

# 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 С03D 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 кардиоваскулярной 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 кардиоваскулярной 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 (экв/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 кетоконазол, 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 08.12.2017



# Терапевтична цінність еплеренону: місце в лікуванні пацієнтів після інфаркту міокарда

**Лікування хворих, що перенесли інфаркт міокарда (ІМ), надалі залишається однією з пріоритетних задач кардіології. Для постінфарктних пацієнтів характерний високий ризик розвитку повторних ІМ, раптової смерті, хронічної серцевої недостатності (ХСН). Найвищу частоту серцево-судинних ускладнень спостерігають протягом першого півріччя після перенесеного ІМ, особливо в перший місяць. Важливу роль у збільшенні ризику ускладнень після перенесеного ІМ відіграють патофізіологічні зміни, що об'єднують під терміном «постінфарктне ремоделювання». Ці зміни найбільшою мірою виражені у хворих із великими трансмуральними, особливо передніми ІМ.**

Постінфарктне ремоделювання – процес прогресуючої структурної й функціональної перебудови тканини міокарда та камери лівого шлуночка (ЛШ). Постінфарктне ремоделювання пов'язане з наявністю ділянки постінфарктного некрозу/рубця, що призводить до порушення геометрії міокарда, систолічної та діастолічної дисфункції ЛШ. Процеси ремоделювання зачіпають як ділянки самого інфаркту, так і зони, що з ним межують, – гібернованого міокарда, а також неушкоджені відділи міокарда. У ділянці некрозу розвиваються процеси замісного фіброзування. Має місце активація фібробластів унаслідок дії механічних (витончення й розтягування стінки) та гуморальних (ангіотензин II, альдостерон) факторів. У прикордонній зоні, в зонах гібернованого міокарда, меншою мірою в інтактному міокарді розвивається реактивний фіброз (периваскулярний та інтерстиціальний). Можливий розвиток різних порушень деградації колагену фібробластами (включаючи процеси внутрішньоклітинного й позаклітинного лізису). Так, при надмірному розщепленні колагену збільшується податливість міокарда, зростає ступінь ковзання міокардіоцитів відносно один одного, що підвищує ймовірність розвитку дилатації камери ЛШ. При зниженні деградації колагену можливе формування полів фіброзу в міокарді зі збільшенням його жорсткості й розвитком діастолічної дисфункції, зростає також ризик виникнення електричної нестабільності, порушень ритму та провідності й розвитку СН. Отже, ремоделювання ЛШ із розвитком його дисфункції є незалежним предиктором несприятливого прогнозу в постінфарктних хворих. ХСН – одна з найчастіших проблем, з якими доводиться стикатися лікарям під час ведення пацієнтів, що перенесли ІМ.

Лікування ХСН уже багато років має два основні напрями – контроль симптомів захворювання, а також поліпшення прогнозу пацієнтів і збільшення тривалості їхнього життя. Останніми роками в рамках нейрогуморальної концепції (згідно з якою розвиток і прогресування ХСН є результатом нейрогуморальної дисрегуляції, що виникає на тлі гемодинамічних змін) сформувався радикально новий підхід до вибору препаратів для лікування недостатності кровообігу. Наразі перевагу віддають засобам, які впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову (РААС) та симпатоадреналову системи. До засобів, що впливають на РААС, належать: інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), антагоністи рецепторів альдостерону. До засобів, що впливають на симпатоадреналову систему та застосовуються при СН, належать β-адреноблокатори.

Антагоністи рецепторів до альдостерону посідають важливе місце в лікуванні постінфарктних пацієнтів із СН, й останнім часом з'являється дедалі більше даних, які свідчать про їхню ефективність у цієї групи хворих.

Альдостерон – гормон, що секретується в клубочковій зоні надниркових залоз, – був уперше ізольований S.A. Simpson і співавтор понад 50 років тому. Пізніше було встановлено, що ця речовина стимулює реабсорбцію натрію та втрату калію в ниркових каналцях, унаслідок чого вона була класифікована як мінералокортикоїдний гормон. Вивільнення альдостерону стимулюється зниженням ниркової перфузії через вироблення ангіотензину II, гіперкаліємію та підвищенням активності адренкортикотропного гормону.

У пацієнтів із несформованою ХСН активація РААС і симпатоадреналової системи служить свого роду захисним механізмом, дія котрого спрямована на компенсацію гемодинамічних порушень (зниження серцевого викиду, зменшення об'єму циркулюючої крові). Однак при хронічному перебігу захворювання відбувається гіперактивація цих патофізіологічних процесів, у результаті чого вони набувають патологічного характеру. Концентрація альдостерону в плазмі у пацієнтів із ХСН значно підвищена, головним чином, у зв'язку з гіперактивацією РААС. Встановлено, що альдостерон відіграє головну роль у розвитку низки негативних клінічних проявів, таких як затримка натрію й рідини, ендотеліальна дисфункція, гіпертрофія ЛШ і фіброзні зміни міокарда. При цьому виявлено, що підвищення рівня альдостерону й ангіотензину II пов'язане з вищою смертністю (K. Swedberg, 1990).

