А.Э. Багрий, д.м.н., профессор, **А.И. Дядык,** д.м.н., профессор, **Е.В. Щукина,** к.м.н., **Л.В. Лукашенко, А.С. Воробьев, Н.Ю. Цыба,** Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Антагонисты альдостерона в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью и постинфарктных больных

Физиологическая роль альдостерона в организме

Альдостерон является минералокортикоидом, продуцируемым в клубочковой зоне коры надпочечников; в течение последних лет показана также возможность его образования в экстраадренальных тканях, в том числе в структурах стенки сосуда и, возможно, в миокарде. Секреция альдостерона контролируется рядом биологических систем, ведущее место среди которых занимает ренин-ангиотензиновая (при ее активации образование альдостерона возрастает); кроме того, в регуляции формирования альдостерона принимают участие системы натрийуретических гормонов, допамина, адренокортикотропного гормона, симпатическая система. Важную роль в контроле темпов секреции альдостерона играют уровни калиемии: даже при небольшом увеличении содержания калия в сыворотке существенно возрастает секреция альдостерона [2, 3].

Благодаря своим эффектам на структуры нефрона **альдостерон является важнейшим фактором поддержания водно-электролитного баланса в организме** (в первую очередь внутриклеточного объема жидкости и метаболизма калия). В главных клетках, расположенных в дистальных извитых канальцах и в начальном отделе собирательных трубок, альдостерон способствует увеличению реабсорбции ионов натрия. Это приводит к изменению электрохимического градиента между просветом канальца и клеточным цитозолем, что вызывает увеличение диффузии ионов калия и водорода в просвет канальца, возрастание их выведения из организма [4].

В течение последних полутора десятилетий были установлены и достаточно подробно изучены также **ростстимулирующие эффекты альдостерона на фибробласты** (вызывающие их пролиферацию и увеличивающие темпы образования коллагена). Были представлены данные о том, что при длительном (более 3 недель) устойчивом увеличении уровней альдостерона в циркуляции происходит значительное ускорение пролиферации фибробластов с выраженной стимуляцией процессов периваскулярного фиброзирования (включая как крупные, так и средние и мелкие сосуды, в том числе интрамиокардиальные – в предсердиях и желудочках, и другие интраорганные) [7, 14].

За последние годы представлены данные о **наличии у альдостерона целого комплекса неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов** (о части из них пока известно только из экспериментальных работ на животных). Эти эффекты перечислены в таблице 1.

В настоящее время альдостерон рассматривается как один из важных нейрогуморальных факторов развития так называемого электрического ремоделирования миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и у постинфарктных пациентов; показано, что он способствует развитию у этих больных нарушений реполяризации и изменениям функции ионных каналов мембраны миокардиоцитов. У больных с инфарктом миокарда этот процесс развивается уже на ранних этапах (предшествуя изменениям структуры и функции камеры левого желудочка – ЛЖ) и является важным механизмом повышения риска возникновения жизнеопасных желудочковых нарушений ритма и внезапной сердечной смерти [6, 13, 17].

Роль альдостерона при ХСН. У больных с ХСН концентрации альдостерона в плазме значительно возрастают, они могут более чем в 20 раз превосходить его уровни у здоровых лиц [13]. Повышение концентрации альдостерона в плазме при ХСН является вариантом «вторичного гиперальдостеронизма». Его развитие связывают с двумя основными причинами, что представлено на рисунке.

Первая состоит в увеличении образования альдостерона вследствие избыточного стимулирующего влияния

А.Э. Багрий

более высоких концентраций ангиотензина II на рецепторы I типа к нему в клубочковой зоне надпочечников и в структурах сосудистой стенки. Вторая причина – уменьшение печеночного клиренса альдостерона из-за снижения перфузии печени и, возможно, других, пока недостаточно установленных механизмов [12, 13].

Продолжение на стр. 36.

Таблица 1. Неблагоприятные эффекты альдостерона на сердечно-сосудистую систему (адаптировано из J.N. Cohn, W. Colucci, 2006) [4]

- ↑ локального интраваскулярного воспаления;
- ↑ синтеза коллагена фибробластами миокарда;
- ↑ ишемии и некроза миокарда*;
- ↑ уровней ингибитора активатора плазминогена (PA1-1);
- ↓ барорефлекторной чувствительности;
- блокирование захвата норадреналина миокардом*, ухудшение параметров вариабельности сердечного ритма, ↑ риска катехоламин-индуцированных аритмий;
- ↑ апоптоза миокардиоцитов*;
- ↑ электрического ремоделирования миокарда (сердечная недостаточность, постинфарктные больные)

Примечание: ↑ – увеличение; ↓ – снижение.
* Продемонстрировано в экспериментальных моделях на животных.

