расширяющих представление о роли альдостерона в организме здорового и больного человека [2]. Известно, что длительное повышение концентрации альдостерона в крови само по себе, независимо от влияния на уровень артериального давления (АД), приводит к развитию осложнений сосудистых заболеваний, заболеваний сердца и почек, а также к метаболическим нарушениям [3]. Результаты нескольких экспериментальных исследований, выполненных на культуре клеток и на животных, а также исследований у человека, позволили уточнить механизмы, за счет которых альдостерон и минералокортикоидные рецепторы (МКР) участвуют в развитии воспаления, ремоделирования и фиброза в органах-мишенях.

Альдостерон представляет собой стероидный гормон, образование и выделение которого в первую очередь регулируется ангиотензином II. Альдостерон в основном синтезируется в коре надпочечников, но также содержится в стенке сосудов, головном мозге, сердце и жировой ткани, что обусловливает его местные аутокринные и паракринные эффекты. Установлено наличие МКР как в эпителиальных, так и неэпителиальных тканях, включая почки, толстый кишечник, сосуды, головной мозг, сердце и жировую ткань, которые с одинаковой аффинностью связываются как с минералокортикоидами, так кортикостероидами. Помимо хорошо известного действия альдостерона на почки, включая реабсорбцию натрия и сопутствующую экскрецию калия и ионов водорода, альдостерон активирует симпатический отдел вегетативной нервной системы; увеличивает свободнорадикальное окисление, что обусловливает развитие воспаления, ремоделирования, апоптоза и фиброза. Биологическое действие МКР опосредуется за счет избирательной экспрессии различных белков, которая зависит от взаимодействия многих транскрипционных и трансляционных механизмов [4]. Наряду с хорошо известными геномными эффектами альдостерона имеются данные и о негеномных эффектах, которые проявляются в быстром (в течение нескольких минут) действии альдостерона в соответствующих тканях [5].

Имеется три основных препарата, относящихся к классу АМР: спиронолактон, эплеренон и канренон. Каждый из них имеет определенные фармакологические характеристики. Спиронолактон представляет собой неселективный, конкурентный АМР, 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 действие спиронолактона на рецепторы обусловливает также развитие его побочных эффектов, включая гиперкалиемию, гипонатриемию, гинекомастию, импотенцию, нарушение менструального цикла, гирсутизм и снижение либидо.

Канренон представляет собой активный метаболит спиронолактона, который характеризуется длительным периодом полувыведения и в настоящее время доступен только в Европе [6]. Эплеренон, производное спиронолактона, считается селективным АМР с ограниченной перекрестной реактивностью для андрогенных и прогестероновых рецепторов и поэтому не оказывает многих клинически значимых побочных эффектов, связанных с влиянием на половую сферу, которые отмечаются при использовании спиронолактона.

АМР применяют при лечении широкого круга заболеваний, включая первичный альдостеронизм (ПАС), эссенциальную артериальную гипертонию (ЭАГ) и устойчивую к лечению артериальную гипертонию (УЛАГ), обструктивное апноэ во время сна (ОАС), СН и хроническую болезнь почек (ХБП). Учитывая очень высокий риск развития осложнений ССЗ у больных с ОАС и ХБП в статье будут рассмотрены и возможности применения АМР и в этих случаях, поскольку риск развития осложнений у больных с ОАС и ХБП обусловлен, в том числе, и действием альдостерона.

**Первичный альдостеронизм: распространенность, влияние на органы-мишени и риск развития неблагоприятных исходов**

Наиболее частой причиной развития ПАС становится гиперплазия сетчатой зоны коры надпочечников; к другим, менее частым, причинам ее развития относят аденому надпочечников или другие заболевания. Предварительные результаты теста для выявления ПАС обычно считаются положительными при сочетании повышенной концентрации альдостерона в крови (обычно более 15 нг/дл) с увеличением соотношения уровня альдостерона и активности ренина в крови. Однако имеются данные о том, что у больных с ПАС, диагноз которого был подтвержден с помощью теста с подавлением секреции альдостерона за счет введения флюдрокортизона, концентрация альдостерона в крови находилась в диапазоне от 9 до 16 нг/дл [7].

Распространенность ПАС в общей популяции больных с артериальной гипертонией (АГ) оценивалась в ходе выполнения исследования, включавшего 609 больных с АГ. Результаты исследования свидетельствовали о том, что у 6,1% больных с АГ средняя концентрация альдостерона в крови достигала 9,67±6,93 нг/дл [8]. Причем в подгруппе больных с АГ 3-й степени (систолическое артериальное давление — САД более 180 и/или диастолическое артериальное давление — ДАД более 110 мм рт.ст.) распространенность ПАС достигала 13,2%, в то время как у больных с АГ 2-й степени (САД в диапазоне от 160—179 мм рт.ст. и/или ДАД — 100—109 мм рт.ст.) она составляла 8%, а у больных с АГ 1-й степени (САД в диапазоне 140—159 мм рт.ст. и/или ДАД в диапазоне — 90—99 мм рт.ст.) лишь 2% [8].

