

# Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

20-22 сентября 2017 г. в г. Киеве состоялся XVIII Национальный конгресс кардиологов, участниками которого стали более 3 тыс. врачей и ученых из Украины, США и Европы. В рамках мероприятия рассматривались актуальные вопросы, включая оказание неотложной помощи больным с острым коронарным синдромом (ОКС), особенности лечения пациентов с сочетанием нескольких сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), диагностику и лечение сердечной недостаточности (СН) у разных контингентов больных, особенности контроля артериальной гипертензии (АГ) в зависимости от возраста, пола и др.



Доктор медицинских наук, профессор Татьяна Владимировна Колесник (ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины») представила слушателям доклад на тему «Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР)

в лечении ССЗ».

— В наше время концепция развития абсолютного большинства ССЗ рассматривается через призму сердечно-сосудистого континуума, т.е. каскада факторов риска, нарушений метаболизма, патологических изменений структуры сосудов и сердца, в результате которого развиваются различные ССЗ и формируется СН. В сердечно-сосудистом континууме важную роль играет активация нейрогормонов, служащая пусковым звеном возникновения АГ, сахарного диабета, дислипидемий, гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и т.д.

Главным нейрогормональным механизмом, участвующим в развитии ССЗ, является ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Каждое ее звено способно осуществлять неблагоприятное влияние на сердце и сосуды. В частности, ангиотензин II активирует симпатическую нервную

систему и вызывает констрикцию гладкой мускулатуры сосудов. Альдостерон, синтезируемый корой надпочечников, реализует целый спектр патофизиологических эффектов, среди которых активация симпатической нервной системы, аномальная вазоконстрикция, задержка в организме натрия и воды, усиленная экскреция калия и магния, агрегация тромбоцитов, продукция супероксида, увеличение концентрации вазопрессина и эндотелина, активация синтеза коллагена, усиление пролиферации кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов. Эти негативные влияния обуславливают роль альдостерона в большинстве ССЗ. Исследование CONSENSUS показало, что именно концентрации ангиотензина II и альдостерона являются независимыми показателями, определяющими выживаемость больных с хронической СН — ХСН (K. Swedberg et al., 1990).

За физиологические эффекты альдостерона отвечают минералокортикоидные рецепторы, принадлежащие к семейству ядерных рецепторов, к которым также относятся стероидные и тиреоидные рецепторы; рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами; орфанные рецепторы. Минералокортикоидные рецепторы обнаружены во многих тканях — эпителии почечных канальцев, кишечнике, эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов, сердце, легких, нервной системе.

В связи с вышеперечисленными фактами можно утверждать, что применение АМКР является необходимым компонентом лечения большинства ССЗ.

Существует несколько групп лекарств, доказавших эффективность в снижении уровня смертности и частоты госпитализаций при ХСН, а именно ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), β-адреноблокаторы (БАБ), ивабрадин и АМКР (табл.).

Согласно новейшим рекомендациям по лечению СН II-IV функционального класса (ФК) по NYHA, АМКР следует назначать больным с СН и сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ, у которых сохраняется соответствующая симптоматика на фоне применения БАБ и ИАПФ, для снижения риска госпитализации и смерти (I, A) (P. Ponikowski et al., 2016).

АМКР прошли длительный путь от открытия спиронолактона в конце 1950-х гг. до современных препаратов и исследований (EMPHASIS-HF, ARTS-DN, ARTS-HF). Преклинические наблюдения, посвященные использованию эплеренона, датируются 1987 г., а в 1989 г. этот препарат впервые был применен у людей. Исследование EMPHASIS-HF с участием пациентов с ХСН II ФК по NYHA (n=2737) установило, что добавление эплеренона к базисной терапии (ИАПФ и БАБ) в течение 21 мес

эплеренона по сравнению с плацебо на фоне стандартной терапии ИМ улучшал клинические исходы у пациентов с ОКС и элевацией сегмента ST в отсутствие СН или снижения ФВ ЛЖ до показателей <40%. Это первое испытание, в котором профиль безопасности эплеренона (2-дневная титрация 25-50 мг) при раннем назначении больным с ИМ (без измерения уровня калия в крови) не отличался от плацебо.

В профилактике дальнейшего прогрессирования ССЗ важное место занимает достижение и поддержка целевых уровней артериального давления (АД). К сожалению, контроль АД с помощью препаратов первого ряда возможен не у всех больных. Достаточно часто встречаются вторичная АГ (3-5%), резистентная АГ (2-5%), псевдо-резистентная АГ (5-20%), неконтролируемая АГ (40-50% всех пациентов с АГ согласно EUROASPIRE III). Параллельно с увеличением тяжести АГ происходит возрастание частоты гиперальдостеронизма. Так, при нормальном АД частота этого нарушения составляет около 1,6%, при АГ I степени — 2, 2-8, 3-13%. При наличии резистентной АГ гиперальдостеронизм наблюдается у каждого пятого больного (L. Mosso et al., 2003), что обуславливает необходимость назначения в таком случае АМКР в качестве четвертого компонента антигипертензивной терапии, т.е. в дополнение к ИАПФ/БРА, блокатору кальциевых каналов и диуретику.

