

Новая возможность комбинированной терапии при тяжелой артериальной гипертензии: эплеренон

Накопившийся мировой клинический опыт применения оригинального препарата эплеренона (Инспра) фармацевтической компании Pfizer, а также результаты многочисленных клинических исследований позволяют говорить о месте данного препарата в лечении артериальной гипертензии (АГ). В США Инспра получила разрешение на маркетинг для лечения АГ еще в 2002 г., однако антагонисты альдостерона пока не выделяют в отдельную группу препаратов, рекомендованных для лечения АГ. Кому следует назначать Инспру и в чем заключаются преимущества препаратов этого класса, рассказали профессор Донецкого медицинского университета А.Э. Багрий и профессор Днепропетровской государственной медицинской академии Е.А. Коваль.

Применение ингибиторов альдостерона — относительно новый подход в терапии АГ. Известно, что при ишемической болезни сердца (ИБС) даже незначительное повышение артериального давления (АД) является дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска. Доказано, что чем выше систолическое АД, тем выше смертность от ИБС. Эта закономерность характерна как для США, так и для других стран мира.

Не секрет, что контроль АГ оставляет желать лучшего. Так, в нашей стране у более 80% больных АГ не достигаются целевые цифры АД. Почему же так сложно контролировать АД, ведь в арсенале врачей достаточно препаратов для его снижения.

Среди многочисленных факторов, влияющих на уровень АД, особенно при тяжелом и многолетнем течении АГ, риск плохого контроля АД существенно увеличивается при низком уровне ренина плазмы крови, а также как при первичном, так и (чаще) вторичном гиперальдостеронизме, при постоянном приеме современной антигипертензивной терапии с включением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Хотя в силу ряда причин гиперальдостеронизм нечасто диагностируют у пациентов с АГ как возможную причину плохого контроля АД, в этих случаях оправдано назначение блокаторов альдостерона, в частности эплеренона, в качестве эффективного компонента терапии.

Распространенность гиперальдостеронизма растет с повышением тяжести АГ. Кроме того, его наличие следует заподозрить в случае резистентной АГ, при которой стандартная антигипертензивная терапия с применением мощных препаратов базисных групп не оказывает должного результата. В исследовании, проведенном L. Mosso et al. в 2003 г., было показано, что распространенность гиперальдостеронизма при нормальном АД составляет 1,6%, при АГ 1 степени — 2%, 2 — 8%, а при 3 степени — 13% (рис. 1). В другом исследовании (D.A. Calhoun et al.) показано, что при резистентной АГ, когда сохраняется повышенное АД при назначении трех препаратов базисной антигипертензивной терапии (ИАПФ, бета-блокаторы и адекватные дозы диуретиков), гиперальдостеронизм выявляется у 20% пациентов.

Альдостерон: от синтеза до эффектов в организме

Регуляция синтеза и секреции альдостерона осуществляется ангиотензином II, в этом процессе принимают участие системы натрийуретических гормонов, допамина, адреноректорикотропного гормона, симпатическая нервная система, а также уровень ионов калия в сыворотке крови. Синтез альдостерона происходит медленно, однако остановить повышение уровня альдостерона труднее, чем рост концентрации ренина. Это имеет клиническое значение, поскольку при АГ возможно повышение уровня как ренина, так и альдостерона.

Синтез альдостерона происходит в клубочковой зоне коры надпочечников, а также в сердце, сосудах и головном мозге. Минералокортикоидные рецепторы (МКР) выявлены в почках, кишечнике, слюнных и потовых железах, головном мозге, сердце, сосудах. Альдостерон активирует МКР, что находится в цитоплазме клеток-мишеней. Воздействуя на дистальную часть нефрона, он приводит к задержке натрия и воды, экскреции калия, а также повышению объема циркулирующей жидкости и АД.

Очень часто для лечения сердечно-сосудистых заболеваний применяют диету, богатую калием, который увеличивает секрецию альдостерона, однако в этих случаях плазменная активность ренина снижается. Больше всего это касается длительного неоправданного приема различных биологически активных добавок (БАД) и препаратов калия (K^+). Следует обратить внимание на то, что ни одна БАД не должна применяться без показаний. Как подчеркивалось на заключительной сессии Европейского общества кардиологов 2009 года, среди диетических воздействий при наличии АГ (изменения потребления Na, K, Ca, Mg, рыбьего жира) на заболеваемость и смертность оказало влияние только содержание Na и снижение потребления алкоголя. Даже у здоровых людей повышение K^+ всего на 2 мэкв/л значительно увеличивает уровень альдостерона плазмы без влияния на уровень ренина и адреноректорикотропного гормона (АКТГ). Ангиотензин II, бета-эндорфины, серотонин, вазопрессин и эндотелин повышают уровень альдостерона, а АКТГ и другие гормоны гипофиза наряду с Ca^{2+} стабилизируют его концентрацию, допамин и натрийуретические пептиды негативно влияют на секрецию альдостерона.