ІАПФ та БРА вже багато років успішно застосовують для лікування ХСН, і довгий час вважалося, що їхня дія забезпечує достатнє пригнічення активності альдостерону. Проте було показано, що в частки пацієнтів, які тривалий

час приймають ІАПФ, відзначається підвищення рівня альдостерону. В одному з досліджень у пацієнтів, які отримували одночасно ІАПФ та БРА, спостерігався достовірно нижчий рівень альдостерону на 17-му тижні лікування, але на 43-му тижні прийому цих препаратів рівень альдостерону знов підвищувався (R.J. MacFadyen, 1999). Цей феномен дістав назву «ефект вислизання альдостерону».

Існує декілька механізмів цього ефекту. Виявилося, що ангіотензин II – активний стимулятор вивільнення альдостерону – реактивується в ході тривалої терапії ІАПФ. Цікаво, що «ефект вислизання альдостерону» розвивається в пацієнтів незалежно від дози ІАПФ. Існують дані, що певна кількість альдостерону синтезується клітинами ендотелію й гладко-м'язовими клітинами серця та кровоносних судин, при цьому ІАПФ та БРА впливають тільки на альдостерон, що виробляється в надниркових залозах (W.H. Tang, 2002).

Незалежно від механізму, що призводить до його розвитку, «ефект вислизання альдостерону» може послаблювати дію ІАПФ та БРА, внаслідок чого погіршується прогноз пацієнтів із ХСН. Це є додатковою причиною для призначення антагоністів рецепторів альдостерону цій категорії пацієнтів.

У 1959 році J.A. Cella та С.М. Kagawa синтезували спіронолактон – неселективний антагоніст рецепторів альдостерону – шляхом поєднання елементів прогестерону, котрому властива антимінералокортикоїдна дія, й дигитоксину, котрий чинить інотропний вплив на серцевий м'яз. У процесі вивчення ефектів спіронолактону було встановлено, що він здатний зменшувати внутрішньосерцеву екскрецію альдостерону та, як наслідок, знижувати виразність процесів фіброзування (T. Tsutamoto, A. Wada et al., 2000). Крім того, виявлено, що спіронолактон пригнічує синтез проколагену III після ІМ (M. Hayashi, T. Tsutamoto, 2003) та запобігає ремоделюванню міокарда ЛШ після ІМ, навіть у пацієнтів, які приймають ІАПФ. Однак застосування спіронолактону істотно обмежують його прогестинові й антиандрогенні побічні ефекти.

У пошуках вирішення проблеми безпечності терапії, спрямованої на блокаду альдостеронових рецепторів, M. de Gasparo і співавтор у 1987 році розробили нову молекулу – селективний антагоніст рецепторів альдостерону, котрий згодом дістав назву «еплеренон». У рандомізованих клінічних дослідженнях було продемонстровано, що новий препарат не поступається за ефективністю спіронолактону та демонструє всі його позитивні ефекти, при цьому антиандрогенні ефекти еплеренону виражені значно слабше (S.M. Garthwaite, 2004).

Ефекти антагоніста рецепторів альдостерону (найчастіше сьогодні використовують термін «антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів» – АМКР) еплеренону, його здатність запобігати ремоделюванню ЛШ і впливати на низку патофізіологічних механізмів, які відіграють важливу роль у прогнозі пацієнтів після перенесеного ІМ, оцінювали в дослідженні EPHESUS (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study). Дослідження було спрямовано на вивчення ефективності еплеренону в пацієнтів із ХСН, що розвинулася після ІМ (B. Pitt, 2003). Це багатозонне подвійне сліпе дослідження включало 6632 пацієнти, котрі порівнювали були рандомізовані в групи еплеренону та плацебо. Основними критеріями включення служили перенесений ІМ в анамнезі, фракція викиду ЛШ <40%, а також поява симптомів ХСН протягом 3-14 днів після гострого ІМ (ГІМ) або наявність цукрового діабету в анамнезі. Критеріями виключення були застосування калійзберігаючих діуретиків, концентрація креатиніну в плазмі крові >2,5 мг/дл (220 мкмоль/л) і гіперкаліємія (рівень калію >5 ммоль/л). Усі пацієнти отримували адекватну терапію, а також за наявності показань їм проводили коронарну реваскуляризацію.

За середній період спостереження (16 міс) у групі еплеренону смертність від усіх причин була нижчою на 15% (відносний ризик, ВР 0,85; 95% довірчий інтервал, ДІ 0,75-0,96; p=0,008), а серцево-судинна смертність – на 13% (ВР 0,83; 95% ДІ 0,72-0,94; p=0,005), аніж у групі плацебо. Крім того, в структурі серцево-судинної смертності особливо низькою була частота раптової серцевої смерті. Частота госпіталізацій із серцево-судинних причин була також нижчою в групі антагоністів рецепторів альдостерону.

