А.Н. Беловол, академик НАМН Украины, д.м.н., профессор, **И.И. Князькова**, д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов при хронической сердечной недостаточности: фокус на спиронолактон

Несмотря на прогресс, достигнутый за последнее время в изучении патогенеза, диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается глобальной проблемой общественного здравоохранения в связи с высокой распространенностью, злокачественностью течения и неблагоприятным исходом. Причем в отношении ХСН отмечаются наибольшие темпы роста заболеваемости в структуре кардиоваскулярной патологии во многих странах мира.
С учетом высокой заболеваемости и смертности вследствие ХСН повышение эффективности терапии данной патологии является одной из главных задач современной кардиологии.

А.Н. Беловол

И.И. Князькова

Роль альдостерона в патогенезе ХСН

Альдостерон является одним из ключевых нейрогормонов сердечно-сосудистой системы, и его значение в патогенезе ХСН в настоящее время признано гораздо более весомым в сравнении с ранее существовавшим упрощенным представлением о способности альдостерона обеспечивать регуляцию электролитного обмена. Повышение секреции альдостерона является ответом на активацию ренин-ангиотензиновой системы и увеличение синтеза ангиотензина II, или повышение уровня калия в крови. Кроме того, выявлена возможность локального синтеза альдостерона в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, сердечной мышце. Кроме эпителия почек, рецепторы альдостерона обнаружены в эндотелии и гладкой мускулатуре сосудов, миокарде, легких и головном мозге. Воздействуя на минералокортикоидные рецепторы, альдостерон вызывает повышение артериального давления (АД), увеличение реабсорбции натрия, задержку жидкости и одновременно усиливает выведение калия. Продемонстрировано, что, кроме классических, альдостерон оказывает ряд негативных эффектов (стимуляция воспаления, артериальной ригидности, образования коллагена, фиброзирования миокарда и др.), способствующих поражению органов-мишеней при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Ключевая роль альдостерона в патогенезе СН в настоящее время является общепризнанной. Повышение уровня альдостерона ведет к чрезмерной задержке натрия с увеличением внеклеточного объема, ухудшению гемодинамики и уменьшению сердечного выброса. Снижение почечного кровотока в дальнейшем стимулирует ренин-ангиотензиновую систему, вызывая вторичный гиперальдостеронизм.

Установлено, что увеличение уровня альдостерона стимулирует гипертрофию и ремоделирование миокарда, инициирует фиброз и апоптоз, приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и снижению перфузии миокарда и, таким образом, увеличению частоты сердечно-сосудистых событий. Продемонстрировано, что у больных с ХСН концентрация альдостерона в плазме крови может в 60 раз превышать соответствующие значения для здоровых лиц.

Экспериментально установлено, что альдостерон является ключевым фактором фиброзирования миокарда, что служит одним из главных механизмов, участвующих в ремоделировании сердца и прогрессировании СН. В исследованиях in vitro показано, что добавление альдостерона к сердечным фибробластам значительно увеличивает синтез коллагена, что было подтверждено на модели крыс. Повышение синтеза альдостерона сопровождается увеличением образования ингибитора активатора плазминогена первого типа (ИАП-1). Повышение экспрессии и активности ИАП-1 может оказать независимые профибротические эффекты или опосредованные уменьшением уровня плазмина и снижением активации матриксных металлопротеиназ. Показано, что стимуляция минералокортикоидных рецепторов ассоциируется с повышением уровня остеопонтина в сердце, увеличением миокардиального фиброза и развитием диастолической дисфункции.

Отмечено, что интенсивное коллагенообразование в миокарде ассоциируется с неоднородностью желудочковой проводимости, желудочковыми аритмиями и предрасположенностью к внезапной сердечной смерти. Среди других потенциально неблагоприятных эффектов альдостерона следует отметить способность активировать симпатическую нервную систему, снижать барорефлекторную чувствительность и стимулировать апоптоз кардиомиоцитов.

Перспективным представляется применение в терапии пациентов с ХСН антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР) – одного из основных классов лекарственных средств первого ряда – в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению ХСН Ассоциации кардиологов Украины (2012).