Имеются данные о том, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) у больных с ПАС характеризуется развитием патологического фиброза миокарда, который обусловливает клинически значимое нарушение диастолической функции сердца [9, 10]. По сравнению с больными с ЭАГ, при ПАС существенно увеличивается риск развития таких осложнений ССЗ, как ишемическая болезнь сердца, включая инфаркт миокарда (ИМ), а также СН, инсульт и фибрилляция предсердий [11—13], что можно считать подтверждением отрицательных последствий высокой концентрации альдостерона в крови. Имеются данные о том, что соответствующее хирургическое лечение или применение лекарственной терапии с использованием АМР сопровождается статистически значимым снижением частоты развития осложнений ССЗ у больных с ПАС [12, 14, 15]. Причем, несмотря на более высокую мощность спиронолактона по сравнению с эплереноном, применение последнего переносится существенно лучше [16].

**Клинические последствия повышенной концентрации альдостерона в крови у больных с эссенциальной артериальной гипертонией**

Имеется прямая связь между концентрацией альдостерона в крови и частотой развития АГ [17, 18] и УЛАГ [19, 20]. Известно также, что в течение многих лет АМР применялись при лечении ЭАГ [21]. Однако эффекты применения АМР изучались только в ходе выполнения небольших рандомизированных клинических исследований (РКИ) с оценкой лишь косвенных показателей, но не частоты развития неблагоприятных клинических исходов.

Результаты двойного слепого РКИ, включавшего больных со слабо и умеренно выраженной АГ (к негроидной и европеоидной расе принадлежали 348 и 203 больных соответственно), у которых концентрация альдостерона в крови находилась в диапазоне от 6,7 до 7,5 нг/дл, свидетельствовали о сходной эффективности применения эплеренона и лозартана по влиянию на степень снижения САД и ДАД в подгруппе больных с высокой активностью ренина в крови, а также о более высокой эффективности применения эплеренона по сравнению с лозартаном в подгруппе больных с низкой активностью ренина в крови и у больных негроидной расы [22].

В ходе выполнения еще одного небольшого плацебо-контролируемого РКИ, включавшего 341 больного с АГ, оценивали антигипертензивное действие добавления эплеренона к ингибитору АПФ или БРА, эффективность монотерапии которыми была недостаточно эффективна, были получены данные о том, что дополнительное применение эплеренона по сравнению с плацебо в течение 8 нед приводило к статистически значимому снижению САД в подгруппах больных, принимавших ингибитор АПФ или БРА, и к снижению ДАД в подгруппе больных, принимавши БРА [23]. Таким образом, эффективность применения АМР для снижения АД была подтверждена у достаточно широкого круга больных с ЭАГ.

У больных с ЭАГ имеется прямая связь между активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и выраженностью ГЛЖ, а также риском развития осложнений ССЗ, которые могут быть уменьшены за счет применения АМР.

В ходе выполнения двойного слепого РКИ 4-E Left Ventricular Hypertrophy Study (Effects of Eplerenone, Enalapril, and Eplerenone/Enalapril in Patients With Essential Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy) сравнивали влияние изолированного приема эплеренона (по 200 мг/сут) или эналаприла (по 40 мг/сут), а также сочетанного применения эплеренона (по 200 мг/сут) и эналаприла (по 10 мг/сут) в течение 9 мес на регрессирование ГЛЖ, которую оценивали с помощью магнитно-резонансной томографии [24]. Результаты исследования свидетельствовали об одинаковой эффективности применения эплеренона и эналаприла по влиянию на регрессирование ГЛЖ и снижение АД, а сочетанный прием эплеренона и эналаприла обусловливал более выраженное уменьшение ГЛЖ и уровня САД по сравнению с изолированным приемом эплеренона [24]. Более того, в ходе выполнения небольшого двойного слепого РКИ, которое включало 16 больных с АГ, были получены данные о том, что прием эплеренона по сравнению с атенололом в течение года приводил к снижению жесткости артерий, отношения между коллагеном и эластином в стенке сосудов, а также концентрации медиаторов воспаления в крови [25]. Таким образом, результаты этих исследований позволяют предположить, что у больных с АГ применение АМР не только приводит к снижению АД, но также обусловливает уменьшение выраженности ГЛЖ и ограничение поражения органов-мишеней.

