

# Практические аспекты применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов в лечении артериальной гипертензии

К.М.Н. А.Г. Плисюк, Д.М.Н. Я.А. Орлова

Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

## РЕЗЮМЕ

Суть основного подхода к лечению артериальной гипертензии (АГ), задекларированного в Европейских рекомендациях по ведению пациентов с АГ 2013 г., заключается в том, что основная польза от антигипертензивной терапии связана со снижением непосредственно артериального давления (АД) и практически не зависит от того, с помощью какого препарата этот эффект был достигнут. В Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ ключевым положением также является необходимость достижения целевого АД. В кратком обзоре обсуждаются практические вопросы применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) в лечении АГ. АМКР не являются препаратами первой линии для лечения АГ. Однако они приобретают особое значение при развитии резистентной гипертензии. АМКР также доказали свое положительное влияние на прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. При недостижении целевого уровня АД на фоне трехкомпонентной терапии, включающей диуретик (резистентная АГ), к лечению могут быть присоединены АМКР: спиронолактон (стартовая доза 12,5–25 мг/сут) или эплеренон (стартовая доза 25–50 мг/сут).

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, спиронолактон, эплеренон, антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

**Для цитирования:** Плисюк А.Г., Орлова Я.А. Практические аспекты применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов в лечении артериальной гипертензии // РМЖ. 2017. № 25. С. 1846–1849.

## ABSTRACT

Practical aspects of the use of mineralocorticoid receptor antagonists in the treatment of arterial hypertension

Plisyuk A.G., Orlova Ia.A.

Medical Research and Education Center of Moscow State University named after M.V. Lomonosov

The essence of the main approach to the treatment of arterial hypertension (AH), declared in the European guidelines for the management of patients with AH in 2013, is that the main benefit of antihypertensive therapy is associated with a reduction in blood pressure itself and practically does not depend of the drug which provides this effect. In the Russian guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension, the key provision is also the need to achieve target blood pressure (BP). The brief review discusses practical issues of the use of mineralocorticoid receptor antagonists (MCRAs) in the treatment of hypertension. MCRAs are not the first line drugs for the treatment of hypertension. However, they play a special role in treating the resistant hypertension. MCRAs also proved to have a positive effect on prognosis in patients with chronic heart failure. If the target blood pressure level is not reached during the 3-drug therapy including a diuretic (resistant hypertension), MCRAs may be added to treatment: spironolactone (starting dose -12.5-25 mg / day) or eplerenone (starting dose - 25- 50 mg / day).

**Key words:** arterial hypertension, spironolactone, eplerenone, mineralocorticoid receptors antagonists.

**For citation:** Plisyuk A.G., Orlova Ia.A. Practical aspects of the use of mineralocorticoid receptor antagonists in the treatment of arterial hypertension // RMJ. 2017. № 25. P. 1846–1849.

Диуретики названы краеугольным камнем в лечении артериальной гипертензии (АГ) уже в первом отчете Объединенного национального комитета по выявлению, диагностике и лечению АГ США (Joint National Committee – JNC), опубликованном в 1977 г. [1], и в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1978 г. [2]. В VIII отчете Объединенного национального комитета (JNC VIII) [3] и совместных рекомендаций ВОЗ и Международного общества по АГ 2003 г. [4] мочегонные средства рекомендованы для стартовой терапии неосложненной АГ. Диуретики, рекомендованные для применения в качестве антигипертензивных средств в JNC VIII, представлены в табл. 1 [3].