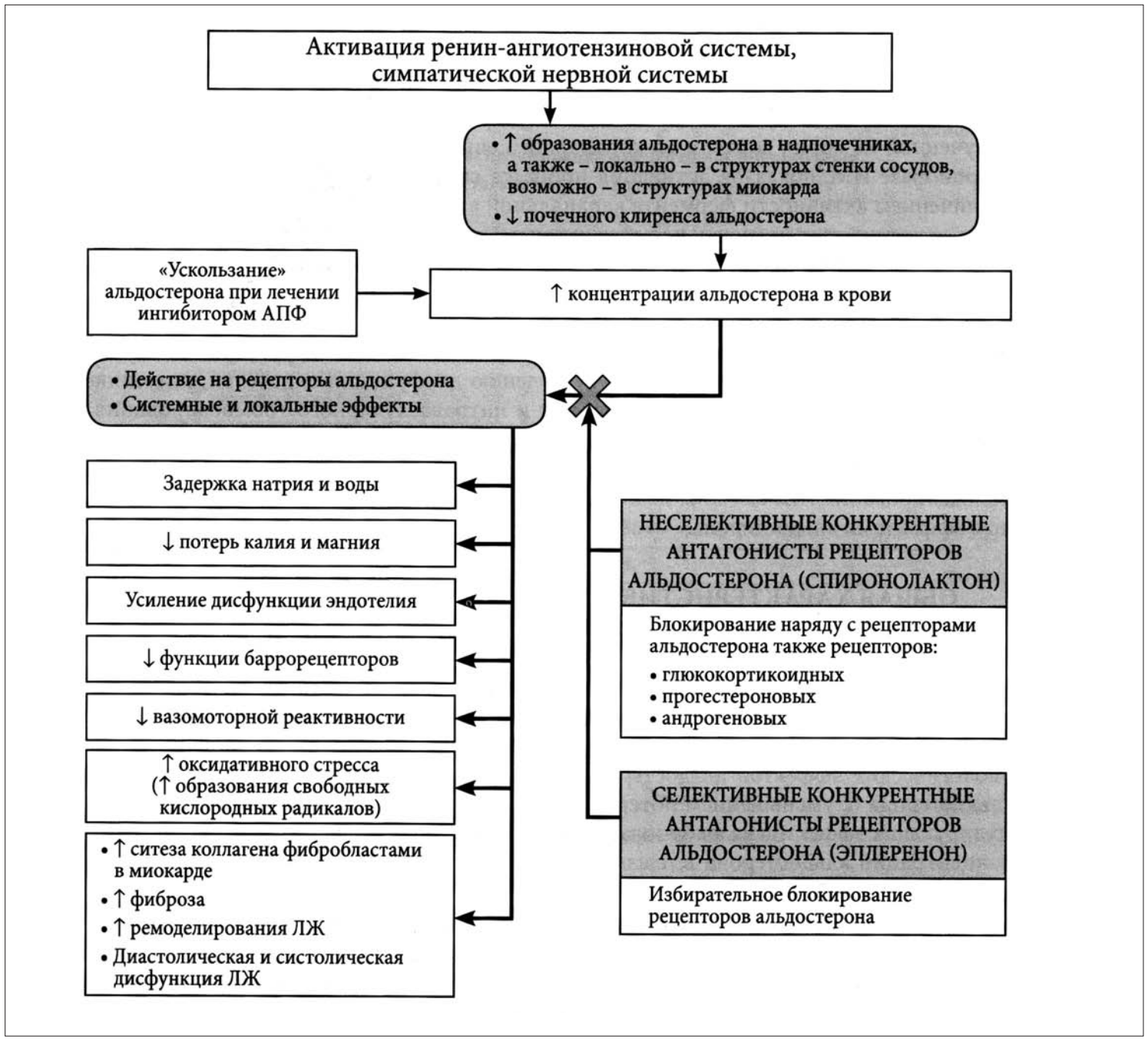

Рис. Роль альдостерона при ХСН и точки приложения различных антагонистов альдостерона

А.Э. Багрий, д.м.н., профессор, **А.И. Дядык,** д.м.н., профессор, **Е.В. Щукина,** к.м.н., **Л.В. Лукашенко, А.С. Воробьев, Н.Ю. Цыба,** Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Антагонисты альдостерона в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью и постинфарктных больных

Продолжение. Начало на стр. 35.

Альдостерону отводится важное место в развитии и прогрессировании ХСН. Повышенные концентрации альдостерона способствуют задержке натрия и воды с развитием отеков, увеличению потерь калия и магния, повышению симпатической и снижению парасимпатической активности, нарушению барорецепторной функции, усугублению дисфункции эндотелия, увеличению вазомоторной реактивности и оксидативного стресса. Кроме того, «вторичный гиперальдостеронизм» при ХСН является важным фактором, способствующим периваскулярному и интрамиокардиальному фиброзированию, снижению податливости стенки артерий, увеличению темпов ремоделирования камер сердца, повышению жесткости их стенок и, как следствие, развитию и прогрессированию диастолической и систолической дисфункции ЛЖ [12].

Роль альдостерона при постинфарктном ремоделировании ЛЖ. У больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), представлены доказательства как прямого, так и косвенного стимулирующего влияния альдостерона на процессы локального интраваскулярного воспаления в структурах миокарда, интрамиокардиального фиброзирования. Показано, что альдостерон может синтезироваться непосредственно в миокарде. В исследованиях с непосредственным измерением концентраций альдостерона в плазме крови, полученной из корня аорты и из коронарного синуса при катетеризации больных в острой фазе ИМ, показана активация процесса синтеза альдостерона в миокарде, с увеличением активности фермента кардиальной альдостероновой синтетазы (синтазы) и со значительным (почти четырехкратным) возрастанием уровней альдостерона. В настоящее время альдостерон рассматривается в качестве одного из ведущих нейрогуморальных факторов, способствующих увеличению темпов постинфарктного ремоделирования ЛЖ, развитию его дилатации и деформации (сферизации), снижению его глобальной и региональной систолической и диастолической функций, стимулированию апоптоза миокардиоцитов, усугублению дисфункции эндотелия, усилению локального интраваскулярного воспаления и интраваскулярного тромбозирования, повышению риска возникновения аритмий. По мнению ряда экспертов, многие из патофизиологических процессов в ходе постинфарктного ремоделирования ЛЖ связаны с эффектами не ангиотензина II, как считалось ранее, а альдостерона [12, 14, 15].

Механизм действия антагонистов рецепторов альдостерона состоит (рис.) в конкурентном связывании с внутриклеточными и мембранными рецепторами альдостерона. Такие рецепторы инактивируются, что приводит к блокированию биологических эффектов альдостерона. Клиническая эффективность антагонистов альдостерона (с уменьшением потерь ионов калия и водорода, снижением ростстимулирующих эффектов на фибробласты) более выражена при наличии высоких концентраций альдостерона в плазме (при ХСН, ИМ, применении петлевых или тиазидовых диуретиков) [1].

Различают **неселективный (спиронолактон) и селективный (эплеренон – Инспра®)** антагонисты рецепторов альдостерона. Некоторые фармакологические свойства антагонистов альдостерона представлены в таблице 2.

Спиронолактон наряду с влиянием собственно на рецепторы альдостерона связывается также с андрогеновыми, прогестероновыми и в меньшей степени глюкокортикоидными рецепторами, что может быть причиной развития ряда побочных эффектов; эплеренон достаточно избирательно связывается с рецепторами альдостерона, вследствие чего рассматривается как более безопасный.