**Устойчивая к лечению артериальная гипертония: роль альдостерона и антиальдостероновой терапии**

По определению экспертов, УЛАГ определялась как сохранение АД выше целевого уровня, несмотря на прием оптимальных доз 3 антигипертензивных препаратов, относящихся к различным классам, включая диуретик [26]. Считается, что при длительном течении УЛАГ с высоким уровнем АД, а также при наличии дополнительных факторов риска, включая ожирение, сахарный диабет и нарушение функции почек, имеется повышенный риск развития неблагоприятных исходов. По данным международного регистра REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), распространенность УЛАГ среди больных со стабильно повышенным АД достигает 12,7% [27]. Результаты анализа данных об участниках этого регистра свидетельствовали также о том, что в подгруппе больных с УЛАГ в течение 4 лет наблюдения статистически значимо увеличивается смертность от осложнений ССЗ, а также частота развития ИМ или инсульта (отношение риска 1,11 при 95% доверительном интервале — ДИ от 1,02 до 1,20; p=0,017).

У больных с УЛАГ нередко имеется вторичная АГ; причем наиболее часто она бывает обусловлена ПАС, которая считается одной из важных причин развития устойчивости к лечению. Предполагается, что примерно у 10% больных с АГ могут выявляться биохимические признаки ПАС; причем у таких больных имеется более высокая вероятность УЛАГ. Среди больных с УЛАГ распространенность ПАС достигает 17—22% [19, 28] , что существенно выше, чем среди больных с АГ, у которых отсутствует устойчивость к лечению. Результаты проспективного обсервационного исследования [29], включавшего 279 больных с УЛАГ и 53 участника контрольной группы либо с нормальным уровнем АД, либо с АГ, которая эффективно поддавалась лечению с помощью приема 2 антигипертензивных препаратов или менее, свидетельствовали о том, что в группе больных с УЛАГ по сравнению с участниками контрольной группы была более высокой концентрация альдостерона в крови (13±0,5 и 8,4±0,7 нг/дл соответственно), соотношение концентрации альдостерона и активности ренина в крови, уровень экскреции альдостерона с мочой в течение 24 ч и концентрация мозгового и предсердного натрийуретических пептидов в крови, а также была статистически значимо ниже активность ренина в крови. Такие данные указывают на увеличение внутрисосудистого объема у больных с УЛАГ, несмотря на применение рекомендованных доз тиазидных диуретиков. В связи с этим следует вспомнить результаты проспективного обсервационного исследования, в которое были включены 108 больных с УЛАГ как при наличии гиперальдостеронизма (n=37), так и в его отсутствие (n=71) [30]. Полученные в ходе этого исследования данные свидетельствовали о том, что применение спиронолактона в течение 3 мес как у больных с гиперальдостеронизмом, так и нормальной концентрацией альдостерона в крови, сопровождалось статистически значимым снижением САД и ММЛЖ [30]. Кроме того, в подгруппе больных с гиперальдостеронизмом отмечалось статистически значимое уменьшение объема левого предсердия, конечного диастолического объема правого и левого желудочка, а также концентрации мозгового натрийуретического пептида. Результаты таких исследований подтверждают гипотезу о том, что у больных с УЛАГ гиперальдостеронизм обусловливает внутрисосудистую перегрузку объемом, а также позволяют предположить, что преимущества применения АМР у больных с УЛАГ независимы от концентрации альдостерона в крови.

В целом эффекты применения эплеренона у больных с АГ изучались в ходе выполнения 11 РКИ [31]. В целом результаты таких исследований свидетельствовали об эффективности применения эплеренона как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими антигипертензивными средствами. Следует отметить, что недавно опубликованные результаты мета-анализа 15 исследований (3 РКИ, 1 нерандомизированное сравнительное исследование и 11 обсервационных исследований) [32], которые в целом включали 1204 больных с УЛАГ, свидетельствовали об эффективности и безопасности применения АМР, включая эплеренон [33], об эффективности применения АМР для снижения АД у таких больных. Так, в ходе выполнения сравнительных иследований САД снижалось в среднем на 24,26 мм рт.ст. (при 95% ДИ от 8,65 до 39,87мм рт.ст.; p=0,002) и ДАД на 7,79 мм рт.ст. (при 95% ДИ от 3,79 до 11,79 мм рт.ст., p=0,0001). Результаты обсервационных исследований свидетельствовали о сходном снижении АД. В частности, прием эплеренона по 50—100 мг/сут у больных с УЛАГ (n=52) приводил к снижению АД в среднем на 17,6/7,9 мм рт.ст. (p<0,0001). Несмотря на статистически значимое увеличение концентрации калия в крови на фоне приема эплеренона на 0,3±0,45 мэкв/л (p< 0,001), лишь у двух больных отмелось развитие умеренной гиперкалиемии, несмотря на применение у всех больных ингибитров АПФ или БРА.