Суть основного подхода к лечению АГ, задекларированного в Европейских рекомендациях по ведению пациентов с АГ 2013 г., заключается в том, что основная польза от антигипертензивной терапии связана со снижением непосредственно артериального давления (АД) и практически не зависит от того, с помощью какого препарата этот эффект был достигнут [5]. В этом вопросе сохраняется преемственность с предыдущими версиями Европейских рекомендаций. В Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ ключевым положением также является необходимость достижения целевого АД [6]. Европейские эксперты не сочли необходимым принять во внимание данные отдельных метаанализов [7–9], указывающих на

преимущества тех или иных классов препаратов. Результаты прямых сравнительных исследований и больших мета-анализов, не показавших значимых различий в клинических исходах при использовании пяти основных групп антигипертензивных средств [10–13], были сочтены более убедительными. В связи с этим новые Европейские рекомендации еще раз подтвердили, что диуретики (включая гидрохлоротиазид, хлорталидон и индапамид),  $\beta$ -блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов к ангиотензину II должны использоваться в качестве препаратов первой линии для лечения АГ как в монотерапии, так и в комбинациях.

Важно, что во всех рекомендациях общим является определение резистентной к лечению АГ. Говорить о резистентной АГ можно, если АД не достигает целевых уровней, несмотря на одновременное использование трех антигипертензивных агентов разных классов в оптимальных

дозах. Сделать такое заключение невозможно, если в составе комбинированной терапии, назначенной пациенту, отсутствовал диуретик [5, 6, 14–16].

**Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР)** не являются препаратами первой линии для лечения АГ. Однако они приобретают особое значение при развитии резистентной АГ. Этот класс препаратов в настоящее время представлен в Российской Федерации спиронолактоном (СЛ) и эплереноном (ЭП). Диуретический эффект АМКР развивается медленно – через 2–5 сут и довольно слабо выражен. Торможение реабсорбции профильтровавшегося в почечных клубочках натрия составляет не более 3%. Препараты обладают большой длительностью действия (до нескольких суток). Гипотензивный эффект не зависит от уровня ренина в плазме крови и не проявляется при нормальном АД. ЭП отличается от СЛ относительной селективностью в отношении минералокортикоидных рецепторов.

АМКР доказали свое положительное влияние на прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [17–19]. При лечении повышенного АД рандомизированные клинические испытания с твердыми конечными точками препаратов этой группы не проводились. Тем не менее в Европейских рекомендациях по лечению АГ [5] предлагается назначать АМКР третьим или четвертым препаратом для преодоления рефрактерности к антигипертензивной терапии. Такие выводы были получены исходя из результатов небольших испытаний (табл. 2) и вторичного анализа исследования ASCOT [20]. В большинстве исследований, представленных в табл. 2, СЛ и ЭП были использованы в составе комбинированного лечения.

Хорошо известно, что гипотензивный эффект АМКР включает почечный и внепочечный пути [32]. Показано, что лечение АМКР уменьшает повреждение органов-мишеней главным образом из-за предотвращения негеномных эффектов альдостерона, которые приводят к повышенной

**Таблица 1. Диуретики, рекомендованные для лечения АГ в VIII отчете Объединенного национального комитета по выявлению, диагностике и лечению АГ США**

Класс диуретиков	Название препарата	Рекомендованные дозы, мг/сут	Кратность приема в день
Тиазидные (и тиазидоподобные)	Хлорталидон	12,5–25,0	1
	Гидрохлоротиазид	12,5–50,0	1
	Индапамид	1,25–2,5	1
Петлевые	Фуросемид	20–80	2
	Торасемид	10–40	1
Калий-сберегающие	Амилорид	5–10	1–2
	Триамтерен	100	1–2
АМКР	Спиронолактон	25–50	1–2
	Эплеренон	50–100	1–2