Таблица 2. Некоторые фармакологические свойства антагонистов альдостерона

Препарат	Селективность	Активные метаболиты	Связывание с белками, %	Период полувыведения, ч	Суточная доза, мг	Профиль блокирования рецепторов альдостерона
Спиронолактон	–	2	90	9,5-15,5	12,5-200 (400 – ?)	Сильное, но со значительными индуляциями
Эплеренон (Инспра)	++	–	50	4-6	25-50	Более мягкое, но устойчивое

Таблица 3. Благоприятные эффекты блокирования рецепторов альдостерона на сердечно-сосудистую систему – кардио- и вазопротекция

Продемонстрированы в экспериментальных работах:

↑ NO-зависимой вазодилатации
↓ образования супероксида
↓ синтеза коллагена фибробластами
↓ апоптоза миокардиоцитов
↓ активации тромбоцитов
↓ депонирования коллагена в неинфарцированных областях миокарда,
↓ интерстициального фиброзирования миокарда
↓ напряжения стенок левого желудочка
↓ уровней норадреналина в плазме
↓ электрического ремоделирования миокарда после ИМ

Продемонстрировано в клинических исследованиях:

↑ биодоступности оксида азота (NO)
↓ уровней проколлагена III типа (маркера сосудистого фиброзирования)
↓ реактивного интерстициального фиброза миокарда; отсутствие неблагоприятного влияния на растяжение (expansion) участка некроза при ИМ, репаративный (заместительный) фиброз, эффективность формирования рубца
↓ массы миокарда, объемов ЛЖ (при артериальной гипертензии, у постинфарктных больных)
↑ захвата норадреналина миокардом, улучшение параметров вариабельности сердечного ритма, особенно в утренние часы, ↓ риска аритмий
↑ барорефлекторной чувствительности
↑ систолической функции ЛЖ у постинфарктных больных; ↑ диастолической функции ЛЖ
↓ общей смертности, частоты госпитализаций и риска внезапной сердечной смерти – для больных с тяжелой ХСН III-IV функциональных классов (спиронолактон – RALES)
↓ риска общей, сердечно-сосудистой смерти, внезапной сердечной смерти, повторных госпитализаций – для постинфарктных больных с систолической дисфункцией левого желудочка и клиническими проявлениями ХСН (Инспра – EPHESUS)

Благоприятные эффекты блокирования рецепторов альдостерона на сердечно-сосудистую систему. Наличие у альдостерона целого комплекса негативных сердечно-сосудистых эффектов (в особенности его стимулирующего влияния на фиброзирование миокарда и ремоделирование ЛЖ) обосновывало применение антагонистов рецепторов альдостерона для противодействия этим эффектам [4]. В таблице 3 представлены некоторые из благоприятных влияний блокирования рецепторов альдостерона.

Антагонисты альдостерона при ХСН до исследования RALES (1999). Неселективный антагонист альдостерона спиронолактон в течение 80-х годов XX века в диуретических дозировках (75-150 мг/сут и более) достаточно часто использовался в лечении пациентов с ХСН и признаками задержки жидкости в организме. Из-за относительно невысокой диуретической эффективности он назначался у таких больных обычно в комбинациях с петлевыми или реже с тиазидовыми диуретиками. Не считалось целесообразным применение спиронолактона в лечении пациентов с ХСН без признаков задержки жидкости.

С конца 80-х годов после повсеместного утверждения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в качестве стандартного подхода к лечению ХСН область применения спиронолактона при ХСН заметно сузилась. Это было связано, во-первых, с тем, что использование указанных выше дозировок спиронолактона в сочетании с ИАПФ сопровождалось высокой частотой развития тяжелой гиперкалиемии, вследствие чего такая комбинация характеризовалась как относительно противопоказанная. Во-вторых, в этот период полагали, что при применении ИАПФ реально можно достичь достаточно выраженного и стабильного подавления формирования альдостерона. В руководствах и обзорах этого периода место антагонистов альдостерона при ХСН рассматривалось как «достаточно скромное» [8, 19].

Однако к середине 90-х годов наметилась тенденция к расширению перспектив применения антагонистов альдостерона у больных с ХСН. Были представлены убедительные доказательства того, что при применении ИАПФ лишь на начальном этапе достигается транзиторное подавление образования альдостерона (что было обозначено термином «ускользание» альдостерона). В серии экспериментальных работ демонстрировались стимулирующие эффекты альдостерона на процессы миокардиального и периваскулярного фиброзирования; в нескольких небольших клинических сообщениях были показаны благоприятные эффекты на нейрогуморальные параметры при тяжелой ХСН малых (12,5-25 мг/сут) недиуретических доз спиронолактона [9].

Исследование RALES. В 1999 г. были опубликованы данные двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study), ставшего, несомненно, поворотным этапом для формирования современных взглядов на место антагонистов альдостерона в лечении ХСН. В это исследование вошли 1663 пациента с тяжелой ХСН (70% из них – с III функциональным классом (ФК) и 30% – с IV ФК) при сниженной систолической функции ЛЖ (фракция выброса ЛЖ <35%) с сохранной или незначительно сниженной функцией почек (креатинин сыворотки <0,221 ммоль/л), которые уже находились на лечении ИАПФ (100%), петлевыми диуретиками (94%), дигоксином (74%), β-адреноблокаторами (11%). В добавление к этой стандартной терапии пациенты были рандомизированы на прием малой дозы спиронолактона (25 мг/сут) или плацебо.

Результаты RALES показали отчетливое улучшение прогноза в группе спиронолактона в сравнении с группой плацебо, вследствие чего исследование было прекращено досрочно, через 24 месяца после начала. Смертность в группе спиронолактона в течение этого периода оказалась на 30% ниже, чем в группе плацебо (p<0,001) за счет уменьшения частоты как смерти от прогрессирования ХСН, так и внезапной кардиальной

смерти. Кроме того, при использовании спиронолактона имело место снижение частоты госпитализаций вследствие ухудшения ХСН (на 35%), уменьшение выраженности клинических проявлений ХСН. Спиронолактон в этой малой дозировке редко (всего в 2% случаев) вызывал значимую гиперкалиемию. Гинекомастия или болезненность в молочных железах была отмечена у 10% мужчин из группы спиронолактона (у 1% – из группы плацебо).

Исследование EPHESUS. Планированию исследования EPHESUS предшествовало накопление данных о высокой частоте систолической дисфункции ЛЖ и клинических проявлений ХСН у больных с ИМ и у постинфарктных больных, а также широкое обсуждение негативной роли альдостерона во влиянии на процессы ремоделирования ЛЖ (в том числе постинфарктного и при ХСН в целом).

Исследование EPHESUS, результаты которого были опубликованы в 2003 г., явилось важным шагом в формировании наших взглядов на применение антагонистов альдостерона у кардиологических больных. Результаты EPHESUS представлены в таблице 4.

В этом значительном по объему (6632 больных с острым ИМ) и хорошо спланированном исследовании назначение селективного антагониста рецепторов альдостерона – эплеренона (Инспра®) – в небольшой дозе (25-50 мг/сут) в дополнение к уже используемой «оптимальной» терапии позволяло отчетливо улучшить сердечно-сосудистый прогноз. В исследование вошли больные в сроки от 3 до 14 дней от начала ИМ при условии наличия (даже транзиторных) систолической дисфункции ЛЖ, то есть фракции выброса ЛЖ <40% и клинических проявлений ХСН (или сахарного диабета). Положительное влияние Инспры® на прогноз не зависело от наличия у больного артериальной гипертензии и сахарного диабета, а также от проведения тромболитической терапии.