Важным событием доказательной кардиологии стало представление результатов исследования PATHWAY 2 [34, 35]. В ходе выполнения плацебо-контролируемого перекрестного исследования, включавшего 335 больных с УЛАГ (исходный уровнь АД 147,6/84,2 мм рт.ст.) были получены данные о более выраженном снижении АД (в среднем на 12,8 мм рт.ст.) при добавлении к терапии АМР спиронолактона по сравнению с дополнительным применением бисопролола или доксазозина в течение 12 нед лечения. В целом, несмотря на приемлемую переносимость спиронолактона в течение непродолжительного периода лечения, по-видимому, при более длительном лечении больных с УЛАГ следует в качестве АМР рассматривать использование эплеренона.

**Сердечная недостаточность: роль альдостерона и антиальдостероновой терапии**

У больных с СН концентрация альдостерона в крови может во много раз превышать таковую у здоровых лиц (5—15 нг/дл) и достигать 300 нг/дл [36]. Примерно у 30% больных с систолической дисфункцией ЛЖ концентрация альдостерона в крови превышает верхнюю границу нормы (> 15,0 нг/дл), несмотря на прием ингибиторов АПФ [37, 38].

Выработка альдостерона ограничивает эффекты длительного применения ингибиторов АПФ и БРА у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), что обусловливает возвращение концентрации альдостерона в крови к исходному уровню или превышению такого уровня (феномен «ускользания» концентрации альдостерона от действия указанных средств) [37]. Наличие такого феномена, по крайней мере отчасти, объясняет эффективность добавления АМР к базовой терапии ингибитором АПФ или БРА у больных с ХСН.

Результаты первого крупного двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ по оценке влияния приема АМР на выживаемость больных с тяжелой ХСН — исследования RALES [39] были опубликованы в 1999 г. В это исследование было включено 1663 больных с ХСН, выраженность которой соответствовала III—IV функциональному классу (ФК) по классификации NYHA (New York Heart Association), или у которых в анамнезе было указание на ХСН, соответствовавшую IV ФК по классификации NYHA, а также с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) 35% или менее, несмотря на применение оптимальной лекарственной терапии. Спиронолактон применялся по 25—50 мг/сут (средняя суточная доза 26 мг/сут), а продолжительность терапии достигала 24 мес. Эффективность терапии оценивали по ее влиянию на общую смертность (основной показатель). Следует отметить, что исследование было прекращено досрочно в связи со статистически значимым снижением риска смерти от любой причины в группе спиронолактона по сравнению с группой плацебо. В ходе выполнения исследования в группе спиронолактона и группе плацебо умерло 35 и 46% больных соответственно (относительный риск — ОР 0,70 при 95% ДИ от 0,60 до 0,82; p<0,001); число больных, которые должны были принимать спиронолактон в течение 24 мес для предотвращения развития 1 смертельного исхода (показатель ЧБНЛ) составляло всего 9, что подтверждает высокую клиническую эффективность применения препарата у больных с тяжелой СН и сниженной ФВ ЛЖ. Исследование RALES было не только первым РКИ, в ходе которого было доказано положительное влияние приема спиронолактона на смертность больных с ХСН, но результаты дополнительной части исследования также позволяли предположить, что применение АМК позволяет ограничить повышенный обмен внеклеточного матрикса в сердце больных с ХСН, что могло, по крайней мере отчасти, обусловливать предупреждение ремоделирования сердца [40].

Результаты международного двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) были опубликованы в 2003 г. В исследование было включено 6642 больных с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ менее 40%) после перенесенного ИМ [41]. Эплеренон применялся по 25—50 мг/сут, начиная с 3—14 суток после развития клинических проявления ИМ. Средняя суточная доза препарата к концу исследования достигала 43 мг, а продолжительность терапии составляла 16 мес. Эффективность терапии оценивали с помощью 2 основных показателей: 1) общая смертность и 2) комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ и частоты первой госпитализации по поводу осложнений ССЗ. В группе эплеренона и группе плацебо в ходе выполнения исследования общая смертность достигала 14,4 и 16,7% соответственно (ОР=0,85 при 95% ДИ от 0,75 до 0,96; p=0,008; ЧБНЛ=43). Неблагоприятные клинические исходы, включенные в комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ и частоты первой госпитализации по поводу осложнений ССЗ, в группе эплеренона и группе плацебо развились у 26,7 и 30,0% больных соответственно (ОР= 0,87 при 95% ДИ от 0,79 до 0,95; p=0,002; ЧБНЛ=30) [41].

Представляют интерес данные о том, что концентрация альдостерона в крови больных, включенных в исследования RALES и EPHESUS была нормальной, что с достаточным основанием позволяет предположить возможность активации МКР не только за счет связывания с альдостероном, но и другими лигандами [1]. В любом случае, такие результаты могут служить подтверждением эффективности применения АМР у больных с ХСН и нормальным уровнем альдостерона в крови.

