

М.И. Данджума, И. Мукерджи, Дж. Макаронидис, С. Осула, Великобритания

Показания к применению антагонистов альдостерона: описательный обзор профилей безопасности (эплеренон и спиронолактон)

Эффективность и безопасность эплеренона и спиронолактона изучались в различных популяциях пациентов, в том числе перенесших инфаркт миокарда, с артериальной гипертензией (АГ) и сердечной недостаточностью (СН). В результате АМР были включены в различные национальные и международные терапевтические руководства. Выбор фармакологического агента для применения по тому или иному показанию зависит от многих факторов, включая профиль побочных эффектов и соотношение «стоимость/эффективность». При назначении спиронолактона проблемой являются потенциальные метаболические, антиандрогенные и прогестагенные побочные эффекты, в частности гиперкалиемия, гинекомастия, нарушения менструального цикла и острое повреждение почек. В настоящем обзоре мы попытались сравнить частоту побочных эффектов спиронолактона и эплеренона, наблюдавшихся в обсервационных и систематических исследованиях в разных популяциях пациентов, чтобы помочь клиницистам сделать правильный выбор в назначении АМР в различных клинических ситуациях.

Биологические эффекты альдостерона

Альдостерон обладает плейотропными свойствами, которые реализуются через механизмы, зависящие и не зависящие от минералокортикоидных рецепторов (МР). Действие этого гормона направлено, в частности, на почки, сердце, головной мозг и сосуды. Альдостерон играет ключевую роль в регуляции баланса натрия и жидкости посредством объемзависимых эффектов на МР собирательных трубочек почки, а именно повышения реабсорбции натрия и воды и увеличения экскреции калия. В ранних исследованиях было установлено, что главной составляющей метаболизма альдостерона являются его МР-зависимые эпителиальные эффекты на почки, при этом нарушение этого метаболизма (например, при синдроме Кона) приводит к развитию первичной АГ. В последние годы значительно расширились представления о внепочечной роли альдостерона в развитии неэпителиальной патологии, включая ремоделирование желудочков и постинфарктный фиброз миокарда. МР-зависимые эффекты альдостерона и блокада его рецепторов в почках сохраняются на протяжении нескольких дней после стимуляции МР, что предположительно является следствием геномного эффекта этого гормона. Внепочечные эффекты, в частности ремоделирование левого желудочка, возникают в пределах нескольких минут после стимуляции МР и не требуют транскрипции генов, то есть представляют собой негеномные эффекты.

Клиническая фармакология антагонистов альдостерона

Спиронолактон и эплеренон являются синтетическими стероидами, оказывающими свои эффекты посредством конкурентного ингибирования МР. Спиронолактон был разработан в 1950-х гг. главным образом как калийсберегающий диуретик благодаря агонизму в отношении МР собирательных трубочек почек. Эплеренон является химическим (9 α , 119 α -эпоксид) производным мексренона — метаболита спиронолактона. Ключевое различие между этими двумя препаратами состоит в том, что спиронолактон является структурным гомологом прогестерона, вследствие чего обладает широким спектром прогестагенных и антиандрогенных побочных эффектов. Оба препарата обладают высокой биодоступностью при приеме внутрь, при этом пища повышает абсорбцию спиронолактона на 70%. Пиковый уровень концентрации в плазме эплеренона достигается

примерно через 1,5 ч после приема, время полужизни с равновесным состоянием — через 4–6 ч. Время полужизни спиронолактона относительно удлинено и составляет 13,8–16,3 ч, что в значительной степени обусловлено активными метаболитами, которые продолжают оказывать эффект за пределами терапевтического окна. Благодаря более короткому времени полужизни в плазме эплеренон оказывает относительно меньший антигипертензивный эффект по сравнению со спиронолактоном на протяжении 24-часового периода. В печени спиронолактон подвергается интенсивному метаболизму I фазы до активных метаболитов, включая канренон, канреиноат, 7 α -тиометилспиронолактон (IV) и 6-гидрокси-7 α -тиометилспиронолактон (V), при этом эффект первого прохождения является клинически незначимым. Эплеренон метаболизируется главным образом убиквитарным ферментом CYP3A4 (и в некоторой степени CYP3A5) до неактивных метаболитов 6 β -ОН-эплеренона и 21-гидроксиэплеренона. Это важно, поскольку целевая популяция, которой может быть назначен эплеренон (например, пациенты с СН, АГ), характеризуется высокой частотой назначения сопутствующих препаратов с различными типами метаболизма, в том числе посредством высокополиморфной системы цитохрома.