Сроки благоприятного эффекта Инспры® на сердечно-сосудистый прогноз в исследовании EPHESUS. По данным субанализа EPHESUS, проведенного в 2005 г. (табл. 4), этот эффект оказывался статистически значимым уже через 30 дней лечения. За относительно короткий период отмечено достоверное снижение общей и сердечно-сосудистой смертности на фоне приема Инспры® в сравнении с приемом плацебо.

Выраженность благоприятного влияния Инспры® на сердечно-сосудистый прогноз в исследовании EPHESUS. Для лиц, уже получавших комбинацию ИАПФ, β-адреноблокатора, аспирина и статина, добавление Инспры® к лечению на протяжении только 30 дней позволяло снизить частоту внезапной смерти на 59% (!). Для больных с исходной фракцией выброса ЛЖ <30% (имевших наиболее высокий риск) положительное влияние препарата на прогноз было особенно сильно выражено: общая смертность уже за первые 30 дней лечения снижалась на 43%, p=0,002; сердечно-сосудистая смертность – на 44%, p=0,002; частота внезапной сердечной смерти – на 58%, p=0,008.

Переносимость Инспры® в исследовании EPHESUS была хорошей. В связи с высокой селективностью в отношении минералокортикоидных рецепторов и отсутствием стимуляции андрогенных, прогестероновых и глюкокортикоидных рецепторов Инспра® не приводила к появлению таких (присущих неселективному антагонисту альдостерона – спиронолактону) побочных эффектов, как гинекомастия, мастодиния, патологические вагинальные кровотечения. В группе больных, получавших Инспру®, ниже в сравнении с группой плацебо была частота гипокалиемии и выше – гиперкалиемии (транзиторной и нефатальной).

Суммарно исследования RALES и EPHESUS охватывают более 8 тыс. пациентов и представляют большой массив данных доказательной медицины, убедительно свидетельствующий о том, **что применение небольших дозировок антагонистов альдостерона представляет достаточно безопасный (при строгом соблюдении критериев отбора больных) лечебный**

Продолжение на стр. 38.

Таблица 4. Результаты исследования EPHESUS (адаптировано из B. Pitt et al., 2003-2006 гг.) [10-12]

Название, год	EPHESUS (Eplerenone Post-acute myocardial infarction Heart failure Efficacy and Survival Study), 2003, субанализы 2005, 2006
Протокол, длительность	Двойное слепое рандомизированное контролируемое В среднем 16 месяцев
Цель	Оценить влияние эплеренона (Инспра®) на прогноз у больных с острым ИМ при наличии (возможно – транзиторных) систолической дисфункции ЛЖ (ФВ≤40%) и клинических признаков ХСН, а также сахарного диабета
Пациенты	6632 больных (возраст 64 года, 72% мужчин, средняя ФВ ЛЖ – 33%), из них перенесенный ИМ у 27%; сахарный диабет 2 типа – у 32% Планово – ИАПФ – 87%, β-адреноблокатор – 75%, статин – 47%, аспирин – 89%, реваскуляризация – 45%
Рандомизация	Плановое лечение + с 3-14-го дня ИМ: Инспра® 25-50 мг/сут или плацебо
Влияние на прогноз	В группе Инспры® в сравнении с группой плацебо: Частота «первичной конечной точки» (общая смертность) ↓ на 15%, p=0,008; Частота второй «первичной конечной точки» (сердечно-сосудистая смертность + госпитализации по поводу сердечно-сосудистых осложнений) ↓ на 13%, p=0,03 Частота внезапной сердечной смерти ↓ на 21%, p=0,03 (при исходной ФВ ЛЖ <30% – ↓ на 33%, p=0,009)
	Субанализ EPHESUS, 2005: выраженные благоприятные эффекты Инспры на прогноз в течение первых 30 дней лечения в сравнении с плацебо:

Параметры	В целом	Больные после тромболизиса	Получавшие ИАПФ + β-АБ + статин + аспирин	Больные с ФВ ЛЖ <30%
Общая смертность	↓ на 31%, p=0,004	↓ на 28%, p=0,04	↓ на 28%, p=0,04	↓ на 43%, p=0,002
Сердечно-сосудистая смертность	↓ на 32%, p=0,003	↓ на 32%, p=0,01	↓ на 34%, p=0,04	↓ на 44%, p=0,002
Внезапная сердечная смерть	↓ на 37%, p=0,051	↓ на 36%, p=0,01	↓ на 59%, p=0,01	↓ на 58%, p=0,008

	Субанализ EPHESUS, 2006: Инспра ↓ ремоделирование ЛЖ, ↓ локальное интраваскулярное тромбозирование, ↓ интраваскулярное воспаление
	D. Van Veldhuisen, 2006: очень раннее (с 1-го дня ИМ) начало приема Инспры – более значительное ↓ дилатации ЛЖ
	Дискуссия на Всемирном конгрессе кардиологов (2006): начало приема Инспры желательно с 1-го дня ИМ; применение – продолжительное (неопределенно долгое)
Переносимость	В группе Инспры в сравнении с группой плацебо: ↑ частоты значимой (транзиторной и нефатальной) гиперкалиемии (5,5% по сравнению с 3,9%), но ↓ частоты значимой гипокалиемии (8,4% по сравнению с 13,1%). Нет отличий в частоте гинекомастии (М), мастодинии (М, Ж), патологических вагинальных кровотечений (Ж)
Вывод	Назначение Инспры (при отсутствии противопоказаний и соблюдении мер лабораторного контроля) показано больным с острым ИМ при наличии даже транзиторного снижения ФВ ЛЖ и даже транзиторного появления клинических признаков ХСН в добавление к стандартной терапии уже в ранние сроки ИМ. С учетом выраженного положительного влияния на прогноз уже при небольшой длительности приема, Инспру следует назначать многим больным с достаточно распространенными ИМ на период по крайней мере 30 дней; однако максимальный благоприятный эффект оказывает длительное его применение

Примечание: ФВ – фракция выброса, М – мужчины, Ж – женщины, β-АБ – β-адреноблокаторы

Таблица 5. Место антагонистов альдостерона в лечении ХСН (позиции международных рекомендаций 2005-2009 гг.)