Клиническая фармакология спиронолактона

Спиронолактон – неселективный конкурентный антагонист альдостероновых (минералокортикоидных) рецепторов (синоним: антагонисты альдостерона). Среди АМР спиронолактон является наиболее изученным в клинических исследованиях. Он конкурентно ингибирует чувствительные к альдостерону натриевые каналы в дистальных канальцах и собирательных трубочках нефрона, тем самым вызывая экскрецию натрия и свободной воды и задержку калия, а также связывает рецепторы альдостерона в других тканях. Установлено, что ежедневная доза спиронолактона 25 мг эффективно блокирует рецепторы альдостерона, а в более высоких концентрациях спиронолактон может ингибировать биосинтез альдостерона.

Спиронолактон и сердечная недостаточность с систолической дисфункцией левого желудочка

В многочисленных крупных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях по изучению преимуществ АМР спиронолактона у больных с ХСН и систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) продемонстрировано достоверное снижение смертности и частоты развития сердечно-сосудистой патологии, а также преимущества в отношении влияния на систолическую и диастолическую функции ЛЖ.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) изучена терапевтическая эффективность дополнительного назначения АМР спиронолактона у больных с ХСН. В исследование включили 1663 пациента с ХСН III и IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA (ишемического и неишемического генеза) и выраженной систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса (ФВ) ЛЖ ≤35%). В исследование не входили пациенты с содержанием калия в сыворотке крови >5,0 ммоль/л и концентрацией креатинина в сыворотке крови >2,5 мг/дл. Пациенты были рандомизированы в группы плацебо и регулярного приема спиронолактона в комбинации со стандартной терапией, включавшей ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), петлевые диуретики и/или дигоксин. Начальная доза спиронолактона составляла 12,5 или 25 мг/сут и титровалась до 25 мг/сут с возможностью увеличения до 50 мг. Средняя дозировка спиронолактона составила 27 мг/сут. Планируемая продолжительность исследования – 3 года. Основным критерием эффективности (первичная конечная точка) служила смертность от любых причин. Кроме того, оценивали влияние препарата на смертность от сердечно-сосудистых причин, частоту госпитализаций, динамику ФК. По решению Наблюдательного комитета исследование было завершено досрочно после того, как была установлена значительно более низкая смертность в группе больных, принимавших спиронолактон, по сравнению с контрольной группой.

В соответствии с результатами исследования RALES двухлетняя терапия спиронолактоном приводила к:

– достоверному снижению общей смертности на 30% (относительный риск 0,7; 95% доверительный интервал от 0,60 до 0,82; p<0,001);

– уменьшению абсолютного риска смертности (после 2 лет лечения): у пациентов с тяжелой СН снижение абсолютного риска составило 11,4%, что означало необходимость пролечить 9 больных в течение 2 лет для предотвращения одной смерти;

– существенному уменьшению общего риска смерти: вследствие прогрессирующей СН – на 36% (p<0,001), кардиальной смерти – на 31% (p<0,001) и внезапной смерти – на 29% (p=0,02);

– уменьшению общего количества госпитализаций на 17%, а госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН – на 35% (p<0,001);

– улучшению ФК СН. В группе плацебо состояние улучшилось у 33%, не изменилось – у 18% и ухудшилось – у 48% больных, в основной группе – у 41, 21 и 38% пациентов соответственно (признаком улучшения или ухудшения было изменение состояния больных по крайней мере на один ФК). Различия между двумя группами оказались статистически достоверными (p<0,001).

Исследование RALES показало, что благоприятные эффекты антагониста альдостерона спиронолактона у пациентов с ХСН были дополнительными к уже достигнутым на фоне стандартного лечения, включавшего ИАПФ. Следует отметить, что лишь 11% участников получали β-адреноблокаторы, поскольку последние в период проведения исследования широко не применялись для лечения ХСН. Вместе с тем продемонстрированы значительные аддитивные эффекты спиронолактона у пациентов, уже получавших и ИАПФ, и β-блокаторы. Ретроспективный анализ результатов исследования RALES показал, что спиронолактон был одинаково эффективным у больных, которые получали более низкие и более высокие дозы ИАПФ.

Обращено внимание на то, что действие спиронолактона не было связано со снижением системного АД, поскольку не отмечено динамики АД; также отсутствовала связь с увеличением диуреза.

Уровень образования коллагена, являющегося основным фактором, определяющим жесткость миокарда, коррелирует со степенью диастолической дисфункции ЛЖ и может быть важным предиктором последующей СН. В исследовании RALES установлено, что у пациентов с ХСН наблюдалось усиленное коллагенообразование, о чем свидетельствовало увеличение уровней серологических маркеров синтеза коллагена: содержания аминотерминального пептида проколлагена III типа (PIIINP) и фрагментов проколлагена I типа (карбокситерминального пептида – PICP и аминотерминального пептида – PINP). Выявлено, что плазменные уровни PIIINP коррелировали с увеличением смертности и частоты повторной госпитализации. Так, у больных с исходно повышенными плазменными уровнями PIIINP в сравнении с пациентами с нормальным значением этого показателя ОР смерти составил 2,36 (95% ДИ от 1,34 до 4,18; p=0,003), а ОР смерти и/или госпитализации в связи с декомпенсацией СН – 1,83 (95% ДИ от 1,18 до 2,83; p=0,007). Через 6 мес терапии спиронолактоном наблюдалось значительное снижение плазменных уровней PIIINP. При этом у пациентов группы плацебо уровни PIIINP либо не отличались от исходных, либо увеличивались, что свидетельствовало о прогрессирующем миокардиальном фиброзе.

Повышение уровня калия в сыворотке крови как следствие антагонизма минералокортикоидных рецепторов также может лежать в основе механизма предупреждения фиброза миокарда с помощью антагонистов альдостерона, по крайней мере, в экспериментальных моделях.

Продолжение на стр. 46.

А.Н. Беловол, академик НАМН Украины, д.м.н., профессор,
И.И. Князькова, д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов при хронической сердечной недостаточности: фокус на спиронолактон

Продолжение. Начало на стр. 45.

A. Struthers и соавт. сравнили результаты применения калийсберегающего диуретика амилорида и использования спиронолактона у пациентов с СН с систолической дисфункцией ЛЖ. При относительно сходных уровнях калия спиронолактон, но не амилорид, улучшал функцию эндотелия и уменьшал содержание маркеров синтеза коллагена в крови. Эти данные подтверждают, что благоприятное влияние АМР связано не только с увеличением уровня калия в сыворотке крови. Установлено, что антагонисты альдостерона эффективны в предупреждении прогрессирования гипертрофии ЛЖ.

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании Aldo-DHF (The Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure) изучено влияние АМР спиронолактона на переносимость физической нагрузки и диастолическую функцию ЛЖ у пациентов с диастолической СН. В исследование включили 422 больных с ХСН II или III ФК по NYHA, сохраненной ФВ ЛЖ ≥50% и эхокардиографическими признаками диастолической дисфункции ЛЖ, рандомизированных в группы для дополнительного приема к стандартной терапии спиронолактона по 25 мг/сут или плацебо. Конечными точками служили изменение соотношения E/e' (отношение максимальной скорости раннего трансмитрального диастолического наполнения ЛЖ и раннего диастолического подъема основания ЛЖ по данным цветового допплеровского исследования тканей), применяющееся в качестве неинвазивного показателя конечного диастолического давления в ЛЖ и максимальной переносимости физической нагрузки (максимальное VO_2 по данным спирографии). Длительность наблюдения составила 12 мес. По истечении этого периода в группе спиронолактона отмечено улучшение диастолической функции (соотношение E/e' снижалось с 12,7 до 12,1 (p<0,001) и увеличивалось с 12,8 до 13,6 в группе плацебо) на фоне отсутствия изменения максимальной переносимости физической нагрузки (p=0,81). Кроме того, применение спиронолактона по сравнению с плацебо ассоциировалось со статистически значимым снижением индекса массы миокарда ЛЖ (p=0,009) и уменьшением концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (p=0,03), что свидетельствовало о положительном влиянии препарата на ремоделирование ЛЖ. Прием спиронолактона был безопасен и не сопровождался развитием тяжелых побочных эффектов.

В международном многоцентровом двойном слепом исследовании TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist) изучено влияние дополнительного назначения спиронолактона по сравнению с плацебо на частоту развития осложнений и смертность у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. Критериями включения в исследование служили наличие субъективных симптомов и объективных признаков СН в сочетании с указаниями в анамнезе на госпитализацию и/или повышение концентрации мозгового натрийуретического пептида в крови, а также ФВ ЛЖ >45% в отсутствие повышенного уровня систолического АД и при концентрации калия в крови <5,0 ммоль/л. В исследование включили 3445 больных (средний возраст 68,6±9,6 года; 52% женщин; средний индекс массы тела 32 кг/м^2), из которых 1722 были рандомизированы для приема спиронолактона и 1723 – плацебо. Начальная доза спиронолактона составляла 15 мг/сут с возможностью увеличения до 30-45 мг/сут в зависимости от переносимости, показателей безопасности и выраженности клинических проявлений. Через 1 нед после каждого изменения дозы спиронолактона у пациентов осуществляли забор крови для оценки показателей безопасности. Длительность наблюдения составила 3,3 года.

Первичными конечными точками служили комбинированный показатель смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, частота развития остановки кровообращения с успешной реанимацией и частота госпитализаций по поводу утяжеления СН. Основные дополнительные показатели включали общую смертность, частоту госпитализаций вследствие любых причин, изменение показателей качества жизни, частоту развития сахарного диабета, частоту впервые возникшей фибрилляции предсердий, а также частоту развития фатального и нефатального инфаркта миокарда, фатального и нефатального инсульта, ухудшение функции почек и гиперкалиемию.

Средняя доза спиронолактона через 8 мес после рандомизации составила 28 мг. Наступление первичной конечной точки отмечено у 18,6% пациентов в группе спиронолактона против 20,4% в группе плацебо (ОР 0,89; 95% ДИ от 0,77 до 1,04; p=0,14). При этом частота развития комбинированного показателя первичной конечной точки достигла 6,6 и 5,9 случая на 100 человеко-лет соответственно. Однако на фоне терапии спиронолактоном наблюдалось статистически значимое уменьшение частоты госпитализаций вследствие утяжеления СН по сравнению с группой плацебо. Так, в связи с декомпенсацией СН были госпитализированы 12% пациентов группы спиронолактона и 14,2% больных, получавших плацебо (ОР 0,83; 95% ДИ от 0,69 до 0,99; p=0,042). Достоверных различий между группами по таким показателям, как частота госпитализаций, обусловленных любой причиной (ОР 0,94; 95% ДИ от 0,85 до 1,04), а также общая смертность (ОР 0,91; 95% ДИ от 0,77 до 1,08), не выявлено. Не отмечено статистически значимых различий между группами и по частоте развития тяжелых нежелательных явлений в целом. В то же время в группе спиронолактона наблюдалась более высокая частота возникновения гиперкалиемии – у 18,7% пациентов по сравнению с 9,1% больных группы плацебо (p<0,001), что подтверждает важность мониторирования содержания калия в крови при лечении спиронолактоном. Кроме того, на фоне применения спиронолактона отмечалось статистически значимое увеличение (примерно на 50%) риска повышения концентрации креатинина в крови по сравнению с группой плацебо, при этом было зарегистрировано увеличение более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы (p<0,001). Однако не отмечено статистически значимых различий между группами по количеству пациентов с уровнем креатинина в крови, в 3 и более раза превышающим верхнюю границу нормы, а также по числу больных, которым требовалось проведение гемодиализа.

В ходе выполнения анализа в 22 подгруппах пациентов с определенными характеристиками только для одной из групп было установлено статистически значимое изменение исходного уровня мозгового натрийуретического пептида в крови.

Таким образом, у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ прием спиронолактона по сравнению с плацебо не приводил к статистически значимому снижению комбинированного показателя смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний или остановки кровообращения с успешной реанимацией, а также частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН. При post hoc анализе отмечено, что частота развития неблагоприятных клинических исходов существенно варьировала в зависимости от региона проживания. Так, первичная конечная точка в США, Аргентине, Бразилии и Канаде развилась у 31,8% пациентов (ОР 0,82%; 95% ДИ от 0,69 до 0,98), в то время как в России и Грузии – лишь у 8,4% больных (ОР 1,1; 95% ДИ от 0,79 до 1,51). Таким образом, post hoc анализ продемонстрировал возможные клинические преимущества спиронолактона у пациентов-американцев с СН и сохраненной ФВ ЛЖ, что может быть предметом дальнейшего исследования.

Применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов

Результаты проведенных исследований позволили АМР значительно укрепить свою позицию. В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ХСН отмечено, что АМР рекомендованы всем пациентам с устойчивыми симптомами (II-IV ФК по NYHA) и ФВ ЛЖ ≤35%, несмотря на лечение ИАПФ (или антагонистами рецепторов ангиотензина II при непереносимости ИАПФ) и β-адреноблокаторами для снижения риска госпитализаций по поводу СН и риска ранней смерти (класс рекомендаций I, уровень доказательств A).

Перед назначением АМР следует осуществить тщательную оценку рисков, связанных с их применением. Антагонисты альдостерона назначают лицам, у которых сохранена функция почек (содержание креатинина в сыворотке крови ≤1,8 мг/дл) и концентрация калия в сыворотке крови <5,0 ммоль/л.

При ХСН выделяют два этапа применения АМР. Первый этап – при декомпенсации, когда данные препараты используют в комплексной диуретической терапии для увеличения диуреза, удаления задержки жидкости и преодоления рефрактерности к тиазидным и петлевым диуретикам. При лечении больных с тяжелой перегрузкой объемом для увеличения эффекта петлевых диуретиков применяются высокие дозы спиронолактона – 100-300 мг/сут, назначаемые однократно утром или в два приема утром и в обеденное время на период 1-3 недели до достижения компенсации. Применение спиронолактона в таких дозах требует более частого контроля содержания калия в сыворотке крови.

Второй этап начинается после достижения компенсации у пациентов с ХСН III и IV ФК по NYHA, когда АМР, в частности спиронолактон, используются в малых дозах (25-50 мг/сут) в дополнение к ИАПФ и β-адреноблокаторам в качестве нейрогуморального модулятора, позволяющего более полно блокировать ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, улучшать течение заболевания и прогноз у больных с ХСН. В исследовании RALES максимальная доза спиронолактона составила 50 мг. Поскольку не доказано, что более высокие дозы являются более эффективными, их применения следует избегать.

Таблица. Доза спиронолактона, обычно используемая при лечении СН (со сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ, острой и хронической)

Препарат	Начальная доза, мг		Обычная (ежедневная) доза, мг	
	+ ИАПФ/БРА	- ИАПФ/БРА	+ ИАПФ/БРА	- ИАПФ/БРА
Спиронолактон	12,5-25	50	50	100-200

Примечание: БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II.

Также обязательным является последующий тщательный контроль клинико-биохимических показателей пациентов для предупреждения развития побочных эффектов. Необходимо помнить о том, что концентрация спиронолактона в плазме крови выходит на плато к третьему дню лечения, и после отмены (или уменьшения дозы препарата) его действие прекращается (снижается) через трое суток. Функцию почек и уровень калия следует измерять в течение 1 недели (по крайней мере, через 3 дня) после начала лечения и еще раньше – у пациентов высокого риска с исходной почечной дисфункцией, с уровнем калия на верхней границе нормы и сахарным диабетом. Последующий контроль должен определяться стабильностью функции почек и водным статусом, но его необходимо осуществлять, по крайней мере, через 1, 2 и 4 недели после начала терапии и ежемесячно в течение первых 3 мес, а в дальнейшем – каждые 6 мес.

Гиперкалиемия и почечная дисфункция – самые распространенные побочные эффекты длительного лечения АМР, однако при соблюдении несложных требований относительно безопасности тяжелых клинических осложнений можно избежать.

Снижение дозировки необходимо в случаях, если содержание калия в сыворотке крови превышает 5,0 ммоль/л, но <5,5 ммоль/л – дозу спиронолактона уменьшают вдвое, минимально – 25 мг через день с постоянным контролем биохимических показателей крови. Если уровень калия в сыворотке крови составляет >5,5 ммоль/л, препарат отменяют. Если после 1 мес терапии симптомы сохраняются и имеет место нормокалиемия, дозу спиронолактона повышают до 50 мг/сут.

