

# Антагоністи альдостерона у пацієнтів с кардіоваскулярної патологією: фокус на безпеку

**В течение многих лет считалось, что альдостерон действует в основном как регулятор гомеостаза натрия, калия и воды. Однако в последние годы появляется все больше данных, которые меняют представление о роли данного гормона в организме здорового и больного человека. 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. 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 участвуют в развитии воспаления, ремоделирования и фиброза в органах-мишенях.**

К классу антагонистов альдостерона, или антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР), относятся три основных препарата: спиронолактон, эплеренон и канренон. Каждый из них имеет определенные фармакологические характеристики. Спиронолактон представляет собой неселективный конкурентный АМР, структурно схожий с прогестероном. Канренон – активный метаболит спиронолактона, характеризуется более длительным периодом полувыведения; в настоящее время препарат в Украине не доступен. Эплеренон – новый высокоселективный АМР, обладающий рядом преимуществ по сравнению со спиронолактоном.

На основании результатов многоцентровых клинических исследований спиронолактон и эплеренон были включены в национальные и международные рекомендации по ведению пациентов, перенесших инфаркт миокарда, а также больных с артериальной гипертензией (АГ) и сердечной недостаточностью (СН). В 2014 г. M.I. Danjuma и соавт. обобщили имеющиеся данные о сравнительной безопасности спиронолактона и эплеренона. Ниже представлены основные положения этой работы.

## Эффекты альдостерона и его рецепторов

Альдостерон обладает плейотропными свойствами, которые реализуются через механизмы, зависящие и не зависящие от минералокортикоидных рецепторов (МР). Действие этого гормона направлено, в частности, на почки, сердце, головной мозг и сосуды. Альдостерон играет ключевую роль в регуляции баланса натрия и жидкости посредством объемзависимых эффектов на МР собирательных трубочек почки, а именно повышения реабсорбции натрия и воды и увеличения экскреции калия. В ранних исследованиях было установлено, что главной составляющей метаболизма альдостерона являются его МР-зависимые эпителиальные эффекты на почки, при этом нарушение этого метаболизма (например, при синдроме Кона) приводит к развитию первичной АГ. В последние годы значительно расширились представления о внепочечной роли альдостерона в развитии неэпителиальной патологии, включая ремоделирование желудочков и постинфарктный фиброз миокарда. МР-зависимые эффекты альдостерона и блокада его рецепторов в почках сохраняются на протяжении нескольких дней после стимуляции МР, что предположительно является следствием геномного эффекта этого гормона. Внепочечные эффекты, в частности ремоделирование левого желудочка, возникают в пределах нескольких минут после стимуляции МР и не требуют транскрипции генов, то есть представляют собой негеномные эффекты.

## Фармакологические отличия спиронолактона и эплеренона

Спиронолактон и эплеренон являются синтетическими стероидами, оказывающими свои эффекты посредством конкурентного ингибирования МР. Спиронолактон был разработан в 1950-х гг. главным образом как калийсберегающий диуретик благодаря агонизму в отношении МР собирательных трубочек почек. Эплеренон является химическим (9 $\alpha$ , 119 $\alpha$ -эпокси) производным мексренона – метаболита спиронолактона. Ключевое различие между этими двумя препаратами состоит в том, что спиронолактон является структурным гомологом прогестерона, вследствие чего обладает широким спектром прогестагенных и антиандрогенных побочных эффектов. Оба препарата обладают высокой биодоступностью при приеме внутрь, при этом пища повышает абсорбцию спиронолактона на 70%. Пиковый уровень концентрации в плазме эплеренона достигается примерно через 1,5 ч после приема, время полужизни с равновесным состоянием – через 4–6 ч. Время полужизни спиронолактона относительно удлинено и составляет 13,8–16,3 ч, что в значительной степени обусловлено активными метаболитами, которые продолжают оказывать эффект за пределами терапевтического окна. Благодаря более короткому времени полужизни в плазме эплеренон оказывает относительно меньший антигипертензивный эффект по сравнению со спиронолактоном на