**Таблица 2. Исследования применения АМКР при АГ**

Исследование	Препарат	Продолжительность действия	Результат
Mahmud et al., 2005 [21]	СЛ	3–4 мес.	Присоединение СЛ к базовой антигипертензивной терапии привело к достоверному снижению САД и ДАД. Число отмен СЛ составило 10%
Chapman et al., 2007 [22]	СЛ	В среднем 5,5 года	Присоединение СЛ к базовой антигипертензивной терапии привело к достоверному снижению САД и ДАД. Количество побочных эффектов составило 13%
Rodilla et al., 2009 [23]	СЛ	До достижения целевого АД или замены препарата	Присоединение СЛ к базовой антигипертензивной терапии привело к более выраженному снижению домашнего и амбулаторного САД и ДАД, чем добавление доксазозина
De Souza et al., 2010 [24]	СЛ	В среднем 15 мес. (13–20 мес.)	Присоединение СЛ к базовой антигипертензивной терапии привело к достоверному снижению офисного и амбулаторного АД
Lane et al., 2007 [25]	СЛ	6 мес.	Присоединение СЛ к базовой антигипертензивной терапии привело к достоверному снижению САД и ДАД
Gaddam et al., 2010 [26]	СЛ	8 нед.	Присоединение СЛ к базовой антигипертензивной терапии привело к достоверному снижению САД и ДАД
Engbaek M. et al., 2010 [27]	СЛ	6 мес.	Присоединение СЛ к базовой антигипертензивной терапии привело к достоверному снижению САД и ДАД. Гинекомастия развилась у 5,2% мужчин
Shavit L. et al., 2011 [28]	ЭП	4 нед.	Назначение ЭП достоверно снижало САД у пациентов перед диализом
Li J.S. et al., 2010 [29]	ЭП	4 нед.	ЭП достоверно снижал САД у детей с АГ в сравнении с плацебо
Pisoni R. et al., 2012 [30]	ЭП или СЛ	В среднем 312 дней	Присоединение АМКР к базовой антигипертензивной терапии пациентов с ХПН и АГ привело к достоверному снижению САД и ДАД
Jansen P.M. et al., 2013 [31]	ЭП	3 мес.	Присоединение ЭП к базовой антигипертензивной терапии достоверно снижало офисное и амбулаторное САД

СЛ - спиронолактон; ЭП - эплеренон; САД - систолическое АД; ДАД - диастолическое АД; ХПН - хроническая почечная недостаточность.

артериальной жесткости и развитию окислительного стресса. Например, при 3- и 6-месячном лечении спиронолактоном пациентов с резистентной АГ наблюдалось уменьшение выраженности гипертрофии левого желудочка [33]. Наличие АД-зависимых и АД-независимых эффектов делают АМКР очень привлекательными препаратами для лечения такого комплексного и многофакторного состояния, как резистентная АГ.

Все АМКР применяются 1–2 р./сут в первой половине дня. Ограничением к их назначению является уровень калия сыворотки 5 ммоль/л и выше. Однако даже при назначении этих препаратов пациентам с нормальным уровнем калия требуется более частый контроль электролитов из-за существования риска развития гиперкалиемии [34]. Такой риск усиливается при хронической болезни почек, особенно при использовании АМКР в комбинации с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, и может быть причиной ограничений в их назначении [34].

В 2015 г. были опубликованы результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с перекрестным дизайном PATHWAY-2, в котором тестировались три препарата (АМКР,  $\beta$ -блокатор и  $\alpha$ -блокатор) в качестве дополнительного средства для лечения АГ, резистентной к трехкомпонентной антигипертензивной терапии [35]. Авторы стремились проверить гипотезу о том, что истинная резистентная гипертензия чаще всего вызвана задержкой натрия, и поэтому СЛ будет превосходить недиуретические препараты в снижении АД. В исследование было включено 436 пациентов из 14 центров в Великобритании в возрасте 18–79 лет с систолическим АД (САД) выше целевых значений, несмотря на лечение в течение как минимум 3-х месяцев максимально допустимыми дозами трех препаратов. Пациенты последовательно в течение 12 нед. в дополнение к базовой терапии получали каждый из 3-х препаратов: спиронолактон (25–50 мг), бисопролол (5–10 мг), доксазозин модифицированного высвобождения (4–8 мг) и плацебо. Доза удваивалась после 6 нед. каждого цикла. Среднее снижение домашнего САД СЛ превосходило таковое при приеме плацебо в среднем на 8 мм рт. ст. ( $p < 0,0001$ ), доксазозин и бисопролол на 4,0 и 4,5 мм рт. ст. ( $p < 0,0001$ ) соответственно. СЛ был наиболее эффективным методом снижения АД при любом уровне ренина плазмы, но его превосходство в данном исследовании было более очевидно при низких значениях ренина. Все препараты хорошо переносились больными (табл. 3). Только у 6 из 285 пациентов, получавших СЛ, уровень калия в сыворотке превышал 6,0 ммоль/л. Но срок лечения составлял только 12 нед., и можно предположить, что в долгосрочной перспективе при терапии СЛ могли возникнуть известные побочные эффекты в виде гинекомастии и мастопатии.