Украина, 2009:
- Спиронолактон показан для длительного приема больным с выраженной ХСН (III-IV ФК), которые уже получают лечение ИАПФ, β-АБ и диуретиками, с целью улучшения прогноза и снижения риска госпитализаций
- Эплеренон с этой же целью показан для длительного приема больным после ИМ с систолической дисфункцией ЛЖ, имеющим клинические проявления ХСН или сахарный диабет
- Назначение антагонистов альдостерона противопоказано пациентам с концентрацией K^+ в плазме крови более 5,0 ммоль/л и креатинина более 200 мкмоль/л. Начальная доза спиронолактона – 12,5 мг, эплеренона – 25 мг. Если в течение месяца уровень K^+ плазмы крови остается ниже 5,0 ммоль/л, и существенно не ухудшается азотовыделительная функция почек, дозу препаратов повышают до максимальной поддерживающей – 25 мг для спиронолактона, 50 мг – для эплеренона.

Рекомендованные сроки контроля уровня K^+ и креатинина плазмы крови на фоне приема антагонистов альдостерона: через 3 сут, через 1 нед и через 1 мес. От начала терапии, потом – ежемесячно на протяжении первых 3 мес лечения. При уровнях K^+ 5,0-5,5 ммоль/л необходимо снизить дозу антагонистов альдостерона в 2 раза, а при уровне K^+ более 5,5 ммоль/л – отменить препарат

Европа, 2008:
- В отсутствие противопоказаний или непереносимости назначение антагонистов альдостерона в низких дозах должно обсуждаться у всех больных при уровнях фракции выброса ЛЖ <35% с выраженными клиническими проявлениями ХСН (III или IV ФК). Лечение антагонистами альдостерона, снижает частоту декомпенсаций ХСН и улучшает выживаемость (класс I, уровень доказательности А)
- Перед назначением антагонистов альдостерона следует контролировать уровень калия (должен быть <5,0 ммоль/л) и креатинина сыворотки (должен быть <250 мкмоль/л). Начальные дозы спиронолактона – 12,5 мг/сут или иногда по 12,5 мг через день; эплеренона – 25 мг/сут. Спустя 4-6 дней рекомендуется повторный контроль содержания калия и креатинина сыворотки крови; если уровни калия в пределах 5,0-5,5 ммоль/л, дозы спиронолактона рекомендуется уменьшить в 2 раза, при уровне калия >5,5 ммоль/л препараты следует отменить. В случае если спустя 1 мес клинические симптомы ХСН не изменились и имеет место нормокалиемия, дозы антагонистов альдостерона можно увеличить: спиронолактона до 25 мг/сут, эплеренона – до 50 мг/сут, спустя неделю необходим контроль уровней калия и креатинина сыворотки

США, 2005:
- Добавление антагониста альдостерона целесообразно у части больных с умеренными или тяжелыми симптомами ХСН при сниженной систолической функции ЛЖ, если у них отсутствует значимое снижение функции почек (креатинин < 250 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации > 30%) и гиперкалиемия (калий сыворотки < 5,0 ммоль/л) (класс I*, уровень доказательности В)
- Одновременное применение трех классов препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему: антагониста альдостерона, ИАПФ и АРАII, изучено недостаточно, и поэтому не рекомендуется
- При применении антагонистов альдостерона обычно должен быть прекращен прием калиевых добавок и нестероидных противовоспалительных препаратов; с больным должна быть проведена беседа о необходимости избегать пищи с высоким содержанием калия
- После начала применения антагониста альдостерона контроль уровней калия и креатинина крови следует осуществлять через 3 дня, затем – через неделю, далее – 1 раз в месяц первые 3 месяца, в последующем – 1 раз в 3 месяца
- Увеличение дозы или добавление к лечению ИАПФ/АРАII должно сопровождаться дополнительным контролем уровней калия и креатинина крови
- Больного следует инструктировать о необходимости приостановления приема антагониста альдостерона при развитии эпизода диареи (поскольку такой эпизод повышает риск гиперкалиемии)

* Обращаем внимание читателя на то, что по сравнению с предыдущей (2001 г.) редакцией Рекомендаций экспертов США, класс доказательной базы для антагонистов альдостерона повышен со IIa до I.

А.Э. Багрий, д.м.н., профессор, **А.И. Дядык,** д.м.н., профессор, **Е.В. Щукина,** к.м.н., **Л.В. Лукашенко, А.С. Воробьев, Н.Ю. Цыба,** Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Антагонисты альдостерона в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью и постинфарктных больных

Продолжение. Начало на стр. 35.

подход, позволяющий улучшить прогноз у пациентов с ХСН при сниженной систолической функции ЛЖ.

Место антагонистов альдостерона в лечении больных с ХСН в соответствии с современными международными рекомендациями представлено в таблице 5.

Основные фармакологические и клинические особенности Инспры® представлены в таблице 6.

Селективность Инспры®. По сравнению с неселективным антагонистом рецепторов альдостерона спиронолактоном Инспра® практически лишена действия на андрогеновые, прогестиновые и глюкокортикоидные рецепторы. В силу этих особенностей Инспра® (как продемонстрировано, например, в EPHESUS) не увеличивает в сравнении с плацебо риск развития гинекомастии, мастодинии, снижения либидо и развития патологических вагинальных кровотечений.

Контроль уровней калия сыворотки крови при применении Инспры® и врачебная тактика при выявлении изменений (табл. 7). Стандартным подходом является контроль уровней калия до начала лечения, через неделю, через месяц и далее – периодически (в EPHESUS – каждые 3-6 месяцев). Контроль (до, через неделю и через месяц) требуется также в случаях повышения дозировки Инспры®.

После перерыва в применении Инспры® (при уровне калия >5,5 ммоль/л) его прием можно возобновить с 25 мг через день (если уровень калия снизился до < 5,0 ммоль/л) [18].

Показано, что в западных странах добавление Инспры® к стандартному лечению больных, перенесших ИМ, позволяет в течение года снизить стоимость лечения в среднем на 13 718 долларов США. Экономия столь большой суммы достигается за счет уменьшения количества повторных госпитализаций, случаев декомпенсации ХСН и повторных ИМ, снижения расходов на препараты и уменьшения количества дней нетрудоспособности [5].

Инспра® не оказывает влияния на растяжимость постинфарктного рубца. Не продемонстрировано неблагоприятных эффектов Инспры® на растяжимость участка некроза при ИМ и рубца (в более поздние сроки). Уменьшая степень выраженности нежелательного в патофизиологическом отношении избыточного периваскулярного фиброзирования в структурах интактного миокарда и периинфарктной зоны (реактивного фиброзирования), Инспра® не приводит к снижению эффективности формирования рубца (репаративного или заместительного фиброзирования) [12].

