

Возможности оптимизации терапии ХСН: роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов

По материалам научно-практической конференции «Коморбидная патология органов пищеварения в практике семейного врача» (9-10 ноября, г. Днепр)

В этом году увидела свет обновленная версия рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению сердечной недостаточности (СН), в которых обобщены доказательства и экспертные мнения относительно возможностей облегчения симптомов и улучшения прогноза пациентов с данным синдромом.

Доцент кафедры внутренней медицины № 3 Днепропетровской медицинской академии, кандидат медицинских наук Лариса Ивановна Васильева ознакомила слушателей с изменениями в алгоритме лечения систолической хронической СН (ХСН), отдельно остановившись на роли антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР).



Проблема ХСН в стареющей популяции мира — настоящий вызов медицинской науке и здравоохранению в связи с ростом распространенности данного синдрома, его влиянием на качество и продолжительность жизни, а также связанными с ним огромными экономическими затратами. Несмотря на десятилетия научного поиска и совершенствования практики, далеко не на все вопросы получены ответы,

удовлетворяющие врачей и пациентов. Если в отношении методов терапии пациентов с левожелудочковой СН и сниженной фракцией выброса (ФВ <40%) существует определенный консенсус, то подходы к лечению СН с сохраненной ФВ (≥50%), а также впервые выделенной экспертами ЕОК категории «средней» ФВ (40-49%) остаются неопределенными по причине отсутствия исследований с включением подобных популяций больных. Рекомендации содержат раздел «Пробелы в доказательной базе», в который эксперты включили недостаточно изученные аспекты ведения больных ХСН очень пожилого и молодого возраста, отсутствие специфических рекомендаций по лечению СН на фоне сахарного диабета, СН, индуцированной кардиотоксичными препаратами химиотерапии, СН-ассоциированной кахексии и депрессии, а также другие клинические ситуации, в которых нам пока что приходится принимать решения только на основании врачебной интуиции и опыта.

Тем не менее в лечении наиболее распространенной — систолической СН со сниженной ФВ за последние десятилетия достигнуты значительные успехи, что способствовало реальному увеличению продолжительности жизни больных и улучшению ее качества. Алгоритм лечения ХСН со сниженной ФВ по сравнению с рекомендациями 2012 года практически не изменился (рис. 1), за исключением внедрения принципиально нового комбинированного средства, объединяющего два синергичных механизма действия на ренин-ангиотензиновую систему — ингибирование неприлизиновых рецепторов и рецепторов к ангиотензину II. В данном классе препаратов пока только один представитель — сакубитрил/валсартан, который включен в рекомендации 2016 года по лечению СН по итогам исследования PARADIGM-HF (2015) с уровнем доказательности А. Рекомендуется назначать сакубитрил/валсартан взамен ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) пациентам, которые хорошо переносят оптимальную терапию ХСН, однако продолжают испытывать симптомы при ФВ ≤35%.

ИАПФ, β-адреноблокаторы (БАБ) и АМР сохраняют позиции основных компонентов терапии ХСН со сниженной ФВ (рис. 1) с убедительно доказанными прогноз-улучшающими эффектами.

Давно знакомый представитель класса АМР спиронолактон ассоциируется с диуретической терапией, но прогноз-модифицирующее действие спиронолактона обусловлено не диуретическим и калийсберегающим эффектами, а блокадой неблагоприятных биологических эффектов альдостерона, и это действие препарат реализует в низких, недиуретических дозах 25-50 мг в сутки.

Эплеренон изначально разрабатывался как селективный антагонист рецепторов альдостерона.

Согласно рекомендациям ЕОК 2016 года АМР показаны в сочетании с БАБ и ИАПФ (или БАБ при непереносимости ИАПФ) пациентам с клиническими проявлениями ХСН II-IV функциональных классов (ФК) по NYHA и ФВ ЛЖ ≤35% для облегчения симптомов, предотвращения эпизодов ухудшения СН, приводящих к повторным госпитализациям, и повышения выживаемости.

Основным фактором, ограничивающим клиническое применение АМР, считается риск развития гиперкалиемии. Однако этот риск сводится к минимуму при тщательном мониторинге функции почек и электролитов крови. Исходно повышенный уровень калия до 5,5 ммоль/л не является противопоказанием к назначению АМР.

Эксперты ЕОК не отдают предпочтение какому-либо из двух представителей класса — спиронолактону или эплеренону. Оба препарата подтвердили способность снижать смертность пациентов с ХСН в контролируемых клинических исследованиях. В 1999 году были опубликованы результаты исследования RALES, в котором спиронолактон достоверно снижал смертность от всех причин на 30% за средний период наблюдения 2 года у пациентов с тяжелой систолической ХСН. Исследование было прекращено досрочно в связи с отчетливым расхождением кривых выживаемости пациентов (рис. 2). В 2010 году исследование EMPHASIS-HF подтвердило прогноз-улучшающий эффект нового АМР: комбинированная первичная конечная точка, включавшая смерть от сердечно-сосудистой причины или госпитализацию по поводу СН, фиксировалась на 37% реже в группе терапии эплереноном. Общая смертность