**Таблица 3. Профиль безопасности АМКР,  $\beta$ -блокатора и  $\alpha$ -блокатора в составе многокомпонентной терапии в лечении резистентной АГ**

Нежелательные явления	Бисопролол	Спиронолактон	Доксазозин	Плацебо	p
Все нежелательные явления	8 (2,6%)	7 (2,3%)	5 (1,7%)	5 (1,7%)	0,83
Серьезные нежелательные явления	68 (11,3%)	67 (10,4%)	58 (10,1%)	42 (9,1%)	0,71



**Рис. 1. Сравнительное исследование эффекта эплеренона и спиронолактона при АГ на фоне первичного альдостеронизма**

Еще одним показанием для назначения АМКР является первичный альдостеронизм (ПА), развившийся на фоне альдостерон-продуцирующей аденомы или двусторонней гиперплазии надпочечников. Связь между АГ и ПА выявлена более 50 лет назад. Первым зарегистрированным случаем был пациент с тяжелым течением АГ и гипокалиемией, связанными с повышенной секрецией альдостерона. У этого пациента АГ была вылечена адреналэктомией [36]. В настоящее время при выявлении ПА рекомендуемая стартовая доза СЛ составляет 12,5–25 мг/сут, достигая при необходимости 100 мг/сут и более. Считается, что ЭП обладает более низкой антиальдостероновой активностью и его стартовая доза должна быть 25 мг 2 р./сут [5]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании изучалось 16-недельное влияние СЛ (75–225 мг 1 р./сут) и ЭП (100–300 мг 1 р./сут) на уровень АД и риск развития побочных эффектов у больных с первичным альдостеронизмом. Диастолическое АД меньше снизилось при терапии ЭП ( $-5,6 \pm 1,3$  мм рт. ст.), чем при терапии СЛ ( $-12,5 \pm 1,3$  мм рт. ст.). Различия в  $-6,9$  мм рт. ст. ( $-10,6, -3,3$ ) были статистически достоверны ( $p < 0,001$ ). При этом у мужчин при терапии СЛ чаще развивалась гинекомастия – 21,2% случаев против 4,5% при приеме ЭП ( $p = 0,033$ ) и мастопатия у женщин (21,1% при терапии СЛ против 0,0% при терапии ЭП ( $p = 0,026$ )) (рис. 1) [37].

Надо отметить, что в исследовании J.D. Spence et al., опубликованном в 2017 г., ЭП в дозе 25–50 мг 2 р./сут значительно уменьшал резистентность к сопутствующей антигипертензивной терапии как при первичном, так и при вторичном гиперальдостеронизме [38].

Негативное влияние СЛ на сексуальную функцию у мужчин и развитие дисменореи у женщин известны давно и носят дозозависимый характер [39]. Эти побочные эффекты часто приводят к низкой приверженности лечению этим препаратом, несмотря на его доказанное положительное влияние на прогноз пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями [40]. Снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений при терапии АМКР у пациентов с АГ не изучалось. Тем более важным становится их влияние на качество жизни этой категории больных. Новый АМКР эплеренон обладает селективным действием на минералокортикоидные рецепторы, оказывая минимальный эффект на прогестероновые, андрогенные и глюкокортикоидные рецепторы. Именно с этими свой-

ствами связаны уменьшение его влияния на сексуальную функцию и лучшая переносимость [41]. В исследовании G.H. Williams et al. ЭП не отличался от эналаприла по числу отмен (7,9% против 9,3% в течение 6 мес. соответственно) и побочных эффектов со стороны половой сферы [42].