Тяжка гіперкаліємія достовірно частіше спостерігалася в групі еплеренону, ніж в групі плацебо (5,5 проти 3,9%;

p=0,002), при цьому частота гінекомастії в обох групах не відрізнялася. Ризик гіперкаліємії був вищим у пацієнтів із кліренсом креатиніну <50 мл/хв.

Подальший аналіз дав змогу встановити, що вже на 30-й день після рандомізації в групі еплеренону смертність від усіх причин була нижчою на 31% (95% ДІ 0,54-0,89; p=0,004), а серцево-судинна смертність – на 32% (95% ДІ 0,53-0,88; p=0,003), аніж у групі порівняння (B. Pitt, 2005). Було зроблено висновок, що раннє призначення еплеренону є особливо важливим у пацієнтів із ХСН після ГІМ.

Пізніше дані дослідження EPHESUS були додатково проаналізовані з метою визначення користі від застосування АМКР у пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST, а також у пацієнтів, яким виконували черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) у гострому періоді ІМ (J. Iqbal, S. Carillo, 2014). Було виявлено, що еплеренон позитивно впливає на прогноз у пацієнтів із ХСН після ІМ незалежно від виконання ЧКВ і наявності чи відсутності елевації сегмента ST.

На сьогодні встановлено, що застосування АМКР може бути доцільним не тільки після перенесеного ІМ, а й у гострому його періоді. У дослідженні, присвяченому застосуванню еплеренону в пацієнтів із ГІМ із підйомом сегмента ST за відсутності недостатності кровообігу, призначення АМКР на додаток до стандартної терапії приводило до поліпшення прогнозу (G. Montalescot, 2014). У групі еплеренону порівняно з групою плацебо частота досягнення сукупної первинної кінцевої точки (серцево-судинна смертність, повторна госпіталізація, тривала первинна госпіталізація, а також стійкі шлуночкові порушення ритму) була достовірно нижче. На думку дослідників, цей ефект досягався переважно за рахунок більш низького рівня мозкового натрійуретичного пептиду (МНУП) / про-МНУП у групі еплеренону.

Наразі застосування АМКР є стандартним підходом до лікування ХСН: згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів представники цієї групи є препаратами першої лінії терапії та мають клас доказовості ІА (поряд з ІАПФ та β-блокаторами) в лікуванні ХСН. Еплеренон також включено в рекомендації Асоціації кардіологів України (2016), й останніми роками цей препарат дедалі ширше застосовують у вітчизняній практиці.

На жаль, наявність у АМКР серйозних побічних ефектів іноді обмежує призначення цих препаратів пацієнтам із ХСН, незважаючи на очевидний позитивний вплив на прогноз. Серед можливих несприятливих реакцій найчастіше спостерігають електролітні порушення та гінекомастію. До електролітних порушень, що виникають на тлі застосування АМКР, належать гіперкаліємія, гіпонатріємія та гіперхлоремічний метаболічний ацидоз. Однак адекватний контроль рівня електролітів дає змогу уникнути вищеописаних ускладнень. Це довели результати популяційного аналізу, виконаного у Великій Британії, в якому відзначалося значуще збільшення частоти призначення АМКР після публікації результатів дослідження RALES, при цьому серйозного підвищення частоти гіперкаліємії (рівень калію >6 ммоль/л) або госпіталізацій у зв'язку з гіперкаліємією виявлено не було (L. Wei, 2010). Автори вважають, що ускладнень вдалося уникнути завдяки ретельному моніторингу стану пацієнтів. Вони також зазначають, що 75% пацієнтів, у яких виявили гіперкаліємію, були старше 65 років. Отже, для профілактики розвитку несприятливих реакцій необхідний більш пильний контроль рівня електролітів при призначенні АМКР літнім хворим. Окрім того, слід контролювати функцію нирок у пацієнтів, яким планується призначення АМКР, оскільки ризик гіперкаліємії збільшується за умови зниження кліренсу креатиніну крові.

Що стосується антиандрогенних ефектів, то ризик їх розвитку істотно зменшується при використанні еплеренону: на тлі прийому цього препарату зівставний із таким при прийомі плацебо, що вигідно відрізняє його від спіронолактону, котрий чоловіки досить часто відмінюють через небажану гормональну реакцію.

У реальній клінічній практиці еплеренон є найдостойнішим представником АМКР з огляду на його кращу переносимість і меншу кількість побічних ефектів. У результаті пацієнти краще переносять лікування, комплаєнс підвищується, тож більша кількість хворих можуть отримувати терапію.

В Україні сьогодні доступний еплеренон вітчизняного виробництва (Еплетор, ПАТ НВЦ «Боршагіський ХФЗ»), який випускається в дозуваннях 30 та 50 мг. Це робить терапію АМКР іще доступнішою для українських пацієнтів. Отже, немає жодних перепон для того, щоб призначати сьогодні еплеренон пацієнтам, які перенесли ІМ та потребують ефективною альдостероновою блокадою. Такий підхід запобігатиме процесам ремоделювання міокарда, сприятиме підвищенню ефективності стандартної терапії та поліпшенню прогнозу хворих.

Підготувала Лідія Новожилова