Существенное влияние на тактику применения АМР оказали также опубликованные в 2011 г. результаты двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) [42], в которое были включены 2737 больных с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ 30% и менее или ФВ ЛЖ в диапазоне 30—35% при сочетании с уширенным более 130 мс комплексом QRS по данным электрокардиограммы) и ХСН, соответствующей II ФК по классификации NYHA, у которых использовалась оптимальная лекарственная терапия. Эплеренон применялся по 25—50 мг/сут, а его средняя суточная доза через 5 мес после начала терапии достигала 39,1 мг. В ходе выполнения исследования, медиана продолжительности которого составляла 21 мес, основной комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ и первой госпитализацией по поводу утяжеления СН в группе эплеренона и группе плацебо достигал 18,3 и 25,9% соответственно (отношение риска 0,63 при 95% ДИ от 0,54 до 0,74; p<0,001). Исследование было прекращено досрочно в связи с преимуществом применения эплеренона по сравнению с плацебо по данным промежуточного анализа. Результаты вторичного анализа данных о больных, которые были включены в исследование EMPHASIS-HF, позволяют предположить, что у больных со слабовыраженной СН применение эплеренона по сравнению с плацебо сопровождается статистически значимым снижением частоты госпитализации по поводу утяжеления СН, которое в наибольшей степени отмечалось в течение первого года терапии [43].

Таким образом, результаты рассмотренных исследований подтверждают важную роль активации МКР в прогрессировании СН у больных со сниженной ФВ ЛЖ; причем такая роль не зависит от изменений концентрации альдостерона и калия в крови, а также свидетельствуют о том, что положительные эффекты применения АМР обусловлены не только их диуретическим или калийсберегающим действием [44]. Имеющиеся на сегодняшний день данные в целом подтверждают эффективность применения АМР у больных с СН и сниженной систолической функцией ЛЖ. Тем не менее, к сожалению, несмотря на убедительные доказательства эффективности применения АМР у больных с СН такого типа и указания в клинических рекомендациях на обоснованность их использования у больных с соответствующими характеристиками, в реальной клинической практике частота приема АМР недостаточно высокая. Результаты обсервационных исследований свидетельствуют о том, что частота применения АМР у больных, имеющих показания к их использованию, составляет лишь 33—36% [45, 46].

**Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: возможная роль применения антагонистов рецепторов минералокортикоидов**

Несмотря на то, что в ходе выполнения многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования Aldo-DHF (Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure) [47], были получены данные о том, что применение АМР может приводить к улучшению диастолической функции ЛЖ, оцениваемой с помощью ЭхоКГ, в ходе выполнения международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследованияе TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function with an Aldosterone Antagonist) [48] не удалось подтвердить гипотезу о том, что прием спиронолактона по сравнению с плацебо у больных с СН и СФВЛЖ приведет к статистически значимому снижению комбинированного показателя, включавшего частоту развития таких неблагоприятных клинических исходов, как смертность от осложнений ССЗ, остановка кровообращения с успешной реанимацией и госпитализации по поводу утяжеления СН.

При обсуждении результатов исследования его авторы подчеркнули несколько аспектов [48]. Во-первых, то, что отрицательные результаты исследования TOPCAT, в ходе выполнения которого не удалось установить статистически значимое влияние приема спиронолактона по сравнению с плацебо на частоту развития неблагоприятных клинических исходов у больных с СН и СФВЛЖ, возможно, были обусловлены очень большой вариабельностью результатов, полученных в исследовательских центрах, расположенных в США, Аргентина, Бразилии и Канаде и в исследовательских центрах, расположенных в России и Грузии. Однако, как, подчеркнул профессор M.A. Pfeffer, результаты вторичного анализа не могут считаться основанием для изменения результатов исследования, которые должны основываться только на данных анализа основного показателя у всех больных, включенных в исследование. Во-вторых, авторы подчеркнули проблемы безопасности применения спиронолактона, учитывая статистически значимое увеличение частоты развития гиперкалиемии и ухудшение функции почек при приеме спиронолактона по сравнению с плацебо.

**Роль альдостерона и антиальдостероновой терапии у больных с хроническими болезнями почек**

Известно, что ПАС сопровождается повреждением почек и развитием ХБП [49]. Основные подходы к замедлению прогрессирования ХБП включают применение ингибиторов АПФ и БРА. Однако, даже использование максимальных доз ингибиторов АПФ и БРА не приводит к предотвращению прогрессирования ХБП. Применение АМР стало рассматриваться как возможная тактика для замедления прогрессирования ХБП за счет дополнительного подавления РААС [50, 51]. Имеются данные о том, что использование АМР может быть очень эффективно для уменьшения выраженности повреждения почек и уменьшения степени микроальбуминурии.