#### Заключение

При недостижении целевого уровня АД на фоне 3-компонентной терапии, включающей диуретик (резистентная АГ), к лечению могут быть присоединены АМКР: спиронолактон (стартовая доза 12,5–25 мг/сут) или эплеренон (стартовая доза 25–50 мг/сут). Ограничением к назначению этих препаратов является уровень калия сыворотки 5,0 ммоль/л и выше. При назначении АМКР при уровне калия сыворотки более 4,5 ммоль/л уровень креатинина и калия должен быть измерен через 2–4 нед.

При длительной терапии АГ контроль электролитного состава крови должен быть проведен через 4–12 нед. после назначения или увеличения дозы препарата и далее 1–2 раза в год. При назначении АМКР с хронической болезнью почек III степени (скорость клубочковой фильтрации – 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) уровень креатинина и калия должен измеряться после назначения или увеличения дозы через 2–4 нед. и далее 4–6 раз в год.

*Конфликт интересов отсутствует.  
Статья подготовлена в рамках выполнения  
государственного задания.*

#### Литература

1. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. A co-operative study // JAMA. 1977. Vol. 237. P.255–261.
2. Arterial hypertension. Report of a WHO expert committee // World Health Organ Tech Rep Ser. 1978. Vol. 22. P.7–56.
3. James P.A., Ortiz E. et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: (JNC8) // JAMA. 2014. Vol. 311(5). P.507–520.
4. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension // J Hypertens. 2003. Vol. 21. P.1983–1992.
5. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // J Hypertens. 2013. Vol. 31. P.1281–1357.
6. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. 2010. №3. С.5–26 [Rossijskoe medicinskoje obshhestvo po arterial'noj gipertonii (RMOAG), Vserossijskoe nauchnoje obshhestvo kardiologov (VNOK). Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertenzii. Rossijskie rekomendacii (chetvortyj pere-smotr) // Sistemye gipertenzii. 2010. №3. S.5–26 (in Russian)].
7. Psaty B.M., Lumley T., Furberg C.D. et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network metaanalysis // JAMA. 2003. Vol. 289. P.2534–2544.
8. Costanzo P., Perrone-Filardi P., Petretta M. et al. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175,634 patients // J Hypertens. 2009. Vol. 27. P.1136–1151.
9. Van Vark L.C., Bertrand M., Akkerhuis K.M. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients // Eur Heart J. 2012. Vol. 33. P.2088–2097.
10. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // BMJ. 2009. Vol. 338. P.b1665.
11. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials // Arch Intern Med. 2005. Vol. 165. P.1410–1419.
12. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials // Lancet. 2003. Vol. 362. P.1527–1535.
13. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) // JAMA. 2002. Vol. 288. P.2981–2997.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

*Эспиро снижает смертность у пациентов  
с сердечной недостаточностью  
и перенесших инфаркт миокарда*



 **акрихин**

Информация для медицинских  
и фармацевтических работников

**Снижает внезапную смертность на 1/3<sup>1</sup>**  
**Снижает количество госпитализаций<sup>2</sup>**  
**Улучшает функцию миокарда<sup>3</sup>**

- 1 - Pitt B et al. Eur. J Heart Fail // 2006; 8: 295-301.
- 2 - Zannad et al., N Engl J Med. (10.1056/NEJM oa 1009492) November 14, 2010
- 3 - Udelson JF. Et al., Circ. Heart Fail. 2010;3: 347-353

Производитель – фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша  
АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область, Ногинский район,  
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03