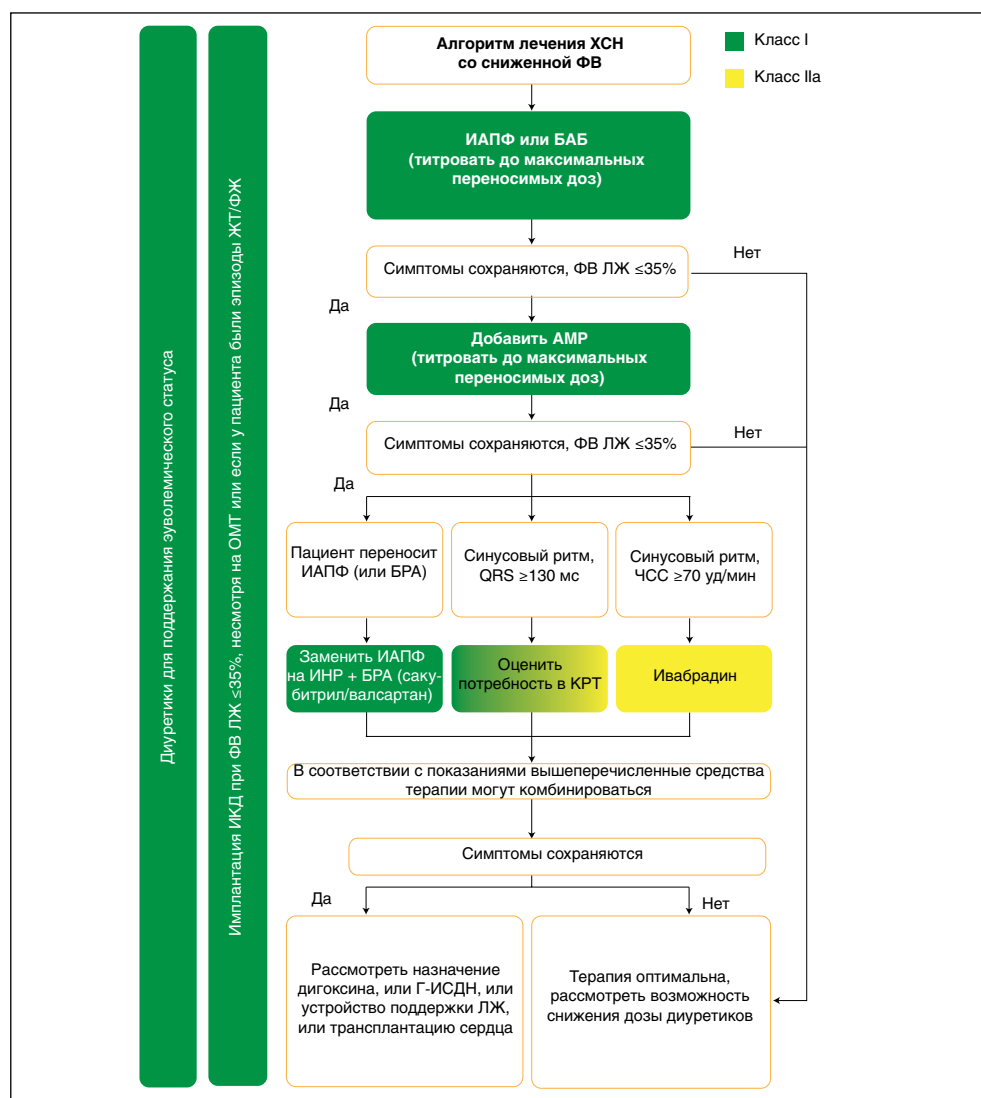


Рис. 1. Алгоритм лечения пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ согласно рекомендациям ЕОК 2016 года

Примечания: БАБ — блокатор рецепторов ангиотензина II; Г-ИСДН — гидралазин + изосорбида динитрат; ИНР — ингибитор неприлизиновых рецепторов; ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия; КРТ — кардиоресинхронизирующая терапия; ЖТ — желудочковая тахикардия; ФЖ — фибрилляция желудочков.

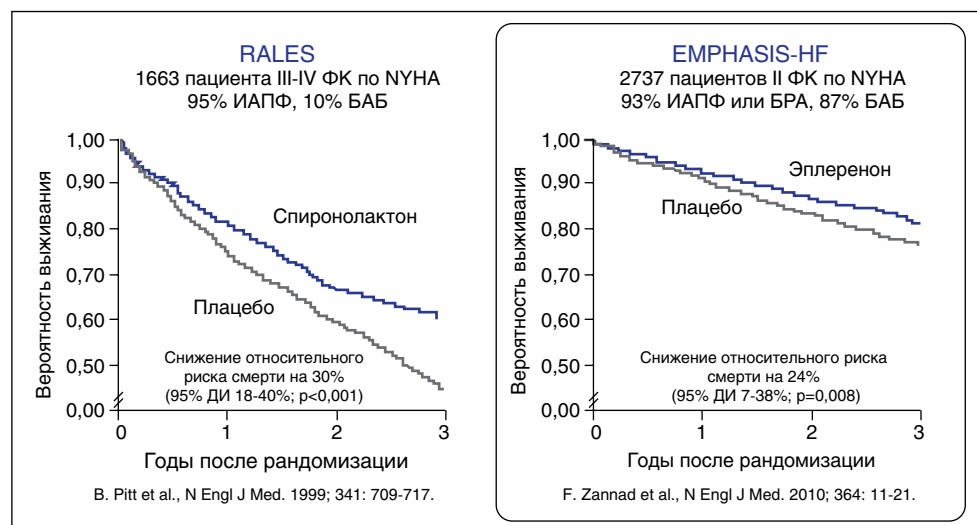


Рис. 2. Результаты исследований спиронолактона и эплеренона у пациентов с систолической ХСН по конечной точке «смерть от любой причины»