В ходе выполнения нескольких клинических исследований оценивали эффективность добавления АМР к ингибиторам АПФ и/или БРА у больных с ХБП. Особый интерес представляют результаты исследования, включавшего 269 больных 50 лет или старше с АГ и большим пульсовым давлением, которые свидетельствовали о том, что прием эплеренона и амлодипина оказывал сходное влияние на уровень САД и пульсовое давление, но прием эплеренона приводил к более выраженному уменьшению выраженности микроальбуминурии [52]. В ходе выполнения многоцентрового открытого РКИ, включавшего 32 больных с нефропатией, не связанной с сахарным диабетом, и протеинурией, превышающей 0,5 г/сут, у которых был недостаточный эффект от сочетанного применения эналаприла (по 5 мг/сут) и лозартана (по 50 мг/сут), оценивали эффективность дополнительной блокады РААС за счет добавления к терапии АМР [53]. Больных распределяли в группу дополнительного приема спиронолактона (по 25 мг/сут) и группу контроля, в которой применяли трихлорметиазид по 1 мг или фуросемид по 20 мг. Результаты исследования свидетельствовали о том, что через год терапии в группе сочетанного приема спиронолактона, эналаприла и лозартана степень протеинурии снижалась на 58% (p<0,05) и не изменялась в группе контроля.

В ходе относительно недавно выполненного систематического обзора и мета-анализа 11 клинических исследований, в целом включавших 991 больного с ХБП, свидетельствовали о том, что добавление АМР к ингибитору АПФ и/или БРА приводит к статистически значимомо более выраженному уменьшению протеинурии по сравнению с приемом одного препарата [54].

Несмотря на результаты исследований, свидетельствующих о положительном влиянии применения АМР в сочетании с ингибиторами АПФ и /или БРА на уровень альбуминурии, для решения вопроса о возможности включения АМР в перечень стандартных препаратов для лечения больных с ХБП необходимо выполнение достаточно крупных РКИ, обладающих достаточной статистической мощностью для оценки влияния терапии на клинические исходы.

Следует отметить, что продолжается оценка эффективности применения новых препаратов, относящихся к классу АМР, у больных с ХБП. Так, в ходе выполнения РКИ II фазы оценивали безопасность и переносимость применения нового высоко селективного и мощного нестероидного АМР BAY 94-8862 у 65 больных с ХСН (со сниженной ФВ ЛЖ) и слабовыраженным или умеренным нарушением функции почек [55]. Результаты исследования свидетельствовали о том, что прием BAY 94-8862 по сравнению с применением спиронолактона (по 25—50 мг/сут) сопровождается статистически значимо менее выраженным увеличением концентрации калия в крови, меньшей частотой развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек.

Получение таких данных представляется важным, поскольку опасения по поводу развития гиперкалиемии существенно ограничивают использование АМР у больных с ХБП, даже несмотря на то, что по данным недавно выполненного исследования частота развития тяжелой гиперкалиемии (увеличение уровня калия в крови до 6,0 ммоль/л или более) при использовании спиронолактона у больных со слабовыраженной и умеренной ХБП составляет лишь 1% [56]. Более того, результаты относительно недавно выполненного обзора, позволяют предположить, что риск развития гиперкалиемии при использовании АМР преувеличен, а риск развития гиперкалиемии как у больных с ХБП, так и больных с терминальной почечной недостаточностью существенно ниже, чем предполагали ранее [57]. Однако, как и при использовании любой терапии, при решении вопроса о назначении АМР у больных с ХБП необходимо индивидуально походить к оценке соотношения риска и возможной пользы от применяемого лечения, а в ходе наблюдения за лечением тщательно наблюдать за лабораторными показателями.

Наконец следует отметить, что при выборе определенного АМР его стоимость часто статновилась определяющим фактором. Более высокие затраты, связанные с лечением эплереноном, могли в течение длительного периода ограничивать более широкое применения этого АМР [58]. Внедрение в клиническую практику эффективных дженериков эплеренона, более доступных по цене по сравнению с оригинальным препаратом эплеренона, позволяют расширить применение эплеренона в реальной клинической практике. Эспиро, препарат эплеренона, производимого компанием Акрихин, биоэквивалентен оригинальному препарату Инспра, что позволяет использовать его по тем же показаниям, что и оригинальный эплеренон.

Заключение

Таким образом, длительное повышение концентрации альдостерона в крови отмечается при многих ССЗ и приводит к увеличению риска развития их осложнений. Ключевая роль повышенного уровня альдостерона в крови в развитии многих заболеваний подтверждается результатами клинических исследований, свидетельствующих об эффективности применения АМР у больных с такими заболеваниями, как ПАС, УЛАГ, застойная СН и ХБП. Продолжает изучаться эффективность и безопасность использования новых АМР. Изучение возможностей блокады эффектов альдостерона можно считать одним из перспективных направлений современной медицины, развитие которого, вероятно, позволит улучшить результаты лечения больных с разными заболеваниями. Использование менее дорогостоящих дженериков эплеренона, в частности препарат Эспиро, позволит увеличить частоту применения эплеренона у широкого круга больных, имеющих показания к его использованию.