Спиронолактон и эплеренон являются конкурентными антагонистами МР. Однако спиронолактон лишен селективности в отношении МР и также связывается с рецепторами прогестерона и андрогенов, что обуславливает его прогестагенные и антиандрогенные эффекты. В то же время эплеренон благодаря включению эпокси-группы в его молекулу отличается высокой селективностью — специфичность относительно МР эплеренона примерно в 100 раз больше, а аффинность к рецепторам прогестерона и андрогенов — в 500 раз меньше по сравнению с соответствующими показателями спиронолактона. С этой особенностью эплеренона связана относительно низкая частота гендерных побочных эффектов, наблюдавшаяся в обсервационных и рандомизированных исследованиях.

Зависит ли риск развития гиперкалиемии, связанный с лечением АМР, от наличия у пациента того или иного заболевания?

Роль спиронолактона и эплеренона, включая клиническую эффективность и фармакоэкономические показатели, изучалась в широком спектре кардиоваскулярного риска. В сравнительных анализах

исследований АМР сообщалась разная частота гиперкалиемии на фоне терапии АМР, в зависимости от клинических условий и заболеваний, служивших показаниями к назначению этих препаратов. Тем не менее объективное сравнение частоты гиперкалиемии у больных, получавших спиронолактон или эплеренон, затруднено вследствие ограниченного числа прямых сравнительных исследований. В результате до конца не установлено, связана ли гиперкалиемия, возникающая при лечении АМР, с повышенными заболеваемостью и смертностью.

Сердечная недостаточность

Результаты рандомизированного клинического исследования (РКИ) спиронолактона и эплеренона при застойной сердечной недостаточности (СН) свидетельствуют об отсутствии влияния на заболеваемость и смертность, несмотря на значительное изменение уровней калия по сравнению с исходными. В исследовании EMPHASIS-HF частота гиперкалиемии ($K^+ > 5,5$ ммоль/л) составила 11,8% в группе эплеренона и 7,2% в группе плацебо ($p < 0,001$). Примечательно, что существенная разница в частоте гиперкалиемии у пациентов, получавших эплеренон или плацебо, не привела к повышению смертности. Post hoc анализ исследования EPHEsus также показал, что у больных с застойной СН увеличение частоты гиперкалиемии на 4,4% в группе эплеренона не сопровождалось повышением смертности или частоты госпитализаций. Аналогичные результаты были получены в исследовании RALES при лечении спиронолактоном. В то же время в обсервационных исследованиях, напротив, сообщалось о повышении заболеваемости и смертности, ассоциированном с гиперкалиемией на фоне лечения для обоих препаратов. Например, после публикации результатов исследования RALES частота назначения спиронолактона увеличивалась параллельно с повышением смертности вследствие гиперкалиемии. Несомненным является тот факт, что во всех исследованиях, посвященных этой проблеме, был сделан вывод, что одновременное назначение АМР и других комплементарных препаратов, таких как ИАПФ, БРА, нестероидные противовоспалительные препараты и β -блокаторы, приводит к достоверному и клинически значимому повышению риска развития гиперкалиемии.

Таким образом, повышенная частота гиперкалиемии, по-видимому, обусловлена в большей степени одновременным применением АМР с калийсберегающими препаратами, а не заболеванием, которое послужило показанием к назначению АМР. Тем не менее некоторые заболевания, такие как ХБП, достоверно повышают риск развития гиперкалиемии на фоне терапии АМР. Вопрос о том, насколько это влияет на общую распространенность гиперкалиемии, остается открытым.

Исключение больных, относящихся к группе высокого риска, в частности пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и повышенным риском гиперкалиемии, из участия в ранних клинических исследованиях означает, что опыт применения АМР в этой популяции ограничен. Этим объясняется тот факт, что клиницисты часто опасаются АМР, в частности эплеренона. Чтобы решить этот вопрос, был проведен дополнительный анализ данных исследования EMPHASIS-HF, который показал, что эплеренон является эффективным и безопасным у участников с застойной СН и ХБП (расчетная скорость клубочковой фильтрации — рСКФ — > 30 мл/мин/1,73 м²) или повышенным риском гиперкалиемии ($< 5,0$ ммоль/л). Ожидается, что результаты этого анализа положительно повлияют на практику назначения эплеренона.