Альдостерон оказывает прямое неблагоприятное влияние на эндотелий средних и мелких коронарных сосудов, обладая также протромбогенным и аритмогенным потенциалом. Альдостерон является важным фактором локального воспаления сосудов и последующего периваскулярного фиброза миокарда, он увеличивает продукцию и уменьшает распад коллагена, значительно повышая его жесткость. Это было доказано в исследованиях T. Tsutamoto и K. Weber. В 2002 г. R. Rocha et al. провели эксперимент, в ходе которого проводили адреналэктомию у животных. При введении ангиотензина II и NaCl

никаких изменений в сосудах ученые не обнаружили. Потом отдельным животным вводили ангиотензин II, NaCl и альдостерон, что вызывало воспаление и фиброз в стенках сосудов. Однако при одновременном применении Инспры (эплеренона) эти сосудистые эффекты ослаблялись.

Патологические эффекты альдостерона:

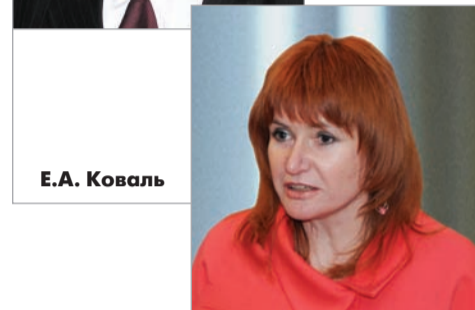
- задержка натрия и увеличение объема жидкости в организме приводит к развитию АГ;
- снижает податливость сосудистой стенки;
- усиливает эндотелиальную дисфункцию;
- потенцирует прессорное действие ангиотензина II;
- повышает концентрацию Na^+ в гладкомышечных клетках сосудов;
- приводит к гипертрофии гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов, способствует развитию фиброза в миокарде, почках и сосудах;
- стимулирует тканевой ингибитор активатора плазминогена-1;
- активирует фактор роста опухолей- β_1 .
- вызывает продукцию активных форм кислорода;
- повышает уровень липидов;
- способствует гипокалиемии, гипонатриемии и развитию аритмий;
- приводит к нарушению толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности.

Место альдостерона в развитии АГ

Роль альдостерона в развитии АГ доказана во многих экспериментальных исследованиях. Этот гормон приводит к потере калия, магния и задержке натрия в организме, а также увеличивает образование катехоламинов. В 1995 г. E.P. Gomez-Sanchez определил самостоятельное место альдостерона в возникновении АГ. Он показал, что постоянная инфузия небольшого количества альдостерона в головной мозг крысы не вызвала системных эффектов, однако приводила к развитию АГ. В экспериментальном исследовании J. Laragh и J. Sealey была продемонстрирована разница в дозозависимых эффектах катехоламинов и альдостерона при длительном повышении АД. В эксперименте волонтерам внутривенно вводили ангиотензин II. Это вызывало повышение уровня альдостерона и Na^+ плазмы и приводило к постепенному развитию АГ. Для поддержания повышенного АД через 5 дней нужно было вводить лишь 1/5-1/10 первоначальной дозы ангиотензина II, то есть достаточно было небольшой дозы гормона. Для того чтобы поддержать тот же уровень АГ введением норадrenalина (НА), было необходимо ежедневное увеличение доз, поскольку НА вызывал пароксизмальный натрийурез с последующей нормализацией АД. Как видно, АГ, спровоцированная повышением альдостерона, приводит к прогрессирующему повышению АД, которое тяжело поддается коррекции как со стороны регулирующих АД механизмов, так и путем медикаментозного воздействия. Для полной реализации неблагоприятного эффекта избытка альдостерона, реализуемого через МКР, необходимо высокое содержание в организме NaCl. Классическими органами-мишенями альдостерона являются почки. Существуют также неклассические органы-мишени, к которым относят головной мозг, сосуды и сердце. Воздействие на их МКР приводит к развитию АГ, изменению сосудов и гипертрофии



А.Э. Багрий



Е.А. Коваль

левого желудочка (ЛЖ). Кроме того, часто у пожилых пациентов повышение уровня альдостерона или снижение концентрации ренина даже при нормальной концентрации альдостерона приводит к двусторонней гиперплазии надпочечников.

Фармакологическое воздействие на синтез альдостерона и МКР

В настоящее время доступны препараты, которые могут влиять как на плазменный уровень альдостерона, так и на МКР. Также существуют лекарственные средства, которые воздействуют и на альдостерон, и на МКР (эплеренон).

Какие же группы препаратов влияют на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему? Прежде всего это широко применяемые ИАПФ. Однако, обладая рядом положительных свойств, они не влияют на вторичную активацию МКР повышенной концентрацией альдостерона вследствие удержания уровня калия. Так возникает феномен «ускользания», который очень сложно устранить медикаментозным путем. Сартаны или антагонисты ангиотензиновых рецепторов (РЦ) I типа вызывают более полную в сравнении с ИАПФ блокаду эффектов ангиотензина II. Их можно применять при АГ, ИБС, сердечной недостаточности, сахарном диабете (СД) и даже хронической болезни почек. По результатам исследования ONTARGET, сартаны не рекомендуют сочетать с ИАПФ при ИБС без сердечной недостаточности, цереброваскулярной патологии, хронической болезни почек.

Новой группой препаратов являются прямые ингибиторы ренина. Механизм их действия заключается в блокаде ренина, благодаря чему они ингибируют РААС в самой критической точке. Среди положительных свойств этого класса необходимо отметить возможность их комбинации с ИАПФ и сартанами. Также прямые ингибиторы ренина снижают концентрацию фуросемида. Спектр побочных эффектов у этих препаратов сходен с ИАПФ, однако они реже и в меньшей степени способствуют гиперкалиемии. Блокаторы ренина оказывают продолжительный эффект, однако после 8-недельной монотерапии уровень ренина плазмы контррегуляторно растет. Как новая группа препаратов они требуют еще многостороннего изучения эффекта их длительного применения.

Антагонисты альдостерона действуют, блокируя сам альдостерон (спиронолактон) либо селективно цитоплазматические МКР, препятствуя взаимодействию этого гормона с МКР (Инспра — эплеренон) (рис. 2), надежно блокируя тканевый эффект альдостерона. Установлено кардио-, вазо-, ренопротективное действие Инспры. Так же, как и для сартанов, для этого препарата характерно улучшение сердечно-сосудистого прогноза, его можно назначать при АГ,

Продолжение на стр. 12.

Распространенность гиперальдостеронизма возрастает с увеличением тяжести АГ (а также при резистентной АГ)



Mosso L et al. Hypertension. 2003;42:161-165.

Рис. 1. Распространенность гиперальдостеронизма в зависимости от степени тяжести артериальной гипертензии

Новая возможность комбинированной терапии при тяжелой артериальной гипертензии: эплеренон

Продолжение. Начало на стр. 11.

сердечной недостаточности, развившейся в результате острого коронарного синдрома, постинфарктным пациентам. Следует отметить, что тройная комбинация ИАПФ, сартанов и Инспры в настоящее время не рекомендуется. На стадии экспериментального изучения находится новый класс препаратов – блокаторов альдостерон-синтеза. Ожидается, что они будут блокировать тканевый эффект альдостерона и обладать антигипертензивным действием. Экспериментальные данные показывают органопротективное (вазо- и кардио-) действие блокаторов альдостерон-синтеза. Возможно, их можно будет сочетать с ИАПФ и сартанами.

Инспра в лечении пациентов с АГ: доказанные преимущества

В Украине АГ является одним из показаний для применения Инспры. Как из огромного количества пациентов с АГ выбрать тех, кому нужен эплеренон?

Препарат особенно показан тем, у кого развился феномен «ускользания» при лечении ИАПФ. Хотя эплеренон не является препаратом первой линии терапии АГ, его рекомендуют применять при тяжелом и плохо поддающемся лечению заболевании. Также показано, что Инспра одинаково эффективна при лечении представителей европеоидной и негроидной расы, возможно, именно это обусловило ее широкое применение в США.

В ряде клинических исследований было продемонстрировано, что эплеренон замедляет развитие и прогрессирование гипертрофии ЛЖ, особенно при использовании в комбинации с ИАПФ. Кроме того, эплеренон улучшает диастолическую функцию ЛЖ, обладает мощным антифибротическим действием.

Исследование 4Е, результаты которого были опубликованы в 2003 г. в журнале *Circulation*, проводилось на протяжении 9 месяцев. В нем участвовали пациенты с АГ и гипертрофией ЛЖ, установленной при помощи эхокардиографии (рис. 3). После 14-дневного «отмывочного» периода всех пациентов распределили на три группы терапии: эплеренон в дозе 200 мг/сут (64 пациента), эналаприлом 40 мг/сут (71 пациент) и комбинацией данных препаратов – эплеренон 200 мг/сут плюс эналаприл 10 мг/сут (67 пациентов). В исследовании участвовали большое количество пациентов негроидной расы, которые продемонстрировали хорошую переносимость эплеренона. В качестве оценки эффективности терапии определяли изменение массы ЛЖ с помощью МРТ, динамику систолического и диастолического АД, изменение функции почек по отношению альбумина к креатинину в моче (А/Кт в моче) и показатели безопасности.

Согласно данным исследования применение и эплеренона, и эналаприла приводило к снижению показателей систолического и диастолического АД. Однако комбинация этих препаратов оказалась наиболее эффективной для его нормализации. В группе терапии эплереноном масса миокарда ЛЖ уменьшилась на 14,5 г, в группе эналаприла – на 19,7 г, а при комбинации этих препаратов эффект потенцировался и приводил к снижению массы ЛЖ на 27,2 г. Та же тенденция отмечалась и по показателю А/Кт в моче – при приеме эплеренона он снижался на 24,9 мг/ммоль, эналаприла – на 37,4, а при комбинации – на 52,6 мг/ммоль. Кроме того, было замечено, что терапия эплереноном реже приводила к гиперкалиемии: 4% по сравнению с 11% в группе эналаприла. Применение блокатора альдостерона ассоциировалось с улучшением функции почек и повышением чувствительности к терапии у лиц негроидной расы. В этой группе сохранялась функция почек (согласно клиренсу креатинина), что свидетельствует об ренопротективном

влиянии препарата. Во всех подгруппах выявлена сопоставимая частота прекращения лечения.

Лечение эплереноном пациентов с тяжелой постинфарктной систолической дисфункцией ЛЖ в зависимости от предшествующей АГ изучалось в исследовании EPHESUS. В нем приняли участие 6642 больных АГ, из которых 3319 принимали Инспру. Это исследование включало большое количество пациентов с АГ, что довольно информативно и показательно для интерпретации полученных результатов.

В этом исследовании была изучена сравнительная выживаемость и частота госпитализаций у постинфарктных пациентов с АГ, дополнительно принимавших эплеренон, и у группы больных, получавших только базисную антигипертензивную терапию бета-адреноблокаторами, ИАПФ и диуретиками. Результаты убедительно продемонстрировали, что общая смертность у постинфарктных больных с АГ, получавших стандартную антигипертензивную терапию, составила 16,7%, а у лиц, которых лечили эплереноном – 14,4% (p=0,008). Таким образом, использование эплеренона обеспечило улучшение выживаемости больных на 15%, подтвердив эффективность Инспры в лечении больных с АГ, перенесших острый инфаркт миокарда.

Обширная доказательная база применения Инспры до 2008 г. насчитывает 14 рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности этого препарата при лечении АГ. В них проводилось сравнение эплеренона с эналаприлом, гидрохлоротиазидом, спиронолактоном, лозартаном, амлодипином и другими эффективными препаратами. В этих исследованиях приняли участие 4908 пациентов, из которых 3103 больных АГ принимали Инспру. В частности, в показательном исследовании Н. Krum et al., результаты которого были представлены в журнале *Hypertension* в 2002 г., Инспра добавлялась к антигипертензивной терапии ИАПФ или сартаном. Одной из групп дополнительно назначали эплеренон в дозе 50 или 100 мг/сут, другой – плацебо. Было показано, что комбинация ИАПФ или сартана с Инспрой имела достоверно более мощное антигипертензивное действие. Так, систолическое АД при приеме сартана в комбинации с плацебо снизилось на 9,2 мм рт. ст, тогда как при использовании комбинации с Инспрой – на 16 мм рт. ст. Аналогично и с ИАПФ: комбинация с плацебо – на 7,5 мм рт. ст., с Инспрой – на 13,4 мм рт. ст. Изменение диастолического АД имело ту же динамику: сартан + плацебо – снизили АД на 9,3 мм рт. ст., сартан+Инспра –

на 12,7 мм; ИАПФ+плацебо – на 8,0 мм рт. ст., ИАПФ+Инспра – на 9,9 мм рт. ст. (рис. 4.) В другом исследовании Инспра добавлялась к блокаторам кальциевых каналов (БКК) и бета-блокаторам в дозе 50 или 100 мг/сут. Было установлено снижение систолического АД при комбинации БКК с плацебо на 10,5 мм рт. ст., с Инспрой – на 17,2 мм рт. ст., при комбинации бета-блокатора с плацебо – на 11 мм рт. ст. и с Инспрой – на 19,1 мм рт. ст. В отношении диастолического АД Инспра также потенцировала антигипертензивное действие как БКК (+плацебо – уменьшение на 9,8; +Инспра – на 11,7 мм. рт. ст.) так и бета-блокаторов (+плацебо – снижение АД на 8,8; +Инспра – на 12,3 мм рт. ст.) (рис. 5).

Таким образом, применение эплеренона в качестве антигипертензивного препарата является селективной, но эффективной стратегией при резистентной АГ, сользависимой и низкорениновой АГ. Какая же доза препарата будет в этих случаях оптимальной?

Вопрос дозирования эплеренона больным АГ от 50 до 200 мг/сут также изучался в ряде клинических исследований. Было отмечено, что увеличение суточной дозы до 200 мг/сут дополнительного антигипертензивного эффекта не оказывает – наиболее приемлема доза 50 мг/сут либо 100 мг/сут (50 мг 2 раза в сутки), причем последняя была предпочтительней.

W.B. White et al. в 2003 г. изучили антигипертензивное действие Инспры с помощью суточного мониторинга АД в 12-недельном исследовании с диапазоном суточных дозировок 25, 50, 100 и 200 мг/сут. И вновь доза 200 мг не обеспечивала дополнительного антигипертензивного эффекта. В отношении систолического АД наиболее эффективной оказалась доза 100 мг/сут – АД снизилось на 10,4 мм рт. ст. При терапии Инспрой в дозе 50 мг/сут систолическое АД снижалось на 6,7 мм рт. ст., а 25 мг/сут – на 5,7 мм рт. ст. Аналогичные изменения были обнаружены и при оценке диастолического АД: Инспра в дозе 100 мг/сут снижала АД на 6,3 мм рт. ст.; 50 мг/сут – на 4,6; 25 мг/сут – на 3,7 мм рт. ст.

Ряд исследований подтвердили и органопротекторный эффект Инспры при АГ. Препарат вызывал существенную регрессию гипертрофии ЛЖ, особенно в сочетании с ИАПФ (В. Pitt et al.). Среднее снижение массы ЛЖ при терапии Инспрой составило 14,5 г, эналаприлом – 19,7 г, а комбинации эналаприла и Инспры – 27,2 г.

Хороший ренопротективный эффект эплеренона был отмечен у пациентов с АГ и сопутствующим СД (М. Epstein et al.). У больных СД 2 типа и нефропатией терапия Инспрой в дозе 200 мг/сут приводила к снижению протеинурии на 62%, тогда как эналаприлом в максимальной дозе 40 мг/сут – лишь на 45%. В то же время комбинация эналаприла 10 мг/сут и Инспры 200 мг/сут снижала протеинурию на 74%. В исследовании EPHESUS позитивное влияние эплеренона на прогноз у пациентов с острым коронарным синдромом и постинфарктной сердечной недостаточностью (СН) с СД 2 типа было выражено в еще большей мере, чем у лиц без СД. Лечение Инспрой постинфарктных больных с СД снижало риск сердечно-сосудистой смертности и госпитализации на 17% (p=0,031) с абсолютно большим снижением риска (5,1% против больных без СД – 3,0%).

Учитывая важность феномена «ускользания» при базисной терапии АГ, был изучен и риск развития тахифилаксии, который нередко развивается при лечении различными антигипертензивными препаратами. E. Vurgess et al. в длительном исследовании развития тахифилаксии при приеме Инспры у пациентов с АГ показал, что на протяжении всего исследования снижение антигипертензивного эффекта Инспры не происходит. Доза Инспры 50 мг/сут оказывала достаточный и устойчивый антигипертензивный эффект: среднее снижение систолического АД через 16 месяцев составило 15,9 мм рт. ст, диастолического – 10,6 мм рт. ст.; при применении 100 мг/сут – 18,1 и 12,2 мм рт. ст. соответственно.

Во всех исследованиях отмечена хорошая переносимость Инспры. В таблице 1 представлена частота развития побочных эффектов при использовании эплеренона в широком диапазоне доз – от 25 до 400 мг/сут. Например, частота развития гинекомастии и мастодинии при приеме Инспры была сравнима с плацебо. Случаев гиперкалиемии при использовании эплеренона в дозе 50 мг/сут не выявлено, а при 100 мг/сут – всего 1%.

Инспра обладает рядом дополнительных положительных органопротекторных свойств, значимых при АГ: снижает риск инсультов (R. Rocha et al., 2001), уменьшает гломерулярный фиброз (С.Т. Stier et al., 2005).

Эплеренон и спиронолактон: за и против
Вопрос взаимозаменяемости эплеренона и спиронолактона требует отдельного рассмотрения. Известно, что спиронолактон один и в комбинации с ИАПФ нормализует эндотелиальную дисфункцию. Это



Рис. 2. Механизм действия Инспры



Рис. 3. Дизайн исследования 4Е

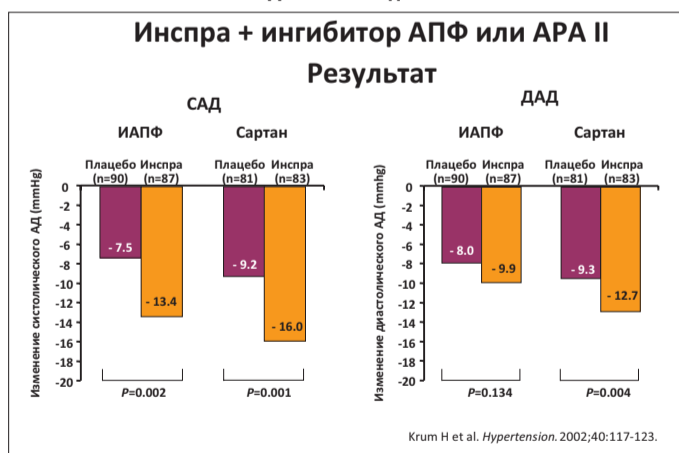


Рис. 4. Результаты комбинированной терапии ИАПФ/АРА II и эплереноном

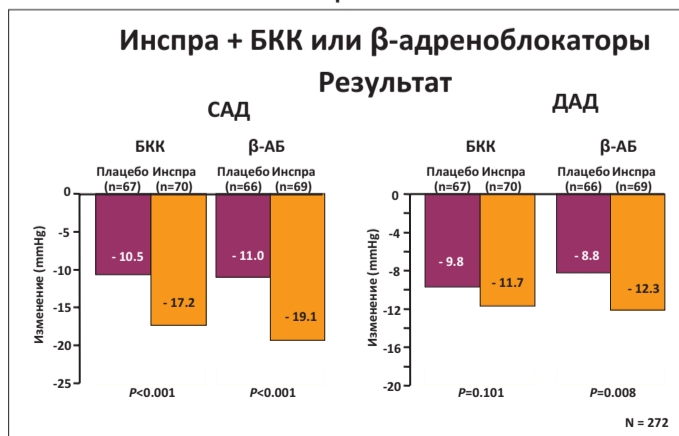


Рис. 5. Результаты комбинированной терапии бета-адреноблокаторами/БКК и эплереноном

Таблиця 1. Частота розвитку побочних ефектів при використанні Інспри

Побочний ефект	%, все дози (25–400 мг)
Гіперхолестеринемія	1
Гіпертригліцеридемія	1
Діарея	2
Боль в животі	1
Альбумінурія	1
Кашель	2
Головокруження	3
Слабкість	2
Гриппоподібні симптоми	2
Связь с половыми гормонами	
%, все дозы (25–400 мг)	
Гинекомастия (м)	0,5
Мастодиния (м)	0,8
Патологические маточные кровотечения	0,6
Гиперкалиемия	
%	
50 мг	0
100 мг	1

продемонстрував експеримент на живих тваринах з важкою СН. Крім того, спіронолактон розглядається спільно з еплереноном практично в усіх основних міжнародних і українських рекомендаціях по ліченню АГ, острого коронарного синдрому со стійкою елевацією сегмента ST, СН. Основне найбільш часте побочне діяння як спіронолактону, так і еплеренона однакове – гіперкаліємія. Крім того, спіронолактон має позитивний вплив на рівень магнію. Так чим же краще Інспра?

Во-перших, було показано туморогенне діяння спіронолактону в експерименті на живих тваринах.

Во-вторых, результати американського дослідження, в якому порівнювалися ефекти спіронолактону і еплеренона, показали, що повільні геномні ефекти альдостерона можуть блокувати виключно еплеренон, а швидкі негеномні – як спіронолактон, так і еплеренон.

Сравнение фармакодинамических свойств еплеренона и спіронолактону показано в таблиці 2. В отличие от спіронолактону, еплеренон – високоселективный

с гиперкалиемией (>5,5 ммоль/л): при приеме спіронолактону – в 9,9% случаев, еплеренона – всего в 1,4%, еплеренон не обладал и гормоноподобным действием, присутствием спіронолактону (табл. 3).

Небольшое, но в ряде случаев важное замечание: спіронолактон в отличие от Інспри взаимодействует с дигоксином. Соответственно отличаются показания к применению спіронолактону и еплеренона. Так, еплеренон рекомендуют для лечения АГ в качестве монотерапии или комбинации с другими антигипертензивными препаратами, а также для улучшения сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса менее 40%) после перенесенного инфаркта миокарда. Спіронолактон показан при первичном гиперальдостеронизме, отеках у пациентов с СН, циррозе, нефротическом синдроме, эссенциальной АГ и гипокалиемии.

Согласно результатам клинических исследований рекомендуемая стартовая доза Інспри при АГ составляет 50 мг/сут, а в случае недостаточного контроля ее необходимо повысить до 50 мг 2 раза в сутки.

Таблиця 2. Сравнение Інспри (эплеренона) и спіронолактону

	Эплеренон	Спіронолактон
Селективность	++	-
Активные метаболиты	-	2
T 1/2, (ч)	4–6	> 12
Связывание с белками	+	+++
Активное вещество/ пролекарство	Активное вещество, действие начинается сразу	Пролекарство, ≈8 ч до начала действия
Профиль блокирования рецепторов альдостерона	Более мягкое, устойчивое	Более сильное, но со значительными ундуляциями

Таблиця 3. Побочные эффекты при терапии еплереноном и спіронолактоном

	Эплеренон 100–300 мг n = 70	Спіронолактон 75–225 мг n = 71
Гинекомастия, %	4,5	21,2
Импотенция, %	0	6
Боль в молочных железах (ж), %	0	21,1
Нарушение менструального цикла, %	0	10,5

препарат, у которого нет активных метаболитов, он обладает более коротким периодом полувыведения и частично связывается с белками. Более того, Інспра является активным веществом, благодаря чему его действие начинается сразу. В то же время спіронолактон – это пролекарство, и требуется около 8 ч для начала его действия. Наконец, еплеренон более мягко и устойчиво блокирует рецепторы альдостерона. Сравнение еплеренона и спіронолактону при первичном гиперальдостеронизме показало, что повышение уровня калия через 12 недель при терапии спіронолактоном составило в среднем +0,48±0,05 ммоль/л, еплереноном +0,73±0,08 ммоль/л (p<0,001). Уровень креатинина сыворотки при применении спіронолактону увеличивался в среднем на 4,3±1,1 мкмоль/л, еплеренона – на 13,4±1,8 мкмоль/л (p<0,001). Лечение Інспрой также реже ассоциировалось

с гиперкалиемией, скорости клубочковой фильтрации <50 мл/мин, сопутствующем применении калийсберегающих диуретиков.

Инспра при АГ: основные моменты

- Эффективность препарата подтверждена данными 14 рандомизированных клинических исследований.
- Показана эффективность Інспри при резистентной и тяжелой АГ, а также при гиперальдостеронизме.
- Устойчивый длительный контроль АГ при 14-месячной монотерапии.
- Потенцирование антигипертензивного действия других препаратов для лечения АГ: ИАПФ, сартанов, БКК, бета-адреноблокаторов.
- Хорошая переносимость.

Подготовила **Ольга Татаренко**



Кардиология • Новости

Влияние терапии β-блокаторами на смертность пациентов с кардиомиопатией Чагаса: субанализ данных проспективного исследования REMADNE



Учитывая особенности патогенеза кардиомиопатии Чагаса, необходимо решить вопрос об эффективности и безопасности симпатической блокады при этой патологии. Группа бразильских ученых провела субанализ данных исследования REMADNE (Repetitive Education and Monitoring for ADherence for Heart Failure), целью которого была оценка влияния терапии β-блокаторами на течение кардиомиопатии Чагаса. Пациентов распределили на группы в зависимости от этиологии сердечной недостаточности (болезнь Чагаса vs отсутствие болезни Чагаса) и применения β-блокаторов.

В качестве первичной конечной точки данного исследования были выбраны общая смертность/трансплантация сердца. В исследовании приняли участие 456 пациентов с сердечной недостаточностью, в 27 случаях (5,9%) была проведена трансплантация сердца, 202 человека умерли (44,3%). Болезнь Чагаса была диагностирована у 68 больных (14,9%). У этих пациентов был достоверно ниже индекс массы тела (ИМТ) (24,1±4,1 vs 26,3±5,1 кг/м², p=0,001), меньше конечно-диастолический диаметр левого желудочка (6,7±1,0 мм vs 7,0±0,9 мм, p=0,001), реже назначали β-блокаторы (35,8% vs 68%, p<0,001) и чаще спіронолактон (74,6% vs 57,8%, p=0,003). Терапию β-блокаторами получали 24 человека с болезнью Чагаса (35,8%), у них был ниже уровень натрия в сыворотке крови (136,6±3,1 vs 138,4±3,1 мЭкв/л, p=0,05) и ИМТ (22,5±3,3 vs 24,9±4,3 кг/м², p=0,03) по сравнению с пациентами без болезни Чагаса, получавшими β-блокаторы.

Выживаемость была ниже в группе лиц с кардиомиопатией Чагаса по сравнению с теми, у кого не было установлено данное заболевание. Когда в анализ были включены только больные, получавшие β-блокаторы, выживаемость пациентов с болезнью Чагаса была сопоставима с таковой у лиц с сердечной недостаточностью другой этиологии. Выживаемость пациентов в группе β-блокаторов была выше, чем у лиц, не получавших эти препараты. Модель регрессии Кокса показала, что конечно-диастолический диаметр левого желудочка (ОР 1,78; ДИ 1,15–2,76; p=0,009) и прием β-блокаторов (ОР 0,37; ДИ 0,14–0,97; p=0,044) ассоциировались с более высокой выживаемостью.

Результаты этого исследования показали, что применение β-блокаторов повышает выживаемость пациентов с сердечной недостаточностью и болезнью Чагаса. Требуется дальнейшее исследование эффективности и безопасности этих препаратов у данной категории больных в проспективных рандомизированных исследованиях.

Issa V.S. et al. Circ Heart Fail. 2009 Nov 20

Профилактика острого нарушения функции почек при коронарной ангиографии: результаты проспективного рандомизированного исследования PRECORD

Целью рандомизированного исследования PRECORD (The Preventing Renal alteration in Coronary Disease) была оценка влияния инфузии физиологического раствора во время и после коронарной ангиографии на функцию почек у 201 пациента с нетяжелой хронической почечной недостаточностью (уровень креатинина в сыворотке крови <140 ммоль/л).

Во всех случаях проводилась пероральная гидратация по стандартной схеме: 2000 мл воды в течение 24 часов после коронарной

ангиографии. Пациенты были рандомизированы до процедуры в две группы: внутривенной гидратации (1000 мл 0,9% раствора NaCl) и без дополнительной гидратации. Инфузию начинали в катетеризационной лаборатории и продолжали в течение 24 часов после коронарной ангиографии. В качестве первичной конечной точки было выбрано изменение клиренса креатинина, рассчитанного по формуле Cockcroft-Gault, через 24 часа после коронарной ангиографии по сравнению с исходными показателями. У всех пациентов использовали одно и то же низкоосмолярное ионное контрастное средство (йоксагат).



Обе группы были сопоставимы по исходным характеристикам, включая возраст, уровень креатинина в сыворотке крови, объем контрастного вещества, долю пациентов, подвергшихся коронарной ангиопластике. В целом снижение

клиренса креатинина через 24 часа после процедуры составило -3,44 (0,68) мл/мин, в группе инфузионной терапии – -2,81 (1,07) мл/мин, в контрольной – -4,09 (0,91) мл/мин (p=0,38). Был сделан вывод, что функция почек через 24 часа после коронарной ангиографии нарушается очень незначительно при стандартной пероральной гидратации и не ухудшается при внутривенном введении физиологического раствора даже у пациентов с легкой и умеренной дисфункцией почек.

Angoulvant D. et al. Arch Cardiovasc Dis. 2009 Nov; 102(11): 761-7

Дополнение терапии острого инфаркта миокарда пероральным применением L-аргинина: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований



В некоторых исследованиях было показано, что пероральное применение L-аргинина улучшает эндотелиальную функцию у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Однако остается неясным, как пероральное применение

L-аргинина может влиять на прогноз при нестабильной ИБС, например при инфаркте миокарда.

T. Sun et al. провели метаанализ результатов рандомизированных контролируемых исследований, целью которых была оценка влияния перорального применения L-аргинина на клинические исходы острого инфаркта миокарда (ОИМ). Поиск данных производили в базах PubMed, Cochrane Library, Embase, в обзорах и списках литературы релевантных статей по ключевым словам «аргинин» и «ишемическая болезнь сердца», «инфаркт миокарда», «сердечно-сосудистая патология», «ишемия», «исследование». Два рецензента независимо оценивали результаты исследований. В спорных случаях решение принимали на основании достигнутого консенсуса.

В метаанализ были включены только 2 исследования (927 пациентов). Ни в одном из них не было показано достоверной разницы по частоте нежелательных событий между группами L-аргинина и плацебо. Обобщенный анализ данных показал 7% снижение смертности в группе L-аргинина (105/459, 22,9%) по сравнению с контрольной группой (111/455, 24,4%), что не было статистически достоверным (ОР=0,93; 95% ДИ 0,74–1,17; p=0,54).

Авторы метаанализа сделали вывод, что пероральная терапия L-аргинином не влияет на прогноз у пациентов, перенесших ОИМ.

Sun T. et al. Clin Cardiol. 2009 Nov; 32(11): 649-52

Подготовила **Наталья Миценко**