Литература

1. Guichard J.L., Clark D. 3rd, D.A., Ahmed M.I. Aldosterone receptor antagonists: current perspectives and therapies. Vasc Health Risk Manag 2013;9:321—331.

2. Funder J.W. Minireview: aldosterone and mineralocorticoid receptors: past, present, and future. Endocrinology 2010;151:5098—5102.

3. Deinum J., Riksen N.P., Lenders J.W. Pharmacological treatment of aldosterone excess. Pharmacol Ther 2015;154:120—133.

4. Viengchareun S., Le Menuet D., Martinerie L., et al. The mineralocorticoid receptor: insights into its molecular and (patho)physiological biology. Nucl Recept Signal 2007;5:e012.

5. Funder J.W. Minireview: aldosterone and the cardiovascular system: genomic and nongenomic effects. Endocrinology 2006;147:5564—5567.

6. Armanini D., Sabbadin C,. Donà G., et al. Aldosterone receptor blockers spironolactone and canrenone: two multivalent drugs. Expert Opin Pharmacother 2014;15:909—912.

7. Funder J.W., Carey R.M., Fardella C., et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3266—3281.

8. Mosso L., Carvajal C., Gonzalez A., et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. Hypertension 2003;42:161—165.

9. Rossi G.P., Di Bello V., Ganzaroli C., et al. Excess aldosterone is associated with alterations of myocardial texture in primary aldosteronism. Hypertension 2002;40:23—27.

10. Muiesan M.L., Salvetti M., Paini A., et al. Inappropriate left ventricular mass in patients with primary aldosteronism. Hypertension 2008;52:529—534.

11. Milliez P., Girerd X., Plouin P.F., et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. J Am Coll Cardiol 2005;45:1243—1248.

12. Catena C., Colussi G., Nadalini E., et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. Arch Intern Med 2008;168:80—85.

13. Born-Frontsberg E., Reincke M., Rump L.C., et al. Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn’s Registry. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:1125—1130.

14. Catena C., Colussi G., Lapenna R., et al. Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. Hypertension 2007;50:911—918.

15. Catena C., Colussi G., Di Fabio A., et al. Mineralocorticoid antagonists treatment versus surgery in primary aldosteronism. Horm Metab Res 2010;42:440—445.

16. Steichen O., Lorthioir A., Zinzindohoue F., et al. Outcomes of drug-based and surgical treatments for primary aldosteronism. Adv Chronic Kidney Dis 2015;22:196-203.

17. Vasan R.S., Evans J.C., Larson M.G., et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. N Engl J Med 2004;351:33—41.

18. Rossi G.P., Bernini G., Caliumi C., et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. J Am Coll Cardiol 2006;48:2293—2300.

19. Calhoun D.A., Nishizaka M.K., Zaman M.A., et al. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. Hypertension 2002;40:892—896.

20. Pratt-Ubunama M.N., Nishizaka M.K., Boedefeld R.L., et al. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. Chest 2007;131:453—459.

21. Jeunemaitre X., Chatellier G., Kreft-Jais C., et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. Am J Cardiol 1987;60:820—825.

22. Flack J.M., Oparil S., Pratt J.H., et al. Efficacy and tolerability of eple- renone and losartan in hypertensive black and white patients. J Am Coll Cardiol 2003;41:1148—1155.

23. Krum H., Nolly H., Workman D., et al. Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in hypertensive patients. Hypertension 2002;40:117—123.

24. Pitt B., Reichek N., Willenbrock R., et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. Circulation 2003;108:1831—1838.

25. Savoia C., Touyz R.M., Amiri F., Schiffrin E.L. Selective mineralocorticoid receptor blocker eplerenone reduces resistance artery stiffness in hypertensive patients. Hypertension 2008;51:432—439.

26. Calhoun D.A., Jones D., Textor S., et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Circulation 2008;117:e510—e526.

27. Kumbhani D.J., Steg P.G., Cannon C.P., et al. Resistant hypertension: a frequent and ominous finding among hypertensive patients with atherothrombosis. Eur Heart J 2013;34:1204—1214.

28. Strauch B., Zelinka T., Hampf M., et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. J Hum Hypertens 2003;17:349—352.

29. Gaddam K.K., Nishizaka M.K., Pratt-Ubunama M.N., et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. Arch Intern Med 2008;168:1159—1164.

30. Gaddam K., Corros C., Pimenta E., et al. Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical study. Hypertension 2010;55:1137—1142.