Следует отметить, что граница, соответствующая клинически значимой гиперкалиемии, на сегодня не стандартизирована, поскольку в различных исследованиях использовались разные показатели уровня калия в качестве включения и исключения. Большинство обсервационных исследований проводились на когортах больных, получавших АМР, которые имели критерии исключения из участия в РКИ. Это относится, в частности, к РКИ RALES, в котором средний возраст пациентов составил 65 лет, в то время как в реальной клинической практике этот показатель существенно выше. Кроме того, в условиях клинических исследований больные с большей вероятностью подвергаются строгому мониторингу уровней калия после начала приема АМР. В исследовании RALES, например, частота гиперкалиемии была сопоставимой в группе спиронолактона (14%) и плацебо (10%; $p = 0,42$). Это обусловлено различными факторами, в частности исключением из участия пациентов с высокими исходными уровнями калия и строгим биохимическим мониторингом.

Несомненным является тот факт, что во всех исследованиях, посвященных этой проблеме, был сделан вывод, что одновременное назначение АМР и других комплементарных препаратов, таких как ИАПФ, БРА, нестероидные противовоспалительные препараты и β -блокаторы, приводит к достоверному и клинически значимому повышению риска развития гиперкалиемии.

Таким образом, повышенная частота гиперкалиемии, по-видимому, обусловлена в большей степени одновременным применением АМР с калийсберегающими препаратами, а не заболеванием, которое послужило показанием к назначению АМР. Тем не менее некоторые заболевания, такие как ХБП, достоверно повышают риск развития гиперкалиемии на фоне терапии АМР. Вопрос о том, насколько это влияет на общую распространенность гиперкалиемии, остается открытым.

Артериальная гипертензия

Учитывая ограниченное количество сравнительных исследований эффективности спиронолактона и эплеренона, сравнение частоты гиперкалиемии в этой популяции больных является затруднительным. В целом частота этого побочного эффекта у пациентов с АГ варьировала от 3 до 36%. В недавно проведенном исследовании (Khosla et al., 2009) было установлено, что значимым предиктором развития гиперкалиемии ($K^+ > 4,5$ ммоль/л) у больных с АГ на фоне приема АМР является ХБП (рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м²) (относительный риск 2,97; $p=0,003$). В этом исследовании также была продемонстрирована возможность адекватного снижения АД с помощью правильного подбора дозы диуретиков в комбинации с ИАПФ/БРА без повышения риска гиперкалиемии. При этом степень гиперкалиемии прямо коррелировала со степенью контроля.

Отличаются ли АМР по частоте гендерных побочных эффектов?

В соответствии с современными представлениями главным фактором, определяющим риск прогестерониндуцированных побочных эффектов АМР, являются различия в структуре препаратов.

Спиронолактон

Как уже указывалось, спиронолактон обладает структурной схожестью с молекулой прогестерона, вследствие чего неселективно связывается с МР, а также рецепторами андрогенов и прогестерона. Эта неселективность реализуется в повышенной частоте антиандрогенных и прогестагенных побочных эффектов, включая болезненность грудной железы, гинекомастию, импотенцию, потерю либидо и нарушения менструальной функции, которые наблюдались в обсервационных и систематических исследованиях. Среди вышеперечисленных побочных эффектов наиболее часто отмечаются болезненность грудной железы и гинекомастия. Например, в исследованиях с участием пациентов с СН частота гинекомастии при лечении спиронолактоном составляла 4,3-10%. В известном РКИ RALES среди участников мужского пола гинекомастия наблюдалась у 10% больных группы спиронолактона по сравнению с 1% в группе плацебо ($p < 0,001$). Частота досрочного прекращения лечения вследствие этого побочного эффекта также была значительно выше в группе спиронолактона (2% по сравнению с 0,2% в группе плацебо; $p < 0,001$). Эти цифры резко контрастируют с результатами других исследований со спиронолактоном, в которых гинекомастия относительно хорошо переносилась. Например, в исследовании *Circogia* и соавт. (2002) гинекомастия развивалась у 4,3% пациентов без существенного повышения частоты досрочного прекращения терапии вследствие этого побочного эффекта. Тем не менее необходимо отметить, что кажущаяся лучшая переносимость спиронолактона в обсервационных исследованиях объясняется менее строгими и менее контролируемыми условиями проведения по сравнению с РКИ.

