

# Эплеренон в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: когда возможности совпадают с рекомендациями

**Альдостерон – основной минералокортикоидный гормон человека, который синтезируется в клубочковой зоне надпочечников. На сегодня установлено, что альдостерон может вырабатываться также в клетках сосудов и сердца, что является немаловажным фактом в свете современной концепции его роли в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как одного из компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Регуляция синтеза альдостерона осуществляется посредством нескольких факторов: усиление секреции происходит под действием ангиотензина II, адренкортикотропного гормона, прямого влияния ионов  $K^+$  на клубочковую зону. Натрийуретические пептиды, гепарины, андрогены оказывают угнетающее влияние на синтез этого гормона.**

Альдостерон ответственен за поддержание постоянного объема жидкости в циркуляторном русле, избирательно влияет на транспорт натрия в почках и толстом кишечнике. Кроме того, альдостерон регулирует обмен калия и кислотно-щелочной баланс. Нарушение регуляции синтеза альдостерона, длительное повышение его уровня в крови и связанные с этим изменения водно-электролитного баланса приводят к развитию патогенных системных и локальных эффектов, реализующихся через минералокортикоидные рецепторы (МКР). Доказано, что МКР расположены не только в эпителии почек, но и в миокарде (кардиомиоцитах, клетках эндокарда, фибробластах), сосудах, клетках мозга, иммунной системы.

Согласно современному пониманию патогенеза сердечной недостаточности (СН) и артериальной гипертензии (АГ) именно активирующее воздействие системного и локального альдостерона на МКР, расположенные в миокарде и сосудах, определяет его роль в развитии и прогрессировании этих заболеваний. Активация альдостероном МКР в сердце, а также увеличение их количества под влиянием других факторов (ангиотензин II, свободные радикалы) обуславливают ряд неблагоприятных эффектов: гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) сердца, нарушение кальциевого гомеостаза, повышение чувствительности к триггерной экзотопии. При активации МКР в клетках эндотелия сосудов развивается его дисфункция, сосудистое воспаление. Стимуляция профибротических факторов, увеличение синтеза коллагена, развитие фиброза в результате активации МКР в макрофагах и фибробластах – все эти эффекты также дополняют вклад альдостерона в процесс ремоделирования сердца и сосудов. Немаловажную роль играет и активация локальной РААС в центральной нервной системе, приводящая к повышению симпатического тонуса и развитию вегетативного дисбаланса.

Вышеперечисленные эффекты, связанные с увеличением синтеза альдостерона, клинически проявляются в прогрессировании атеросклероза, развитии АГ, СН, повышении риска тромбоэмболических осложнений, электрической нестабильности миокарда и увеличении риска нарушений ритма сердца, что доказано во многих экспериментальных и клинических исследованиях. В ряде работ продемонстрирована прямая связь между уровнем альдостерона и массой миокарда (K. Duprez, 1993; A. Danser, 2006). В экспериментальном исследовании Jan Christian Reil (2012) показано увеличение отложения интерстициального коллагена и повышение риска возникновения фибрилляции предсердий у животных, которым на протяжении восьми недель искусственно повышали уровень альдостерона в крови. В другом эксперименте на животных показано, что увеличение концентрации альдостерона в крови приводит к тяжелому повреждению сердца, включая развитие периваскулярного воспаления, микроинфарктов и фиброза (A. Sato, 1996; R. Rocha, 2000).

Полученные данные стали поводом для активного изучения связи между уровнем альдостерона и частотой развития ССЗ и их осложнений.

Учитывая роль РААС в ремоделировании сердца и сосудов при СН, АГ, инфаркте миокарда (ИМ), вопросы, связанные с влиянием альдостерона на течение и темпы

прогрессирования этих заболеваний, привлекли особенное внимание.

В клинических исследованиях установлен более высокий уровень альдостерона у пациентов с АГ и ГЛЖ по сравнению с больными без ГЛЖ (Л.А. Лапшина, 1999). Н. Schunkert и соавт. (1997) показали, что риск развития ГЛЖ пропорционально связан с уровнем альдостерона в крови, причем у пациентов с высоким уровнем альдостерона отмечали более высокую выраженность ГЛЖ (Н. Schunkert et al., 1997).

Ряд авторов показали зависимость выживаемости пациентов с ИМ в анамнезе и больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) от уровня альдостерона крови. В исследовании CONSENSUS у пациентов с тяжелой ХСН продемонстрирована связь высоких уровней альдостерона в крови с ухудшением выживаемости больных.

В исследовании В. Palmeg (2008) отмечено, что выживаемость постинфарктных пациентов с нормальным уровнем альдостерона в крови в течение 5 лет после развития ИМ отличалась в зависимости от этого показателя: наиболее низкая выживаемость наблюдалась у больных с уровнем альдостерона, соответствующим верхней границе нормы.

Таким образом, стала очевидной необходимость поиска путей снижения синтеза альдостерона в крови у пациентов с АГ, СН, перенесших ИМ, для профилактики и замедления темпов ремоделирования сердечно-сосудистой системы. В соответствии с нашими знаниями о факторах, влияющих на темпы синтеза альдостерона, можно выделить следующие возможные пути влияния на уровень этого гормона и предотвращения или снижения выраженности его неблагоприятных эффектов:

- блокада факторов, стимулирующих синтез альдостерона (ингибирование ангиотензина II с помощью ингибиторов АПФ);

- активация факторов, угнетающих синтез альдостерона;

- блокада МКР путем использования их антагонистов.

Использование ингибиторов АПФ сегодня является стандартным подходом к лечению пациентов с АГ, ХСН и перенесших ИМ. Однако длительное применение этих препаратов связано с феноменом ускользания блокады альдостерона, который сохраняется даже при их сочетанном применении с сартанами, что связано с существованием альтернативных факторов стимуляции секреции альдостерона, в частности ионов  $K^+$ .

Что касается исследований, изучавших эффективность препаратов, активирующих факторы, которые угнетают синтез альдостерона, то на сегодня ни одно из них не увенчалось успехом.

Изучение возможностей блокады МКР, появление и внедрение в клиническую практику антагонистов МКР стало наиболее успешным направлением поиска и одним из важнейших достижений клинической кардиологии за последние десятилетия.

На сегодня в клинической практике используются два антагониста альдостерона: спиронолактон и более современный и безопасный препарат – эплеренон.

Эффекты эплеренона были изучены в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях, результаты которых в полной мере оправдали возлагавшиеся на этот препарат надежды.

Эффекты добавления эплеренона к антигипертензивным препаратам первой линии терапии при лечении тяжелой АГ (ингибиторам АПФ, сартанам, бета-адреноблокаторам, антагонистам кальция, диуретикам) изучены в 14 клинических исследованиях, в которых продемонстрирован дополнительный антигипертензивный эффект на фоне применения эплеренона. В ряде исследований показаны органопротекторные эффекты эплеренона при АГ. Применение эплеренона (особенно в сочетании с ингибиторами АПФ) способствовало существенной регрессии ГЛЖ (В. Pitt et al.); у пациентов с АГ и сахарным диабетом отмечен ренопротекторный эффект эплеренона (М. Epstein et al.).

В исследовании J.G. Mak et al. (2009) показано, что применение эплеренона на протяжении 12 мес у пациентов с ранней диастолической дисфункцией способствовало снижению выраженности фиброза миокарда и диастолической дисфункции.

Главными же достижениями в области изучения эффектов эплеренона стали результаты исследований, продемонстрировавших влияние этого препарата на смертность пациентов с ХСН и перенесших ИМ.

В исследовании EPHESUS с участием постинфарктных пациентов с дисфункцией ЛЖ использование эплеренона на протяжении 30 дней позволило снизить сердечно-сосудистый риск в целом на 31%. При этом значительное снижение частоты общей, внезапной и сердечно-сосудистой смерти наблюдалось у наиболее тяжелых больных. Так, у пациентов с фракцией выброса (ФВ)  $\leq 30\%$  риск общей смерти снизился на 43%, сердечно-сосудистой – на 44%, внезапной – на 58%. Анализ частоты различных событий показал, что у пациентов, получавших эплеренон, также существенно снижались риск опасных для жизни нарушений ритма.

Целью другого исследования – EMPHASIS-HF – было изучение влияния эплеренона на исходы у пациентов с систолической сердечной недостаточностью (II функциональный класс по NYHA) при его добавлении к современной базовой терапии. В качестве первичной комбинированной конечной точки исследования оценивали риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН.