31. Pelliccia F., Rosano G., Patti G., et al. Efficacy and safety of mineralocorticoid receptors in mild to moderate arterial hypertension. Int J Cardiol 2014; 200:8—11.

32. Dahal K., Kunwar S., Rijal J., et al. The Effects of Aldosterone Antagonists in Patients With Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized and Nonrandomized Studies. Am J Hypertens 2015 28:1376—1385.

33. Calhoun D.A., White W.B. Effectiveness of the selective aldosterone blocker, eplerenone, in patients with resistant hypertension. J Am Soc Hypertens 2008;2:462—468.

34. Williams B et al The principal results of the Prevention and Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY)—Optimal treatment of drug resistant hypertension—PATHWAY 2. European Society of Cardiology 2015 Congress. August 31, 2015; London, UK. Abstract 4137.

35. Williams B., MacDonald T.M., Caulfield M., et al. Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based therapy (PATHWAY) number 2: protocol for a randomised crossover trial to determine optimal treatment for drug-resistant hypertension. BMJ Open. 2015 Aug 7;5(8):e008951.

36. Weber K.T. Aldosterone in congestive heart failure. N Engl J Med 2001;345:1689—1697.

37. Pitt B. “Escape” of aldosterone production in patients with left ventricular dysfunction treated with an angiotensin converting enzyme inhibitor: implications for therapy. Cardiovasc Drugs Ther 1995;9:145—149.

38. Jorde U.P., Vittorio T., Katz S.D., et al. Elevated plasma aldosterone levels despite complete inhibition of the vascular angiotensin-converting enzyme in chronic heart failure. Circulation 2002;106:1055—1057.

39. Pitt B., Zannad F., Remme W.J., 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—717.

40. Zannad F., Alla F., Dousset B., et al. Limitation of exces- sive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). Rales Investigators. Circulation 2000;102:2700—2706.

41. Pitt B., Remme W., Zannad F., et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003;348:1309—1321.

42. Zannad F., McMurray J.J., Krum H., et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011;364:11—21.

43. Rogers J.K., McMurray J.J., Pocock S.J., et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms: analysis of repeat hospitalizations. Circulation 2012;126:2317—2323.

44. Rossignol P., Menard J., Fay R., et al. Eplerenone survival benefits in heart failure patients post-myocardial infarction are independent from its diuretic and potassium-sparing effects. Insights from an EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) substudy. J Am Coll Cardiol 2011;58:1958—1966.

45. 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;33:2782—2795.

46. Fonarow G.C., Yancy C.W., Hernandez A.F., et al. Potential impact of optimal implementation of evidence- based heart failure therapies on mortality. Am Heart J 2011;161:1024—1030.

47. Edelmann F., Wachter R., Schmidt A.G., et al. 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—791.

48. Pitt B., Pfeffer M.A., Assmann S.F., et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2014;370:1383—1392.

49. Sechi L.A., Novello M., Lapenna R., et al. Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. JAMA 2006;295:2638—264.

50. Epstein M. Aldosterone blockade: an emerging strategy for abrogating progressive renal disease. Am J Med 2006;119:912—919.

51. Abboud H., Henrich W.L. Clinical practice. Stage IV chronic kidney disease. N Engl J Med 2010;362:56—65.

52. White W.B., Duprez D., St Hillaire R., et al. Effects of the selective aldos- terone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. Hypertension 2003;41:1021—1026.

53. Furumatsu Y., Nagasawa Y., Tomida K., et al. Effect of renin-angiotensin- aldosterone system triple blockade on non-diabetic renal disease: addition of an aldosterone blocker, spironolactone, to combination treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker. Hypertens Res 2008;31:59—67.

54. Navaneethan S.D., Nigwekar S.U., Sehgal A.R., Strippoli G.F. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:542—551.

55. Pitt B., Kober L., Ponikowski P., et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. Eur Heart J 2013;34:2453—2463.

56. Edwards N.C., Steeds R.P., Chue C.D., et al. The safety and tolerability of spironolactone in patients with mild to moderate chronic kidney disease. Br J Clin Pharmacol 2012;73:447—445

57. Shavit L., Lifschitz M.D., Epstein M. Aldosterone blockade and the mineralocorticoid receptor in the management of chronic kidney disease: current concepts and emerging treatment paradigms. Kidney Int 2012;81:955—968.

58. Gosse P., Macfadyen R.J. Does eplerenone have a future in the management of hypertension in Europe?J Hum Hypertens 2006;20:829—832.

Информация об авторах

Гиляревский Сергей Руджерович — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии РМАПО (sgilarevsky@rambler.ru)

Голшмид Мария Владимировна — к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии РМАПО

Кузьмина И.М. — к.м.н., ведущий научный сотрудник отеделения неотложной кардиологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского