

ЭПЛЕТОР

ДОКАЗАННАЯ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ
ПРОИЗВОДСТВО ПО СТАНДАРТАМ GMP

СЕЛЕКТИВНЫЙ БЛОКАТОР
МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ
РЕЦЕПТОРОВ
АЛЬДОСТЕРОНА



УМЕНЬШЕНИЕ РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ И ЛЕТАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СН ПОСЛЕ ИМ

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.

Эплетор. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** 1 таблетка содержит 25 мг или 50 мг эплеренона.
Фармакотерапевтическая группа. Калийсберегающие диуретики. Антагонисты альдостерона. Эплеренон. Код АТХ C03D A04. **Фармакологические свойства.** Эплеренон предотвращает связывание альдостерона – ключевого гормона ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, участвующей в регуляции артериального давления и развитии сердечно-сосудистых заболеваний. **Показания.** Как дополнение к стандартной терапии (в т.ч. с применением β-адреноблокаторов) для уменьшения риска сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности у стабильных пациентов с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка ≤ 40 %) и клиническими проявлениями сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда. Как дополнение к стандартной оптимальной терапии для уменьшения риска сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности у взрослых пациентов с хронической сердечной недостаточностью (II ФК по NYHA) и систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка ≤ 30 %). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к эплеренону или к другому компоненту препарата; клинически значимая гиперкалиемия или связанные с ней состояния (уровень калия в сыворотке крови более 5 ммоль/л (мэкв/л) в начале лечения; тяжелая степень почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин); тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью); одновременное применение с другими калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или такими мощными ингибиторами СYP450 3A4, как кетоназол, итраконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин, нефазодон; тройная комбинация ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и эплеренона. **Побочные реакции.** Инфекции и инвазии: инфекция, пиелонефрит. Система крови и лимфатическая система: эозинофилия. Нарушения эндокринной системы: гипотиреоз. **Метаболические расстройства:** гиперкалиемия, гипонатриемия, дегидратация, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия. **Психические нарушения:** бессонница. **Нервная система:** головокружение, синкопе, головная боль, гипестезия. **Сердечно-сосудистая система:** артериальная гипотензия, стенокардия/инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, левожелудочковая сердечная недостаточность, тахикардия, постуральная гипотензия, артериальные тромбозы конечностей. **Дыхательная система:** кашель, фарингиты. **Желудочно-кишечный тракт:** диарея, тошнота, запор, метеоризм, рвота. **Гепатобилиарная система:** повышение активности гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ), холецистит. **Кожа и подкожная клетчатка:** сыпь, зуд, повышенная потливость, были сообщения о случаях ангионевротического отека. **Опорно-двигательная система и соединительная ткань:** мышечные спазмы, костно-мышечные боли, боль в спине. **Мочевыделительная система:** нарушения функции почек, повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, креатинина в сыворотке крови. **Репродуктивная система и молочные железы:** у мужчин: гинекомастия, у женщин: аномальные вагинальные кровотечения. **Категория отпуска.** По рецепту. Хранить в недоступном для детей месте. **Упаковка.** По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в пачке.

Полная информация про лекарственное средство в инструкции для медицинского применения.

Р.С. МЗ № UA/12623/01/01; № UA/12623/01/02 от 7.12.12

Эплеренон у постинфарктных больных: как максимально использовать его потенциал для улучшения прогноза?

Эплеренон – представитель класса антагонистов рецепторов альдостерона, обладающий доказанным прогноз-модифицирующим эффектом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и инфарктом миокарда (ИМ) со сниженной систолической функцией сердца. В данном обзоре рассмотрены современные показания и практические рекомендации по использованию эплеренона для лечения больных в постинфарктном периоде.

Антагонисты рецепторов альдостерона: механизмы действия и принципиальные различия

В настоящее время в клинической практике применяются два антагониста рецепторов альдостерона (синоним – антагонисты минералокортикоидных рецепторов) – спиронолактон и эплеренон. Спинонолактон, синтезированный еще в конце 1950-х гг., до конца XX века использовался как вспомогательный калийсберегающий диуретик для лечения пациентов с ХСН и признаками задержки жидкости. И только в 1999 г. в исследовании RALES было установлено его положительное влияние на выживаемость больных ХСН. Эплеренон – относительно новый препарат, являющийся селективным антагонистом рецепторов альдостерона с более обширной доказательной базой.

Механизм действия антагонистов рецепторов альдостерона заключается в связывании с внутриклеточными и мембранными рецепторами к альдостерону, в результате чего блокируются его неблагоприятные биологические эффекты. Альдостерон рассматривается как один из важных нейрогуморальных факторов ремоделирования миокарда у постинфарктных больных и у больных ХСН. Избыточная секреция альдостерона, обусловленная гиперактивацией ренин-ангиотензиновой системы, способствует развитию нарушений реполяризации и функции ионных каналов мембраны кардиомиоцитов. У пациентов с ИМ этот процесс развивается с первых суток и является важным пусковым механизмом желудочковых аритмий – самой частой причины внезапной кардиальной смерти. У больных, перенесших ИМ, представлены доказательства как прямого, так и косвенного стимулирующего влияния альдостерона на процессы фиброобразования миокарда. Альдостерон способствует увеличению темпов постинфарктного ремоделирования и дилатации левого желудочка (ЛЖ), снижению его систолической функции, стимулирует апоптоз кардиомиоцитов (B. Greenberg et al., 2006). Соответственно, блокада действия альдостерона уменьшает перечисленные неблагоприятные эффекты.