Исследование было досрочно прекращено в 2010 г. в связи с явным преимуществом тактики, предполагающей включение эплеренона в схему стандартного лечения. Первичная конечная точка в группе эплеренона снизилась на 37% по сравнению с группой стандартной терапии. Частота госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, оценивавшаяся как вторичная конечная точка, снизилась на фоне приема эплеренона на 42%. Также на 42% удалось уменьшить частоту нарушений сердечного ритма (фибрилляций и трепетаний предсердий). При этом анализ в подгруппах пациентов с сахарным диабетом показал, что преимущества эплеренона у таких больных полностью сохраняются.

После этих исследований внимание ученых было сосредоточено на изучении эффектов раннего применения эплеренона у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST). В текущем году опубликованы результаты исследования REMINDER, в ходе которого эплеренон в дозе 25-50 мг/сут назначали этим пациентам так рано, как это было возможно (в первые 24 ч от развития события). При этом больные

получали самое современное базовое лечение (90% пациентов проведено чрескожное коронарное вмешательство). Исследования завершили досрочно (через 10,5 мес) в связи с явными преимуществами, полученными в группе пациентов, которым к стандартной терапии добавляли эплеренон (через 10,5 мес). Преимущества выразились в снижении частоты первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, повторная госпитализация, устойчивая желудочковая тахикардия или фибрилляция предсердий, ФВ  $< 40\%$  или повышение уровня мозгового натрийуретического пептида/N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида) на 42% ( $p < 0,0001$ ).

Вышеперечисленные исследования способствовали не только определению места эплеренона в лечении ИМ и ХСН с систолической дисфункцией, но и осознанию важности раннего и длительного применения этого препарата при наличии показаний.

Эплеренон – единственный представитель группы антагонистов альдостерона, который внесен в современные европейские (2012) и американские (2013) рекомендации по лечению пациентов с ИМпST. Согласно этим рекомендациям эплеренон в дозах 25-50 мг/сут следует назначать пациентам с ИМпST с ФВ  $\leq 40\%$  и СН или сахарным диабетом при отсутствии нарушения почечной функции и гиперкалиемии. При этом уровень креатинина крови должен быть  $< 221$  мкмоль/л у мужчин и  $< 177$  у женщин, уровень калия –  $< 5,0$ . Терапию эплереноном следует проводить при регулярном контроле уровня калия крови.

Что касается рекомендаций по лечению ХСН, то в современных руководствах указывается, что антагонисты альдостерона – эплеренон (в дозе 25-50 мг/сут) и спиронолактон (в дозе 25 мг/сут) – должны быть назначены в случае сохранения симптомов ХСН на фоне терапии ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами и диуретиками. При этом у пациентов с ХСН ишемической этиологии предпочтительным является эплеренон.

В настоящее время интерес к эплеренону не исчерпан и его эффекты изучаются при лечении пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, легочной артериальной гипертензией, перенесших нарушения мозгового кровообращения, с метаболическим синдромом.

Эплеренон имеет ряд преимуществ перед другим представителем группы антагонистов альдостерона – спиронолактоном, а именно: отсутствие влияния на прогестероновые/андрогенные рецепторы, на риск развития желудочно-кишечных кровотечений, на уровни гликозилированного гемоглобина и триглицеридов. Кроме того, эплеренон значительно реже по сравнению со спиронолактоном вызывает гиперкалиемию – наиболее частый побочный эффект, наблюдающийся при лечении антагонистами альдостерона. Хороший профиль переносимости эплеренона – еще одно важное преимущество, доказанное в клинических исследованиях с использованием этого препарата.

Важным моментом для украинских врачей является появление на нашем рынке генерического эплеренона от отечественного производителя – препарата Эплетор (БХФЗ), цена которого более доступна для пациентов по сравнению с оригинальным препаратом.

Это позволит в ближайшее время увеличить количество больных с тяжелой АГ, ИМ, ХСН, которым можно будет назначить эплеренон с уверенностью в сохранении у них приверженности к лечению, снижение которой часто связано с ограниченными финансовыми возможностями.

Подготовила **Наталья Очеретяна**