Таблиця. Цeny на препарати АМР, которые представлены на украинском рынке				
Название препарата	Производитель	Форма выпуска, дозировка	Количество в упаковке	Цена за одну упаковку, грн
Спиронолактон Сандоз	Сандоз (Германия)	Таблетки 50 мг Таблетки 100 мг	30	80 120
Спиронолактон-Дарница	ЧАО «Дарница» (Украина)	Таблетки 25 мг	30	61
Верошпирон	Гедеон Рихтер (Венгрия)	Таблетки 25 мг Капсулы 50 мг Капсулы 100 мг	30	80 200 250
Декриз	Профарма (Польша)	Таблетки 25 мг Таблетки 50 мг	30	450 600
Рениаль	Артериум (Украина)	Таблетки 25 мг Таблетки 50 мг	30	280 370
Эплетор	Борщаговский ХФЗ (Украина)	Таблетки 25 мг Таблетки 50 мг	30	255 355
Инспра	Пфайзер (США)	Таблетки 25 мг Таблетки 50 мг	30	1770 1900

в группе активной терапии снизилась на 24%.

На первый взгляд, равнозначные результаты были получены в популяциях больных ХСН с некоторыми различиями (рис. 2). Спиронолактон применялся у более тяжелых пациентов, относящихся к III-IV ФК по NYHA, тогда как в исследование эплеренона включали пациентов с «мягкой» СН II ФК. В популяции RALES почти все участники принимали ИАПФ и только каждый десятый – БАБ, поскольку тогда еще не было получено доказательств благоприятных эффектов данного класса препаратов при ХСН. Они появились двумя годами позже, когда отчетливое снижение смертности больных ХСН показало исследование COPENICUS с карведилолом. Исследование эплеренона EMPHASIS-HF проводилось спустя 6 лет после опубликования результатов RALES, и пациенты уже получали согласно современным критериям оптимальную медикаментозную терапию ХСН: 93% – ИАПФ или БРА, 87% – БАБ.

Таким образом, у более тяжелого контингента больных ХСН без применения БАБ терапия спиронолактоном способствовала снижению риска смерти на 30%. К этому стоит добавить еще один статистически достоверный результат исследования RALES – снижение на 30% частоты госпитализаций по кардиоваскулярным причинам. Это имеет очень важное практическое значение, поскольку повторные госпитализации при ХСН ассоциируются с необратимой потерей части насосной функции ЛЖ и неблагоприятным прогнозом, несмотря на то что пациенты выписываются, как правило, с улучшением состояния (преимущественно за счет оптимизации диуретической терапии).

Рекомендация ЕОК класса I с уровнем доказательности A служат прямым руководством к действию – применять эту возможность оптимизации терапии ХСН на практике. Стартовая доза АМР – 25 мг 1 раз в сутки, целевая – 50 мг 1 раз в сутки или 25 мг 2 раза в сутки. Дозы для получения диуретического эффекта спиронолактона выше, чем болезнью-модифицирующие, и могут достигать 200 мг в сутки.

В реалиях функционирования отечественной системы здравоохранения

важное значение имеет стоимость лечения. Пробел между реальным применением АМР и количеством пациентов, которые могли бы получить пользу от их назначения, могут заполнить качественные генерики спиронолактона. Оптимальным соотношением цены и качества отличается препарат европейского лидера генерического рынка Спиронолактон Сандоз. Таблетки Спиронолактон Сандоз по 50 и 100 мг можно делить, получая дозировки с интервалом в 25 мг. Сравнение стоимости одинаковых дозировок препаратов АМР, которые представлены на отечественном рынке, показывает, что компания Сандоз предлагает наименьшую стоимость дозировки 50 мг (табл.).

Выводы

- Современная прогноз-модифицирующая терапия систолической ХСН со сниженной ФВ ЛЖ должна включать ИАПФ (или БРА), БАБ и АМР.
- АМР дополнительно к БАБ и ИАПФ (или БРА) у симптомных пациентов II-IV ФК по NYHA и ФВ ЛЖ ≤35% предотвращают до 30% повторных госпитализаций и до 30% смертей.
- Спиронолактон Сандоз является самым доступным европейским препаратом класса АМР в Украине, что позволяет охватить необходимой терапией больше пациентов.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



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 м² 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 зі змінами від 19.07.2016.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 495 28 66, ua.pv@sandoz.com, www.sandoz.ua

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

SANDOZ A Novartis Division