Хотя формально спиронолактон и эплеренон относятся к одному классу, это принципиально разные молекулы, которые не являются взаимозаменяемыми. Спинонолактон действует как неселективный антагонист минералокортикоидных рецепторов, который также связывается с андрогеновыми, прогестероновыми и глюкокортикоидными рецепторами. В отличие от спиронолактона эплеренон избирательно связывается только с рецепторами к альдостерону и практически не влияет на андрогеновые, прогестероновые и глюкокортикоидные рецепторы. В силу этих особенностей терапия эплереноном более безопасна и не сопровождается развитием таких побочных эффектов, как гинекомастия, мастодистрофия, снижение либидо и патологические вагинальные кровотечения (А.Э. Багрий и соавт., 2010).

Необходимый объем данных доказательной медицины для применения у пациентов с острым ИМ и у постинфарктных больных со сниженной систолической функцией ЛЖ имеется лишь для эплеренона, но не для спиронолактона, сфера использования которого – лечение больных с тяжелой ХСН III-IV функциональных классов (ФК). Эплеренон – первый и единственный селективный блокатор альдостерона с доказанным эффектом увеличения выживаемости постинфарктных пациентов (А.Э. Багрий и соавт., 2010; Ю.Ф. Осмоловская и соавт., 2013).

Кому следует назначать эплеренон? Показания и доказательная база

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с острым ИМ с элевацией сегмента ST (2012) терапия эплереноном показана пациентам с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 40\%$ и признаками СН при исключении почечной недостаточности или гиперкалиемии (класс рекомендации I, уровень доказательств B).

Заключение о положительном влиянии эплеренона на прогноз постинфарктных больных основывается на результатах исследования EPNESUS (Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study). В этом большом исследовании (6632 участника) при приеме эплеренона в дозе 25-50 мг/сут дополнительно к «оптимальной» терапии ИМ у пациентов с признаками систолической дисфункции

ЛЖ (ФВ $< 40\%$) достоверно снижалась общая смертность на 15%, сердечно-сосудистая смертность и частота госпитализаций по поводу СН – на 13% за 16 мес наблюдения (B. Pitt et al., 2003). Особую ценность представляет то, что уже в течение первых 30 дней лечения с использованием эплеренона частота внезапной кардиальной смерти снизилась на 59% по сравнению с группой плацебо (B. Pitt et al., 2005).

Понятие «оптимальная терапия» ИМ означает, что положительные эффекты эплеренона реализуются на фоне приема ингибитора АПФ, β -адреноблокатора и ацетилсалициловой кислоты, что соответствует современным стандартам терапии в постинфарктном периоде. Иными словами, назначение эплеренона позволяет сделать для пациентов, перенесших ИМ, еще больше, чем может обеспечить стандартная терапия.

Критерием для назначения эплеренона является ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ по данным эхокардиографии. Однако и при отсутствии эхокардиографических данных эплеренон может быть назначен пациентам с ИМ в следующих случаях (А.Э. Багрий и соавт., 2010):

- при наличии у больного даже небольших и транзиторных клинических проявлений СН;
- при развитии ИМ у пациента, имевшего ранее диагноз ХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ.

Сроки терапии эплереноном у постинфарктных больных

В исследовании EPNESUS эплеренон назначался в сроки от 3-го до 14-го дня от начала ИМ. Некоторые авторы на основании клинического опыта и небольших исследований выдвинули идею о том, что максимально раннее назначение эплеренона при ИМ может обеспечить более выраженный благоприятный эффект в отношении альдостерон-индуцированного ремоделирования миокарда и клинических исходов (M. Hayashi et al., 2003; B. Greenberg et al., 2006). Впоследствии эта гипотеза проверялась в исследовании REMINDER, в котором эплеренон дополнительно к стандартной терапии назначали уже в первые сутки от появления симптомов острого ИМ с элевацией сегмента ST пациентам с сохранной систолической функцией сердца. Было доказано, что раннее назначение эплеренона с переходом с 25 на 50 мг на второй день лечения является безопасным и эффективно снижает уровень мозгового натрийуретического пептида – маркера развития СН и неблагоприятных исходов в постинфарктном периоде (G. Montalescot et al., 2014).

Согласно рекомендациям Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца (2006) продолжать терапию эплереноном у пациентов с ХСН следует неопределенно долго, так как положительное влияние на прогноз (снижение частоты декомпенсаций ХСН и повышение выживаемости) сохраняется столько, сколько продолжается блокада неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов альдостерона. В силу недостаточной приверженности пациентов, по финансовым или другим причинам пожизненный прием препаратов не всегда возможен. Однако возвращаясь к анализу результатов исследования EPNESUS, следует отметить, что прием эплеренона на протяжении хотя бы двух месяцев после ИМ уже позволяет существенно улучшить прогноз пациентов, защищая их от внезапной кардиальной смерти (А.Э. Багрий и соавт., 2010).

Как назначать эплеренон и обеспечить безопасность терапии?

Частота применения эплеренона в популяции пациентов, перенесших острый ИМ, которым он особенно показан в первые месяцы, остается низкой и составляет, по оценкам разных авторов, от 9 до 55% (E. Lopez-de-Sa et al., 2011; A.N. Rassi et al., 2013). Опасения у врачей вызывает риск развития гиперкалиемии и ее фатальных осложнений в результате калийсберегающего действия эплеренона. Вместе с тем результаты клинических исследований демонстрируют хорошую переносимость препарата, низкую частоту гиперкалиемии, и, что немаловажно, за весь период изучения эплеренона не зарегистрировано ни одного летального исхода

вследствие нарушений водно-электролитного баланса. Частота развития гиперкалиемии ($> 5,5$ ммоль/л) в исследовании EPNESUS составила 3%. В исследовании REMINDER терапию эплереноном хорошо переносили 96,5% пациентов, которым дозу препарата повысили с 25 до 50 мг на второй день лечения (B. Pitt et al., 2014).

Чтобы избежать неблагоприятных последствий калийсберегающего эффекта эплеренона, необходимо соблюдать простые правила дозирования и контроля уровня калия.

Назначение антагонистов альдостерона противопоказано пациентам с концентрацией K^+ в плазме крови $> 5,0$ ммоль/л и креатинина более 200 мкмоль/л. Начальная доза эплеренона – 25 мг/сут. Если в течение месяца уровень K^+ плазмы крови остается ниже 5,0 ммоль/л и существенно не ухудшается азотовыделительная функция почек, дозу препарата повышают до максимальной поддерживающей – 50 мг/сут (А.Э. Багрий и соавт., 2010). Именно такая доза в исследовании EPNESUS обеспечивала наиболее значительное улучшение прогноза. В то же время при невозможности повышения дозы до 50 мг/сут (с учетом исходно высокого уровня калия или по другим причинам) эплеренон в дозе 25 мг/сут также оказывает положительное влияние на выживаемость постинфарктных больных.

У пациентов с нормальной функцией почек риск развития гиперкалиемии относительно низкий, поэтому уровень калия в плазме крови достаточно проконтролировать исходно (перед назначением эплеренона) и через месяц. Однако если больной уже принимает или начинает принимать препараты, которые изменяют почечную экскрецию K^+ (например, нестероидные противовоспалительные препараты), или если имела место массивная потеря жидкости (диарея, рвота), уровень калия необходимо проверить сразу же и мониторировать до стабилизации водно-электролитного баланса (B. Pitt et al., 2014).

При уровнях K^+ 5,0-5,5 ммоль/л необходимо снизить дозу в 2 раза, а при уровне $> 5,5$ ммоль/л – отменить препарат (А.Э. Багрий и соавт., 2010). После снижения уровня калия до $< 5,0$ ммоль/л прием эплеренона можно возобновить с дозы 25 мг через день (B. Pitt et al., 2014). У пациентов с хроническими заболеваниями почек и/или сахарным диабетом, особенно при сниженной скорости клубочковой фильтрации (< 45 мл/мин/1,73 м²), уровень сувороточного калия следует мониторировать чаще, например, перед назначением эплеренона, на третий день, после 1, 2, 4 недель приема, а в дальнейшем – 1 раз в месяц (B. Pitt et al., 2014).

Несмотря на период полувыведения из плазмы 4-6 ч, для стабильного блокирования рецепторов альдостерона достаточно принимать эплеренон 1 раз в сутки. Препарат можно применять независимо от приемов пищи (А.Э. Багрий и соавт., 2010).

Эплетор – доступный по цене эплеренон, позволяющий защитить большее количество пациентов

Как уже отмечалось, стоимость препаратов может становиться критическим фактором, обуславливающим неназначение показанной терапии или ее досрочное прекращение. Поэтому появление на фармацевтическом рынке Украины доступных и качественных генериков всегда представляет интерес с точки зрения возможности более широкого охвата пациентов прогноз-улучшающей терапией. Для наших пациентов с острой и хронической СН, которая развивается после ИМ, терапия эплереноном стала более доступной благодаря наличию препарата Эплетор (ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ»).

Эплетор показан как дополнение к стандартной терапии (в том числе с применением β -адреноблокаторов) для уменьшения риска кардиоваскулярной заболеваемости и летальности у стабильных пациентов с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$) и клиническими проявлениями сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда. Кроме того, Эплетор применяется в качестве дополнения к стандартной оптимальной терапии для уменьшения риска кардиоваскулярной заболеваемости и летальности у взрослых пациентов с хронической сердечной недостаточностью (II ФК по NYHA) и систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка $\leq 30\%$).

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