протяжении 24-часового периода. В печени спиронолактон подвергается интенсивному метаболизму I фазы до активных метаболитов, включая канренон, канреноат, 7 $\alpha$ -тиометилспиронолактон (IV) и 6-гидрокси-7 $\alpha$ -тиометилспиронолактон (V), при этом эффект первого прохождения является клинически незначимым. Эплеренон метаболизируется главным образом убиквитарным ферментом CYP3A4 (и в некоторой степени CYP3A5) до неактивных метаболитов 6 $\beta$ -ОН-эплеренона и 21-гидроксиэплеренона. Это важно, поскольку целевая популяция, которой может быть назначен эплеренон (например, пациенты с СН, АГ), характеризуется высокой частотой назначения сопутствующих препаратов с различными типами метаболизма, в том числе посредством высокополиморфной системы цитохрома.

Спиронолактон и эплеренон являются конкурентными антагонистами МР. Однако спиронолактон лишен селективности в отношении МР и также связывается с рецепторами прогестерона и андрогенов, что обуславливает его прогестагенные и антиандрогенные эффекты. В то же время эплеренон благодаря включению эпокси-группы в его молекулу отличается высокой селективностью – специфичность относительно МР эплеренона примерно в 100 раз больше, а аффинность к рецепторам прогестерона и андрогенов – в 500 раз меньше по сравнению с соответствующими показателями спиронолактона. С этой особенностью эплеренона связана относительно низкая частота гендерных побочных эффектов, отмечавшаяся в наблюдательных и рандомизированных исследованиях.

## Гиперкалиемия при лечении АМР

Гиперкалиемию можно отнести к побочным эффектам АМР, которые в наибольшей степени беспокоят врачей. Частота развития гиперкалиемии в ходе выполнения крупных клинических испытаний и в общей практике варьирует от 2 до 12%. Риск развития тяжелой гиперкалиемии (концентрация калия в крови 6,0 ммоль/л и более) можно уменьшить за счет периодической оценки уровня калия в крови и функции почек, а также, по возможности, избегая применения сопутствующей терапии, которая может способствовать развитию гиперкалиемии (например, дополнительное использование препаратов калия, других калийсберегающих диуретиков и нестероидных противовоспалительных препаратов). Кроме того, следует помнить о необходимости тщательного наблюдения за уровнем электролитов в крови при сочетанном приеме АМР с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА).

В исследовании EMPHASIS-HF частота гиперкалиемии ( $K^+ > 5,5$  ммоль/л) составила 11,8% в группе эплеренона и 7,2% в группе плацебо ( $p < 0,001$ ). Примечательно, что существенная разница в частоте гиперкалиемии у пациентов, получавших эплеренон или плацебо, не привела к повышенной смертности. Post hoc анализ исследования EPHEUS также показал, что у больных с застойной СН увеличение частоты гиперкалиемии на 4,4% в группе эплеренона не сопровождалось повышением смертности или частоты госпитализаций. Аналогичные результаты были получены в исследовании RALES при лечении спиронолактоном. В то же время в наблюдательных исследованиях, напротив, сообщалось о повышении заболеваемости и смертности, ассоциированном с гиперкалиемией на фоне лечения для обоих препаратов. Например, после публикации результатов исследования RALES частота назначения спиронолактона увеличивалась параллельно с повышением смертности вследствие гиперкалиемии. Несовпадение результатов наблюдательных исследований и рандомизированных клинических исследований (РКИ) может объясняться рядом факторов, в том числе различиями в дозировках БРА и ИАПФ, применявшихся в этих исследованиях. Кроме того, в наблюдательных исследованиях использовались более высокие дозы АМР по сравнению с дозами, которые назначались в РКИ.

Исключение больных, относящихся к группе высокого риска, в частности пациентов с хронической болезнью

почек (ХБП) и повышенным риском гиперкалиемии, из участия в ранних клинических исследованиях означает, что опыт применения АМР в этой популяции ограничен. Этим объясняется тот факт, что клиницисты часто опасаются назначать АМР, в частности эплеренон. Чтобы решить этот вопрос, был проведен дополнительный анализ данных исследования EMPHASIS-HF, который показал, что эплеренон является эффективным и безопасным у участников с застойной СН и ХБП (расчетная скорость клубочковой фильтрации –  $rСКФ > 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или повышенным риском гиперкалиемии ( $< 5,0$  ммоль/л). Ожидается, что результаты этого анализа положительно повлияют на практику назначения эплеренона.

Следует отметить, что граница, соответствующая клинически значимой гиперкалиемии, на сегодня не стандартизирована, поскольку в различных исследованиях использовались разные показатели уровня калия в качестве критериев включения и исключения. Большинство наблюдательных исследований проводилось на когортах больных, получавших АМР, которые имели критерии исключения из участия в РКИ. Это относится, в частности, к РКИ RALES, в котором средний возраст пациентов составил 65 лет, в то время как в реальной клинической практике этот показатель существенно выше. Кроме того, в условиях клинических исследований больные с большей вероятностью подвергаются строгому мониторингу уровней калия после начала приема АМР. В исследовании RALES, например, частота гиперкалиемии была сопоставимой в группе спиронолактона (14%) и плацебо (10%;  $p = 0,42$ ). Это обусловлено различными факторами, в частности исключением из участия пациентов с высокими исходными уровнями калия и строгим биохимическим мониторингом.

Несомненным является тот факт, что во всех исследованиях, посвященных этой проблеме, был сделан вывод, что одновременное назначение АМР и других комбинированных препаратов, таких как ИАПФ, БРА, нестероидные противовоспалительные препараты и  $\beta$ -блокаторы, приводит к достоверному и клинически значимому повышению риска развития гиперкалиемии.

Как отмечают M.I. Danjuma и соавт., повышенная частота гиперкалиемии, по-видимому, обусловлена в большей степени одновременным применением АМР с калийсберегающими препаратами, а не заболеванием, которое послужило показанием к назначению АМР. Тем не менее некоторые заболевания, такие как ХБП, достоверно повышают риск развития гиперкалиемии на фоне терапии АМР. Вопрос о том, насколько это влияет на общую распространенность гиперкалиемии, остается открытым.

У пациентов с АГ частота гиперкалиемии варьировала от 3 до 36%. При этом значимым предиктором развития гиперкалиемии ( $K^+ > 4,5$  ммоль/л) у больных с АГ на фоне приема АМР является ХБП ( $rСКФ < 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) (относительный риск 2,97;  $p = 0,003$ ). В этом исследовании также была продемонстрирована возможность адекватного снижения АД с помощью правильного подбора дозы диуретиков в комбинации с ИАПФ/БРА без повышения риска развития гиперкалиемии. При этом степень гиперкалиемии прямо коррелировала со степенью контроля.

## Гендерные побочные эффекты АМР

Как уже указывалось, спиронолактон обладает структурной схожестью с молекулой прогестерона, вследствие чего неселективно связывается с МР, а также рецепторами андрогенов и прогестерона. Эта неселективность реализуется в повышенной частоте антиандрогенных и прогестагенных побочных эффектов, включая болезненность грудной железы, гинекомастию, импотенцию, потерю либидо и нарушения менструальной функции. Среди вышеперечисленных побочных эффектов наиболее часто наблюдаются болезненность грудной железы и гинекомастия. Например, в исследованиях с участием пациентов с СН частота гинекомастии при лечении спиронолактоном составляла 4,3–10%. В известном РКИ RALES среди участников мужского пола гинекомастия

наблюдалась у 10% больных группы спиронолактона по сравнению с 1% в группе плацебо ( $p \leq 0,001$ ). Частота досрочного прекращения лечения вследствие этого побочного эффекта также была значительно выше в группе спиронолактона (2% по сравнению с 0,2% в группе плацебо;  $p \leq 0,001$ ). Эти цифры резко контрастируют с результатами других исследований со спиронолактоном, в которых гинекомастия относительно хорошо переносилась. Например, в исследовании Cicorgia и соавт. (2002) гинекомастия развивалась у 4,3% пациентов без существенного повышения частоты досрочного прекращения терапии вследствие этого побочного эффекта. Тем не менее необходимо отметить, что кажущаяся лучшая переносимость спиронолактона в наблюдательных исследованиях, по мнению M.I. Danjuma и соавт., объясняется менее строгими и менее контролируемыми условиями проведения по сравнению с РКИ.

В систематических исследованиях по оценке эффективности и безопасности спиронолактона у больных с АГ частота гинекомастии или дискомфорта в грудной железе варьировала от 3,9 до 6%. Например, в проспективном открытом исследовании ASCOT-BPLA из 1790 участников, получавших спиронолактон, эти побочные эффекты наблюдались у 6%, при этом половина из них досрочно прекратили прием препарата. Вопрос о зависимости частоты вышеуказанных побочных явлений от дозы спиронолактона остается открытым. Так, ретроспективный анализ обсервационного исследования (1976-1985), проведенный Jeunemaitre и соавт. (1987), указал на дозозависимую гинекомастию у 13% из 699 пациентов, получавших спиронолактон в монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Больные, у которых наблюдалась гинекомастия, в среднем получали более высокую дозу спиронолактона (106 vs 58 мг). В этом исследовании у пациентов, принимавших спиронолактон в дозе 150 мг/сут и выше, гинекомастия развивалась в среднем после 9 мес терапии по сравнению с 27 мес у больных, которые получали препарат в дозе не более 50 мг/сут.

Другими прогестагенными побочными эффектами спиронолактона являются нарушения менструального цикла, импотенция и снижение либидо. В целом менструальная дисфункция встречается не так часто. Например, из 9 исследований спиронолактона только в одном перекрестном плацебо-контролируемом исследовании (Schersten et al., 1980) сообщалось о нарушениях менструального цикла у 6,7% из 45 пациенток, завершивших 11-месячный курс лечения. Интересно, что из 5 участниц, которые не завершили терапию, нарушения менструального цикла наблюдались у 2 больных. В этом же исследовании снижение либидо наблюдалось у 4,4% пациенток, завершивших терапию. В целом результаты различных исследований свидетельствуют о том, что АМР-индуцированная гинекомастия обычно разрешается после отмены препарата, однако она может сохраняться и дольше в зависимости от ее выраженности. По данным некоторых авторов, гинекомастия, сохраняющаяся дольше одного года, может становиться необратимой.

Химическая модификация молекулы эплеренона по сравнению с его предшественником спиронолактоном обеспечила значительно более низкую частоту гендерных побочных эффектов. В исследовании EPHEUS в группах эплеренона и плацебо отсутствовали статистически значимые различия по частоте гинекомастии (0,5 vs 0,6%;  $p=0,7$ ), импотенции у мужчин (0,9% в обеих группах) и болезненности грудных желез у женщин (0,1 vs 0,3%;  $p=0,63$ ). Медиана наблюдения в этом исследовании составила 16 мес. В недавно опубликованном исследовании EPHEUS-HF частота гинекомастии и других нарушений со стороны грудной железы составила 0,7% ( $n=10$ ) в группе эплеренона и 1% ( $n=14$ ) в контрольной группе ( $p=0,54$ ). В других исследованиях, изучавших эффективность и безопасность эплеренона у пациентов с АГ, частота гендерных побочных эффектов при лечении эплереноном была очень низкой.