Влияние Инспры® на уровни артериального давления (АД). В исследовании EPHESUS продемонстрированы «модулирующие» эффекты Инспры® на АД: при исходной тенденции к гипотензии (уровнях систолического АД <105 мм рт. ст.) применение Инспры приводило к его повышению на 5-6 мм рт. ст., в то время как при исходном систолическом АД в пределах 130-150 мм рт. ст. применение Инспры приводило к его снижению на 5-17 мм рт. ст. [9].

Тактика назначения Инспры® больному с ИМ при отсутствии эхокардиографических данных о значении фракции выброса ЛЖ. Инспра® может быть назначена при этом в следующих случаях:

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

Кроме того, имеются предпосылки для назначения Инспры® больным с достаточно большой площадью ИМ по данным электрокардиографии. Обычно отчетливое, хотя, возможно, и транзиторное, снижение глобальной систолической функции ЛЖ наблюдается при развитии некроза/острой ишемии в двух и более сегментах ЛЖ [10, 11]. Авторитетные эксперты обращают внимание еще на один важный момент. В исследовании EPHESUS имел место разрыв во времени между моментом рандомизации (когда проводилась оценка фракции выброса и клинического статуса) и началом приема препарата, составивший от 3 до 7 дней. Вероятно, указывают эти комментаторы, что за этот период как фракция выброса, так и клинический статус могли уже улучшиться; таким образом, вполне возможно, что благоприятные эффекты Инспры® на прогноз имели место и у больных с нормальной ФВ. В работе M. Hayashi et a1. (2003) [14] благоприятные эффекты антагониста альдостерона на ремоделирование ЛЖ присутствовали при его назначении в ранние сроки ИМ (передней локализации) больным с сохранной систолической функцией ЛЖ (средняя фракция выброса ЛЖ – 47%).

Сроки назначения Инспры®. В исследовании EPHESUS наиболее ранний срок назначения Инспры® составлял 3-й день от начала ИМ. В то же время в нескольких сообщениях (например, M. Hayashi et al., 2003) [14] представлены данные о благоприятных эффектах на раннее ремоделирование ЛЖ при очень раннем (с 1-го дня ИМ) назначении антагониста альдостерона. По мнению B. Greenberg et a1. (2006) [12], подобные данные вполне могут быть основанием для начала использования Инспры® даже в более ранние сроки, чем это было в EPHESUS. Более того, полагают, что «максимально раннее назначение могло бы обеспечить еще более весомый положительный эффект Инспры® при ИМ».

Необходимо отметить, что при возможности начало применения Инспры должно быть ранним, так как в одном из субанализов EPHESUS показано, что каждые 3 дня промедления с началом его приема (в пределах 3-14 дней) ассоциировались с увеличением общей смертности на 21% [15].

Сравнение Инспры® в отношении благоприятного эффекта на риск внезапной сердечной смерти при ИМ с имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами (ИКД). Подобный (несколько неожиданный) вопрос обсуждался комментаторами исследования EPHESUS (D. van Veldhuisen, 2006). Известно, что у больных с острым ИМ и у постинфарктных больных риск внезапной сердечной смерти аритмического генеза весьма высок, особенно при наличии сниженной систолической функции ЛЖ и ХСН (именно эта категория составила контингент больных в EPHESUS). В ряде исследований (MADIT-П, DINAMIT) было показано, что использование ИКД у больных, перенесших ИМ и имеющих фракцию выброса ЛЖ <30% (имплантация в сроки >18 дней от ИМ), позволяло снизить риск внезапной сердечной смерти, однако это снижение риска отмечалось в достаточно отдаленные сроки – только спустя 6 месяцев после перенесенного ИМ. В то же время, по данным EPHESUS, применение Инспры® уже в течение первых 30 дней после ИМ позволяло значительно уменьшить риск внезапной сердечной смерти; при исходных уровнях фракции выброса ЛЖ это снижение риска было особенно впечатляющим, составив за 30 дней 58% (!) [12, 15].

Выбор антагониста альдостерона у больных с острым ИМ и у постинфарктных больных. Крупные международные эксперты указывают, что «хотя и Инспра®, и спиронолактон блокируют связывание альдостерона с минералокортикоидными рецепторами, они представляют разные молекулы и совершенно не взаимозаменяемы». Инспра® в отличие от спиронолактона в дополнение к своей селективности еще и не обладает активными метаболитами, в значительно меньшей степени связывается

Таблица 6. Некоторые фармакологические и клинические характеристики Инспры®

Характеристика	Клинические преимущества
Селективный антагонист рецепторов альдостерона	Блокирует неблагоприятные эффекты альдостерона на сердечно-сосудистую систему, в том числе процессы фиброзирования миокарда и ремоделирования ЛЖ В отличие от неселективного антагониста – спиронолактона, не повышает риск развития гинекомастии, мастодинии, снижения либидо, развития патологических вагинальных кровотечений
Устойчивое связывание с мембранными и внутриклеточными рецепторами альдостерона	Несмотря на период полувыведения из плазмы 4-6 ч, для стабильного блокирования рецепторов альдостерона достаточен однократный прием Инспры® в течение суток
Низкий уровень связывания с белками плазмы	Возможность применения независимо от приема пищи Плавно (без ундуляций) блокирование рецепторов алдьдостерона
Единственный из антагонистов альдостерона с доказанным в крупных РКИ (EPHESUS) благоприятным влиянием на прогноз у постинфарктных больных и у больных с систолической дисфункцией ЛЖ (в исследовании RALES спиронолактон применялся только при ХСН III-IV ФК)	Возможность широкого использования у больных с острым ИМ и у постинфарктных – для улучшения прогноза: • При наличии (даже транзиторной) систолической дисфункции ЛЖ • При наличии (даже транзиторных) проявлений СН • В добавление к стандартной терапии • С ранних сроков (в EPHESUS – с 3-го дня ИМ; возможно и в более ранние сроки – D. van Veldhuisen, 2006) • Длительно (неопределенно долго – ACC/AHA, 2006)
Калийсберегающее действие	Низкий риск развития гипокалиемии Во избежание риска гиперкалиемии необходимо: – не назначать препарат при исходном уровне калия сыворотки >5,5 мЭкв/л и креатинина > 0,22 ммоль/л (скорости клубочковой фильтрации < 50 (в США < 30) мл/мин.); – периодически контролировать уровни калия сыворотки; – начальная доза Инспры® – 25 мг/сут; через месяц – целевая доза – 50мг/сут При соблюдении указанных мер риск гиперкалиемии низкий (в том числе при сочетании с ИАПФ)
Подтвержденное отсутствие взаимодействий со статинами, β-адреноблокаторами, дигоксином, варфарином, гипогликемическими средствами	Возможность безопасного использования в составе различных вариантов комбинированной (в том числе многокомпонентной) терапии