При ухудшении функции почек (повышение уровня креатинина в крови >1,2-1,8 мг/дл) дозу спиронолактона следует уменьшить вдвое, минимально – 25 мг через день с постоянным контролем биохимических показателей крови. Дальнейшее повышение уровня креатинина требует отмены АМР, осуществления постоянного контроля концентрации электролитов в крови и лечения данного состояния.

Заключение

Ключевая роль альдостерона в патогенезе СН в настоящее время является общепризнанной. Продемонстрировано, что АМР спиронолактон является высокоэффективным лекарственным средством в лечении пациентов с ХСН III-IV ФК по NYHA с систолической дисфункцией ЛЖ. Применение спиронолактона, назначаемого дополнительно к стандартной терапии, улучшает клиническое состояние у этой категории больных, уменьшает частоту госпитализаций и смертность. Кроме того, спиронолактон оказывает благоприятное влияние на ремоделирование сердца и уменьшает фиброзирование миокарда. Потенциально эти эффекты способны расширить показания к назначению АМР более широкой популяции кардиологических пациентов, в частности при бессимптомной СН со сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ, однако необходимы дальнейшие исследования в данном направлении. Мониторинг клинических и биохимических параметров больного, несомненно, будет способствовать повышению эффективности и уменьшению количества побочных эффектов антагонистов альдостерона.

3-05-СПИ-РЕЦ-1115

Спіронолактон САНДОЗ®

М'яко натрій виганяє, калій вправно зберігає!

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу СПІРОНОЛАКТОН САНДОЗ®

Склад: *діюча речовина:* спіронолактон;1 таблетка містить 50 мг або 100 мг спіронолактону; *допоміжні речовини:* для детальної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Калійзберігаючі діуретики. Код АТХ C03D A01. **Клінічні характеристики.** *Показання.* Застійна серцева недостатність у пацієнтів, які не відповідають на лікування іншими діуретиками, або у разі необхідності потенціювання їх ефектів; есенціальна артеріальна гіпертензія, головним чином у разі гіпокаліємії (зазвичай у комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами); цироз печінки, що супроводжується набряками та/або асцитом; первинний гіперальдостеронізм; набряки, зумовлені нефротичним синдромом; гіпокаліємія, у разі неможливості отримання іншої терапії; препарат застосовують для профілактики гіпокаліємії у пацієнтів, які отримують серцеві глікозиди, у разі якщо інші підходи розглядаються як недоцільні або невідповідні. *Протипоказання.* Гіперчутливість до діючої речовини або будь-яких інших допоміжних речовин; анурія, гостра ниркова недостатність, виражене порушення азотовидільної функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації <10 мл/хв); тяжка ниркова недостатність, що супроводжується олігурією або анурією (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв на 1,73 м^2 поверхні тіла і/або креатинін сироватки крові вище 1,8 мг/дл); гіперкаліємія; гіпонатріємія; хвороба Аддісона; гіповолемія або зневоднення. *Спосіб застосування та дози.* Дозу визначають індивідуально, залежно від тяжкості перебігу та ступеня гіперальдостеронізму. Для отримання інформації щодо способу застосування див. повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. *Діти.* Спіронолактон Сандоз®, таблетки по 50 мг застосовують у педіатричній практиці. *Побічні реакції.* Побічні реакції є наслідком конкурентного антагонізму альдостерону, що збільшує екскрецію калію та антиандрогенну дію спіронолактону. Для більш детальної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. **Термін придатності.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Р.П. № UA/14227/01/01, UA/14227/01/02, видане МОЗ України 03.03.2015 терміном на 5 років. Коротка інструкція укладена відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу СПІРОНОЛАКТОН САНДОЗ®, затвердженої Наказом МОЗ України від 03.03.2015.

Для більш детальної інформації щодо препарату, а також для повідомлення про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу звертайтесь до представника заявника за адресою або телефоном:
вул. Амосова 12, м. Київ, 03680, тел. +380 (44) 495-28-66. www.sandoz.ua

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 3-04-СПИ-РЕЦ-1015

SANDOZ
a Novartis company