Эплеренону свойственно дозозависимое снижение АД. Недавний метаанализ исследований антагонистов альдостерона у пациентов с резистентной АГ (n=1204) показал, что среднее уменьшение уровня АД на фоне приема этих препаратов составляет 24,26/7,79 мм рт. ст. (согласно

**ЭПЛЕРЕНОН**

**ЗБЕРЕЖИТЬ КРИХКУ РІВНОВАГУ!**

**ПОКАЗАННЯ**

- Доповнення до стандартного лікування у пацієнтів з клінічними ознаками серцевої недостатності після нещодавно перенесеного інфаркту міокарда.
- Доповнення до стандартної оптимальної терапії у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю II класу (за класифікацією NYHA) та дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка ≤30%).

Після використання уважно слідкуйте за симптомами та проявляйтеся з лікарю

**ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**  
Регістраційне посвідчення МОЗ України №UA/14816/01/01 та №UA/14816/01/02 від 13.01.2016

КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД  
Система без компромісів!

**Таблица. Препараты, снижающие риск смерти и госпитализации при ХСН**

Препарат	Контингент больных, у которых применяется препарат	Класс и уровень доказательности
ИАПФ	У всех больных с ХСН I-IV ФК; при ХСН II-IV ФК (если они не противопоказаны и хорошо переносятся) вместе с БАБ и АМКР	I, A
БРА	У больных с ХСН I-IV ФК для снижения риска смерти и госпитализаций из-за ХСН при непереносимости ИАПФ	IIa, A
БАБ	У всех больных с ХСН II-IV ФК и ФВ ЛЖ <40% для снижения риска смерти вместе с ИАПФ/БРА и АМКР	I, A
Ивабрадин	У больных с ХСН II-IV ФК и ФВ ЛЖ <40% с синусовым ритмом, ЧСС >70 уд/мин при непереносимости БАБ	IIa, C
АМКР	У всех больных с ХСН II-IV ФК и ФВ ЛЖ <40%	I, A

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений.

способствует снижению уровня смертности на 13%, частоты госпитализаций по поводу кардиоваскулярных причин — на 7%. Наиболее частым побочным эффектом являлась гиперкалиемия (12% в группе эплеренона против 7% в группе плацебо). По частоте возникновения гинекомастий и почечной недостаточности отличий между группами лечения и плацебо выявлено не было.

Важно, что эффекты альдостерона реализуются не только при его системной секреции, опосредованной ангиотензином, на которую можно влиять с помощью блокаторов РААС, но и вследствие локальной секреции в миокарде, играющей роль в развитии постинфарктного ремоделирования. Таким образом, АМКР могут быть эффективны на различных стадиях эволюции ОКС: от очень ранних (первые несколько часов) до поздних (спустя недели и месяцы после инфаркта миокарда — ИМ).

В наблюдении EPHEsus (n=6632) в группе пациентов с острым ИМ и СН со снижением ФВ ЛЖ ≤30% добавление эплеренона к стандартной терапии (ИАПФ/БРА, диуретики, БАБ, реперфузионная терапия) обеспечивало снижение общей смертности, сердечно-сосудистой смертности и госпитализации на 21%, госпитализации по поводу ХСН — на 25%, внезапной смерти — на 33% (P. Bertram et al., 2006).

Основные выводы исследования REMINDER заключаются в том, что

данным сравнительных испытаний) и 22,74/10,49 мм рт. ст. (по результатам одно-сторонних наблюдений) (K. Dahal et al., 2015).

Эплеренону присущ ренопротекторный эффект: добавление этого АМКР в низких дозах к блокаторам РААС дополнительно снижает альбуминурию без повышения вероятности серьезных побочных эффектов (K. Ando et al., 2014). Эплеренон также оказывает благоприятное воздействие на жесткость сосудов при резистентной АГ (T. Shibata et al., 2015), а совместное применение ингибиторов РААС и АМКР расширяет возможности в уменьшении степени гипертрофии ЛЖ при АГ (P. Bertram et al., 2003).

Эплепресс (ПАО «Киевский витаминный завод») — селективный блокатор рецепторов альдостерона — подавляет функцию минералокортикоидных рецепторов и не влияет на рецепторы прогестерона и андрогенов. Анализ показателей максимальной концентрации и площади под кривой «концентрация/время» показал, что Эплепресс (таблетки, покрытые оболочкой, 50 мг, ПАО «Киевский витаминный завод», Украина) биоэквивалентен оригинальному эплеренону.

**Таким образом, среди преимуществ Эплепресса — биоэквивалентность брендовому препарату, доступная стоимость и оптимальное соотношение цена/качество.**

Подготовила **Лариса Стрильчук**