РКИ – рандомизированные контролируемые исследования

Таблица 7. Варианты тактики при различных уровнях калия на фоне Инспры®

Уровень калия (ммоль/п)	Действие	Подбор дозы
<5,0	Увеличение или без изменений	От 25 мг через день до 25 мг раз в день; от 25 мг раз в день до 50 мг раз в день; без изменений
5,0-5,5	Уменьшение	От 50 мг раз в день до 25 мг раз в день; от 25 мг раз в день до 25 мг через день от 25 мг через день до перерыва в лечении
>5,5	Перерыв	До 1-2 нед

с белками, что обеспечивает более устойчивое (без ундуляций) связывание с альдостероновыми рецепторами. Необходимый объем данных доказательной медицины для применения у больных с острым ИМ и у постинфарктных больных (при сниженной фракции выброса ЛЖ) сейчас имеется лишь для Инспры, но не для спиронолактона. В отношении спиронолактона мы располагаем данными исследования RALES, в котором препарат (в низких недиуретических дозировках) обеспечивал улучшение прогноза у больных с тяжелой ХСН – при III-IV ФК (что и следует рассматривать как сферу применения спиронолактона).

Дозировки Инспры®. В соответствии с существующими рекомендациями при лечении постинфарктного больного Инспрой следует стремиться к достижению «целевой» дозы 50 мг/сут (которая в EPHESUS показывала наиболее значительное улучшение прогноза). В то же время при невозможности повышения дозы (с учетом уровней калиемии или в силу экономических соображений) следует применять менее высокие дозировки (которые также, по данным EPHESUS, показывали благоприятные эффекты на прогноз – снижение общей смертности для них составило 34%, p<0,001; снижение внезапной сердечной смерти – 35%, p=0,03). Принимая во внимание существующие подходы к обеспечению лекарственными препаратами, для многих наших больных, перенесших ИМ, реальный режим приема Инспры может состоять в применении 25 мг/сут препарата на протяжении хотя бы 2 месяцев, что уже позволит отчетливо улучшить выживаемость. Естественно, что при возможности использования Инспры в «целевой» дозе и продолжительное время к этому следует всемерно стремиться.

«Синдром отмены» для Инспры не описан, в случае отмены препарата постепенного снижения дозировки не требуется. При отмене (например, если невозможен более длительный прием) можно говорить лишь об уменьшении защитного эффекта медикаментозной терапии в отношении сердечно-сосудистого риска.

Место антагонистов альдостерона в лечении больных с острым ИМ и постинфарктных больных в соответствии с современными международными рекомендациями. Эксперты ACC/AHA в рекомендациях для больных с острым ИМ с элевацией сегмента ST (2008) и без такой элевации (2007) рассматривают антагонисты альдостерона (с учетом EPHESUS предпочтение следует отдавать Инспре) как «показанные уже в ранние сроки инфаркта на длительный прием больным без гиперкалиемии и значительного снижения функции почек, получающим ИАПФ и имеющим уровни фракции выброса ЛЖ <40%, а также либо клинические проявления ХСН, либо сахарный диабет» (этой рекомендации присвоены наиболее весомые доказательные характеристики: класс I, уровень A). Подобной же позиции придерживаются и европейские эксперты.

Перспективы дальнейшего расширения применения антагонистов альдостерона в кардиологической практике. В настоящее время проводится ряд крупных исследований (табл. 8), результаты которых, возможно, приведут к увеличению применения препаратов этой группы в кардиологии.

Мы сочли возможным в настоящей работе кратко привести данные наблюдения за группой пациентов, получавших различные антагонисты альдостерона. Под проспективным наблюдением находились 43 больных, перенесших ИМ с патологическим зубцом Q, длительно принимавших антагонисты альдостерона. 20 (46,5%) пациентов получали эплеренон (Инспру) и 23 (53,4%) – спиронолактон. Показаниями к назначению антагонистов альдостерона явились наличие даже транзиторных проявлений сердечной недостаточности, транзиторного снижения фракции выброса ЛЖ, а также сахарный диабет. Подбор дозировок антагонистов альдостерона осуществляли под контролем уровней калия сыворотки; стартовые дозы для эплеренона составляли 25 мг/сут, для спиронолактона – 12,5 мг/сут. При отсутствии гиперкалиемии дозы увеличивали через месяц соответственно до 50 мг/сут и 25-37,5 мг/сут. Для больных с сахарным диабетом увеличение дозы антагонистов альдостерона не проводили из-за повышения риска развития гиперкалиемии. В целом более высокие дозы антагонистов альдостерона получал в ходе наблюдения 21 (48,8%) больной, меньшие дозы – 22 (51,2%). Частота развития гиперкалиемии, послужившей причиной отмены антагонистов альдостерона, значимо не отличалась между группами, получавшими эплеренон (2 больных) и спиронолактон (2 больных). Единственный наблюдавшийся нами случай гинекомастии развился в группе больных, получавших спиронолактон.

Частота развития значительной дилатации ЛЖ, отчетливого снижения его систолической функции и нарушения диастолического наполнения ЛЖ в процессе наблюдения были меньше среди больных, принимавших эплеренон (Инспра®) в сравнении с принимавшими спиронолактон. Так, при использовании эплеренона значительная дилатация ЛЖ развилась в 5 из 20 случаев (25,0%), отчетливое снижение систолической функции ЛЖ – в 4 (20,0%) случаях, существенное нарушение диастолического наполнения ЛЖ – в 7 (35,0%) случаях. Для больных, которые получали спиронолактон, частота развития соответствующих изменений структуры и функции ЛЖ составила 11 случаев из 23 (47,8%), 10 (43,4%) случаев и 15 (65,2%) случаев (все различия между группами статистически достоверны, p<0,05). Частота изменений структуры и функции ЛЖ в ходе наблюдения в группе эплеренона оставалась значимо ниже, чем в группе спиронолактона и с учетом возраста больных, локализации ИМ, а также от наличия исходных дилатации или систолической дисфункции ЛЖ.