В систематических исследованиях по оценке эффективности и безопасности спиронолактона у больных с АГ частота гинекомастии или дискомфорта в грудной железе варьировала от 3,9 до 6%. Например, в проспективном открытом исследовании ASCOT-BPLA из 1790 участников, получавших спиронолактон, эти побочные

эффекты наблюдались у 6%, при этом половина из них досрочно прекратили прием препарата. Вопрос о зависимости частоты вышеуказанных побочных явлений от дозы спиронолактона остается открытым. Так, ретроспективный анализ обсервационного исследования (1976-1985 гг.), проведенный Jeunemaitre и соавт. (1987), указал на дозозависимую гинекомастию у 13% из 699 пациентов, получавших спиронолактон в монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Больные, у которых наблюдалась гинекомастия, в среднем получали более высокую дозу спиронолактона (106 vs 58 мг). В этом исследовании у пациентов, принимавших спиронолактон в дозе 150 мг/сут и выше, гинекомастия развивалась в среднем после 9 мес терапии по сравнению с 27 мес у больных, которые получали препарат в дозе не более 50 мг/сут.

Другими прогестагенными побочными эффектами спиронолактона являются нарушения менструального цикла, импотенция и снижение либидо. В целом менструальная дисфункция встречается не так часто. Например, из 9 исследований спиронолактона только в одном перекрестном плацебо-контролируемом исследовании (Schersten et al., 1980) сообщалось о нарушениях менструального цикла у 6,7% из 45 пациенток, завершивших 11-месячный курс лечения. Интересно, что из 5 участниц, которые не завершили терапию, нарушения менструального цикла наблюдались у 2 больных. В этом же исследовании снижение либидо наблюдалось у 4,4% пациенток, завершивших терапию. В целом результаты различных исследований свидетельствуют о том, что АМР-индуцированная гинекомастия обычно разрешается после отмены препарата, однако она может сохраняться и дольше в зависимости от ее выраженности. По данным некоторых авторов, гинекомастия, сохраняющаяся дольше одного года, может становиться необратимой.

Эплеренон

Химическая модификация молекулы эплеренона по сравнению с его предшественником спиронолактоном обеспечила значительно более низкую частоту гендерных побочных эффектов. В исследовании EPHEBUS в группах эплеренона и плацебо отсутствовали статистически значимые различия по частоте гинекомастии (0,5 vs 0,6%; $p=0,7$), импотенции у мужчин (0,9% в обеих группах) и болезненности грудных желез у женщин (0,1 vs 0,3%; $p=0,63$). Медиана наблюдения в этом исследовании составила 16 мес. В исследовании EMPHASIS-HF частота гинекомастии и других нарушений со стороны грудной железы составила 0,7% ($n=10$) в группе эплеренона и 1% ($n=14$) в контрольной группе ($p=0,54$). В других исследованиях, изучавших эффективность и безопасность эплеренона у пациентов с АГ, частота гендерных побочных эффектов при лечении эплереноном была очень низкой.

Прямые сравнительные исследования спиронолактона и эплеренона

Проведено несколько исследований, в которых оценивались сравнительные эффективность и безопасность эплеренона и спиронолактона. В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании длительностью 8 нед сравнивали эплеренон (50-400 мг 1 раз в сутки) и спиронолактон (25-200 мг 2 раза в сутки) в лечении больных с легкой и средней

Ключевые положения

Клиническая фармакология

- Альдостерон оказывает плейотропные эффекты на различные органы и системы.
- Клинические эффекты альдостерона опосредуются МР-зависимым и МР-независимым механизмами.
- Относительный вклад этих механизмов в развитие значимых клинических эффектов альдостерона остается не ясным.

Клиническая фармакология антагонистов альдостерона

- Спиронолактон и эплеренон – синтетические стероиды, действующие путем конкурентного ингибирования МР.
- Оба препарата обладают высокой биодоступностью при приеме внутрь.
- Спиронолактон подвергается метаболизму I фазы в печени до активных метаболитов, которые отвечают за его пролонгированное время полужизни.
- Эплеренон метаболизируется высокополиморфным ферментом CYP3A4 до неактивных 6 β -ОН-эплеренона 21-гидроксиэплеренона.
- Вследствие метаболизма эплеренона посредством CYP3A4 существует потенциал лекарственных взаимодействий.