#### Сравнительные исследования АМР

В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании длительностью 8 нед сравнивали эплеренон (50-400 мг 1 раз в сутки) и спиронолактон (25-200 мг 2 раза в сутки) в лечении больных с легкой и средней степенью тяжести АГ (Weinberger et al., 2002). По сравнению с плацебо эплеренон значительно снижал офисное и амбулаторное АД, и этот эффект был дозозависимым. Общая частота побочных эффектов в группах терапии была сопоставимой. Частота импотенции при лечении эплереноном не отличалась от таковой в группе плацебо, при этом случаев гинекомастии или нарушений менструальной функции не наблюдалось. В то же время у одной пациентки из группы спиронолактона развилось межменструальное кровотечение. В исследовании Karagiannis и соавт. (2008) 34 участника с двухсторонним

идиопатическим гиперальдостеронизмом рандомизировали для получения спиронолактона или эплеренона (в обеих группах начиная с дозы 25 мг). После 16 нед терапии гинекомастия наблюдалась у 11,8% больных группы спиронолактона, в то время как среди пациентов, принимавших эплеренон, ни одного случая гинекомастии не отмечено. В ретроспективном исследовании Khosla и соавт. (2009) изучали адьювантную роль спиронолактона и эплеренона, назначаемых в качестве четвертого антигипертензивного препарата больным с резистентной АГ и ХБП 2-3 стадии. В этом исследовании риск гендерных побочных эффектов ни в одной группе терапии не повышался.

#### Заключение

Таким образом, на сегодня доказано, что альдостерон оказывает плейотропные эффекты на различные органы и системы. Длительное повышение концентрации альдостерона в крови отмечается чаще, чем предполагалось ранее, и приводит к развитию различной патологии. Ключевая роль повышенного уровня альдостерона в крови в развитии многих заболеваний подтверждается результатами клинических исследований, свидетельствующих об эффективности применения антагонистов альдостерона, таких как спиронолактон и эплеренон. Спиронолактон обладает структурной схожестью с прогестероном, следствием чего

является его неселективность в отношении минералокортикоидных, андрогенных и прогестероновых рецепторов. Эплеренон, в свою очередь, благодаря высокой МР-селективности ассоциируется с низкой частотой гендерных побочных эффектов по сравнению со спиронолактоном, о чем свидетельствуют результаты клинических исследований.

Недавно в нашей стране стал доступен препарат эплеренона Декриз, сочетающий высокое европейское качество и приемлемую для украинских пациентов стоимость. Декриз применяется для блокады патологических эффектов альдостерона (ремоделирования желудочков, постинфарктного фиброза миокарда) и снижения риска кардиоваскулярной заболеваемости и смертности у пациентов с дисфункцией левого желудочка и клиническими признаками СН после недавно перенесенного инфаркта миокарда, а также в комплексной стандартной терапии с целью снижения кардиоваскулярного риска у взрослых пациентов с хронической СН и дисфункцией левого желудочка.

Подготовил **Алексей Терещенко**

По материалам статьи: Danjuma M.I., Mukherjee I., Makaronidis J., Osula S. Converging indications of aldosterone antagonists (spironolactone and eplerenone): a narrative review of safety profiles. Curr Hypertens Rep. 2014 Feb; 16 (2): 414.

**ДЕКРИЗ**

**СЕЛЕКТИВНИЙ АНТАГОНІСТ АЛЬДОСТЕРОНУ  
НОВОГО ПОКОЛІННЯ**

**ПЕРЕВАГИ ЕПЛЕРЕНОНУ В ПОРІВНЯННІ ЗІ СПІРОНОЛАКТОНОМ:**

- **Здатність блокувати всі негативні ефекти альдостерону, у тому числі і швидкі, негеномні;<sup>3</sup>**
- **Відсутність побічних ефектів, пов'язаних з впливом на статеві гормони (гінекомастія і імпотенція у чоловіків, порушення менструального циклу і біль у молочних залозах у жінок);<sup>3</sup>**
- **Більш висока електролітна безпека (рідше викликає гіперкаліємію у порівнянні зі спиронолактоном).<sup>3</sup>**

**Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ДЕКРИЗ**  
Фармакотерапевтична група. Антагоністи альдостерону. Еплеренон. Код АТС С03D А04. Склад: 1 таблетка містить 25 мг або 50 мг еплеренону. **Фармакологічні властивості.** Еплеренон є відносно селективним препаратом щодо зв'язування рекомбінантних мінералокортикоїдних рецепторів людини порівняно із зв'язуванням рекомбінантних глюкокортикоїдних, прогестеронових та андрогенних рецепторів людини. Еплеренон запобігає зв'язуванню альдостерону — ключового гормону ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), який бере участь у регулюванні артеріального тиску та патофізіології серцево-судинних захворювань. **Показання.** Доповнення до стандартного лікування із застосуванням бета-блокаторів з метою зниження ризику захворюваності та смертності, пов'язаних із серцево-судинними захворюваннями, у стабільних пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка  $\leq 40\%$ ) та клінічними ознаками серцевої недостатності після нещодавно перенесеного інфаркту міокарда. Доповнення до стандартної оптимальної терапії з метою зниження ризику захворюваності та смертності, пов'язаної із серцево-судинними захворюваннями, у дорослих пацієнтів із серцевою недостатністю II класу (хронічною) за класифікацією NYHA та дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка  $\leq 40\%$ ). **Протипоказання.** Печерчутливість до еплеренону або до будь-якої з допоміжних речовин. Рівень калію у сироватці крові  $> 5$  ммоль/л на момент початку лікування. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації  $< 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Тяжка печінкова недостатність (клас С за шкалою Чайлда — П'ю). Одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків, препаратів калію або потужних інгібіторів СYP3A4. Одночасне застосування еплеренону у потрійній комбінації разом з інгібітором АПФ та блокатором рецепторів ангіотензину. **Спосіб застосування та дози.** Еплеренон можна приймати як з їжею, так і незалежно від прийому їжі. Пацієнти з серцевою недостатністю після перенесеного інфаркту міокарда. Рекомендована підтримувальна доза еплеренону становить 50 мг 1 раз на добу. Лікування слід розпочинати з дози 25 мг 1 раз на добу та поступово підвищувати до цільової дози 50 мг 1 раз на добу. Бажано досягти цього рівня дози за 4 тижні, враховуючи рівень калію у сироватці крові. Лікування еплереноном зазвичай необхідно розпочинати через 3-14 днів після гострого інфаркту міокарда. Пацієнти з серцевою недостатністю II класу (хронічною) за класифікацією NYHA. Лікування пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю II класу за класифікацією NYHA слід розпочинати з дози 25 мг 1 раз на добу та поступово підвищувати до цільової дози 50 мг 1 раз на добу. Бажано досягти цього рівня дози за 4 тижні, враховуючи рівень калію у сироватці крові. **Виробник.** Паб'яницький фармацевтичний завод Польфа А.Т., вул. Маршала Дж. Пілсудського, 5, 95-200, Паб'яніце, Польща. **Категорія відпуску.** За рецептом. За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ України, № 256 від 09.04.2014, Р.Л. № UA/13553/01/01; Р.Л. № UA/13553/01/02. За додатковою інформацією щодо лікарського засобу звертайтеся до УА «ПРО-ФАРМА», 03170, м. Київ, Святошинський район, вулиця Перемоги, буд. 9, офіс 20. Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників.

1 — Рекомендації Європейського Товариства Кардіологів (EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY) щодо лікування гострого інфаркту міокарда з елевацією сегменту ST, 2012 р.  
2 — Рекомендації Європейського Товариства Кардіологів (EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY) щодо лікування хронічної серцевої недостатності, 2012 р.  
3 — А.З. Барний, Место антагонистов альдостерона в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: сегодня и завтра, ГАЗЕТА «НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ» КАРДИОЛОГИЯ (338) 2010

**PRO PHARMA**