Селективный антагонист альдостерона эплеренон (Инспра®) оказался статистически значимо лучше, чем неселективный препарат этой группы – спиронолактон у лиц обоего пола, в возрасте более 55 лет, у перенесших инфаркт миокарда передней локализации, у имевших исходную систолическую дисфункцию ЛЖ, а также независимо от наличия или отсутствия артериальной гипертензии, наличия или отсутствия дилатации ЛЖ, вида и дозировок использовавшихся β-адреноблокаторов, ИАПФ и статинов (все p<0,05). Для больных в возрасте более 55 лет, а также для перенесших задний ИМ отмечена тенденция к более благоприятному эффекту эплеренона (Инспры) по сравнению со спиронолактоном, не достигшая степени статистической значимости (соответственно, p=0,056 и p=0,063). Подобного рода статистически незначимая тенденция отмечена также для лиц, имевших как менее высокие, так и относительно более высокие уровни альдостерона плазмы крови (здесь следует учитывать, что оценка уровней альдостерона выполнялась не у всех больных, получавших антагонисты альдостерона, что может повлиять на интерпретацию полученных данных).

Отсутствовало различие в частоте развития структурных и функциональных изменений ЛЖ среди больных, принимавших различные дозы антагонистов альдостерона. Так, для больных, принимавших более высокие дозы этих препаратов (21 человек), частота развития значительной дилатации ЛЖ составила 7 случаев (33,3%), отчетливого снижения его систолической функции – 7 (33,3%) и нарушения диастолического наполнения ЛЖ – 10 случаев (47,6%), а для больных, принимавших антагонисты альдостерона в меньших дозах (22 человека), соответствующие изменения развивались в 9 (40,9%), 7 (31,8%) и 12 случаях (54,5%), различия между группами по всем этим характеристикам недостоверны при p>0,05. Меньшие дозы антагонистов альдостерона (эплеренон – 25 мг/сут, спиронолактон – 12,5 мг/сут) оказались не хуже в сравнении с их более высокими дозами (эплеренон – 50 мг/сут, спиронолактон – 25-37,5 мг/сут) независимо от пола больных, их возраста, наличия или отсутствия артериальной гипертензии, локализации ИМ, наличия или отсутствия исходных систолической дисфункции ЛЖ и дилатации ЛЖ, вида и дозировок использовавшихся β-адреноблокаторов, ИАПФ и статинов (все p>0,05). Обращает на себя внимание выявленный более значимый благоприятный эффект высоких доз антагонистов альдостерона на постинфарктное ремоделирование у больных, имевших относительно более высокие уровни альдостерона в плазме крови (OR = 1,28; CI 1,03-1,70; p<0,05).

Таблица 8. Проводящиеся рандомизированные контролируемые исследования применения антагонистов рецепторов альдостерона в кардиологии

Название	Пациенты	Препараты	Оценка	Длительность	Завершение
EMPHA512E-HP	2584 больных с «систолической» ХСН II ФК	Стандартная терапия + Инспра® или плацебо	Сердечно-сосудистый прогноз	4 года	2010
KEMOBE1	250 больных с «систолической» ХСН П-Ш ФК	Стандартная терапия + Инспра® или плацебо	Структура и функция ЛЖ	37 нед	2008
TOPCAT	4500 больных с ХСН с сохранной систолической функцией ЛЖ без тяжелой клапанной патологии	Спиронолактон или плацебо	Сердечно-сосудистый прогноз	>2 лет	2011

Литература

1. A randomized trial of the aldosterone-receptor antagonist eplerenone in asymptomatic moderate-severe aortic stenosis / Stewart R.A., Kerr A.J., Cowan B.R. et al. // Amer. Heart J. – 2008. – Vol. 156. – P. 348-355.
2. Aldosterone remodels human endothelium / Oberleithner H., Riethmuller C., Ludwig T. et al. // Acta Physiol. – 2006. – Vol.187, №1-2. – P. 305-312.
3. Aldosterone, mineralocorticoid receptors, and vascular inflammation / A. Fiebeler, D.N. Muller, E. Shagdarsuren et al. // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2007. – Vol. 16, № 3. – P. 134-142.
4. Cohn J.N. Cardiovascular effects of aldosterone and post-acute mocardial infarction pathophysiology / J.N. Cohn, W. Colucci // Amer. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 97. – P. 4-12.
5. Cost-effectiveness of eplerenone in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction – an analysis of the EPHESUS study from a Swiss perspective / Szucs T.D., Holm M.V., Schwenkglenks M. et al. // Cardiovasc. Drugs. Ther. – 2006. – Vol. 20 (3). – P.193-204.
6. De Mello W.C. Beneficial effect of eplerenone on cardiac remodeling and electrical properties of the failing heart / W.C. De Mello // J. Renin-Angiotensin-Aldosteron System. – 2006. – Vol.7. – P. 40-46.
7. Effect of spironolactone on Plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure / Tsutamoto T., Wadw A., Maeda K. et al. // J. Amer. Col. Cardiol. – 2001. – Vol. 37. – P. 1228-1233.
8. Effects of Eplerenone Versus Losartan in Patients With Low-Renin Hypertension / Weinberger M.H., White W.B., Ruilope L.-M. et al. // Amer. Heart J. – 2005. – Vol. 150(3). – P. 423-433.
9. Eplerenone offsets cardiac and aortic adverse remodeling in spontaneously hypertensive rats / Burla A.K., Neves M.F., Oigman W. et al. // Int. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 114, № 1. – P. 64-70.
10. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure / Pitt B., White H., Nicolau J. et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46, № 3. – P. 425-431.
11. Evaluation of eplerenone in the subgroup of EPHESUS patients with baseline left ventricular ejection fraction or=30 % / Pitt B., Gheorghiade M., Zannad F. et al. // Eur. J. Heart Fail. – 2006. – Vol. 8, № 3. – P. 295-301.
12. Greenberg B. Role of aldosterone blockade for treatment of heart failure and post-acute myocardial infarction / B. Greenberg, F. Zannad, B. Pitt // Amer. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 97 (Suppl.). – P. 34F-40F.
13. High Plasma Aldosterone Levels on Admission Are Associated With Death in Patients Presenting With Acute ST-Elevation Myocardial Infarction / Beygui F., Collet J.P., Benoliel J.-J. et al. // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 2604-2610.
14. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction / M. Hayashi, T. Tsutamoto, A. Wada et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 2559-2565.
15. Insights From the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) / P.S. Chan, G. Soto, P.G. Jones et al. // Circulation.- 2009. – Vol.119. – P. 398-407.
17. Selective aldosterone blockade suppresses atrial tachyarrhythmias in heart failure / Shroff S.C., Ryu K., Martovitz N.L. et al. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2006. – Vol. 17(5). – P. 534-541.
18. Serum Potassium and Clinical Outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) / Pitt B., Bakris G., Ruilope L.M., et al. // Circulation. – 2008. – Vol. 118. – P. 1643-1650.
19. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure / Pitt B., Zannand F., Remme W. et al. // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P. 709-717.