Побочные эффекты

- Из-за ограниченного количества прямых сравнительных исследований АМР сравнение частоты гиперкалиемии при лечении этими препаратами затруднительно.
- Частота побочных эффектов, включая заболеваемость и смертность, при использовании АМР в обсервационных исследованиях и РКИ существенно различалась.
- Некоторые сопутствующие заболевания и одновременный прием определенных препаратов, включая нефротоксические препараты, оказывают значительное влияние на распространенность гиперкалиемии у пациентов, получающих АМР.
- У пациентов с АГ, принимающих АМР, одновременный прием таких препаратов, как ИАПФ и БРА, вносит существенный вклад в повышение риска гиперкалиемии и острого повреждения почек.
- Спиронолактон обладает структурной схожестью с прогестероном, следствием чего является его неселективность в отношении минералокортикоидных, андрогенных и прогестероновых рецепторов.
- Благодаря высокой МР-селективности эплеренон ассоциируется с низкой частотой гендерных побочных эффектов по сравнению со спиронолактоном, о чем свидетельствуют результаты как обсервационных исследований, так и РКИ

степенью тяжести АГ (Weinberger et al., 2002). По сравнению с плацебо эплеренон значительно снижал офисное и амбулаторное АД, и этот эффект был дозозависимым. Общая частота побочных эффектов в группах терапии была сопоставимой. Частота импотенции при лечении эплереноном не отличалась от таковой в группе плацебо, при этом случаев гинекомастии или нарушений менструальной функции не наблюдалось. В то же время у одной пациентки группы спиронолактона развилось межменструальное кровотечение. В исследовании Karagiannis и соавт. (2008) 34 участников с двухсторонним идиопатическим гиперальдостеронизмом рандомизировали для получения спиронолактона или эплеренона (в обеих группах начиная с дозы 25 мг). После 16 нед терапии гинекомастия наблюдалась у 11,8% больных группы спиронолактона, в то время как среди пациентов, принимавших эплеренон, ни одного случая гинекомастии не отмечено. В ретроспективном исследовании Khosla и соавт. (2009) изучали адьювантную роль спиронолактона и эплеренона, назначаемых в качестве четвертого антигипертензивного препарата больным с резистентной АГ и ХБП 2-3 стадии. В этом исследовании риск гендерных побочных эффектов ни в одной группе терапии не повышался.

Фармакогенетика

Эплеренон метаболизируется убиквитинативным цитохромом (CYP) 3A4. Этот фермент является высокополиморфным и отвечает за метаболизм до 50% всех препаратов и других ксенобиотиков, доступных для клинического использования. Следовательно, при одновременном применении эплеренона и индукторов или ингибиторов CYP3A4 существует потенциал лекарственных взаимодействий. Как полиморфные формы CYP3A4 влияют на биораспределение эплеренона и его кардиоваскулярные протекторные эффекты, на сегодня не установлено. В отношении других препаратов, в частности тиенопиридинов (клопидогрель), значимые полиморфизмов системы цитохрома для их метаболизма в настоящее время является предметом дискуссий. Противогрибковые препараты класса имидазолов, такие как кетоконазол, ингибируют CYP3A4

и предположительно могут повышать токсичность эплеренона, однако это не было доказано в исследованиях. До получения соответствующих данных одновременного назначения этих двух препаратов следует избегать. Другие ингибиторы CYP3A4, включая ингибиторы протеазы ВИЧ (саквинавир, ритонавир) и макролидные антибиотики (эритромицин, кларитромицин), также не рекомендуются применять с эплереноном. Если же такое назначение необходимо, доза эплеренона должна быть снижена.

Выводы и перспективы

Результаты обсервационных исследований и РКИ продемонстрировали высокую клиническую ценность и безопасность спиронолактона и эплеренона в широком спектре кардиоваскулярного риска. Потенциальные геномные и негеномные побочные эффекты, ассоциированные с этими препаратами, ограничивают их применение у некоторых пациентов. Тем не менее при условии адекватного мониторинга многих побочных эффектов, включая гиперкалиемию и острое повреждение почек, можно избежать. Применение эплеренона связано с достоверно более низким риском гендерных побочных эффектов. Этот препарат метаболизируется высокополиморфным ферментом CYP3A4, что обуславливает потенциал значимых взаимодействий при одновременном назначении с лекарственными средствами – индукторами или ингибиторами CYP3A4. В ситуациях, когда существуют показания к применению спиронолактона или эплеренона, последний является препаратом выбора вследствие более низкого риска гендерных побочных эффектов. По другим МР-ассоциированным побочным эффектам, в частности гиперкалиемии, спиронолактон и эплеренон сопоставимы. В реальной практике решение о назначении того или иного препарата будет зависеть от множества факторов, включая профиль безопасности, соотношение «стоимость/эффективность» и опыт клинического применения.

Список литературы находится в редакции. Статья печатается в сокращении.

Danjuma M.I., Mukherjee I., Makaronidis J., Osula S. Converging indications of aldosterone antagonists (spironolactone and eplerenone): a narrative review of safety profiles. *Curr Hypertens Rep.* 2014 Feb; 16 (2): 414.

Перевод с англ. Алексея Терещенко

