

Блокада альдостерона в лечении артериальной гипертензии (аспекты применения эплеренона)

Профессор М.А. Гуревич, Н.А. Кузьменко

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

РЕЗЮМЕ

В последние годы появляется все больше данных о роли альдостерона в организме человека. В статье показано, что длительное повышение концентрации альдостерона влияет на уровень артериального давления (АД), приводит к развитию осложненных сосудистых заболеваний, заболеваний сердца и почек, а также к метаболическим нарушениям; способствует реабсорбции натрия и экскреции калия и ионов водорода; увеличивает свободнорадикальное окисление, приводя к развитию воспаления, ремоделирования, апоптоза и фиброза. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов – спиронолактон и эплеренон используются для лечения артериальной гипертензии (АГ) и особенно резистентной АГ. В статье рассматриваются современные аспекты клинического применения селективного антагониста минералокортикоидных рецепторов – эплеренона при лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Приводится доказательная база применения эплеренона при лечении больных с разными заболеваниями. Оговариваются аспекты профиля безопасности препаратов, относящихся к антагонистам минералокортикоидных рецепторов. Приведены преимущества использования эплеренона по сравнению со спиронолактоном с точки зрения снижения частоты появления возможных побочных эффектов. Эффекты эплеренона в терапии больных АГ показаны во многих рандомизированных клинических исследованиях, а также на основании небольшого собственного опыта.

Ключевые слова: альдостерон, артериальная гипертензия, осложнения, эплеренон, комбинированное применение, резистентная артериальная гипертензия.

Для цитирования: Гуревич М.А., Кузьменко Н.А. Блокада альдостерона в лечении артериальной гипертензии (аспекты применения эплеренона) // РМЖ. 2017. № 11. С. 776–779.

ABSTRACT

Blockade of aldosterone in the treatment of arterial hypertension (aspects of the use of eplerenone)

Gurevich M.A., Kuzmenko N.A.

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy

In recent years there is more and more data on the role of aldosterone in the human body. The article shows that a prolonged increase in aldosterone concentration affects the level of blood pressure, leads to the development of complications of vascular diseases, heart and kidney diseases, as well as to metabolic disorders; promotes the reabsorption of sodium and the excretion of potassium and hydrogen ions; increases free radical oxidation, leading to the development of inflammation, remodeling, apoptosis and fibrosis. Antagonists of mineralocorticoid receptors - spironolactone and eplerenone are used for the treatment of arterial hypertension and, especially, in the treatment of resistant arterial hypertension. The article deals with modern aspects of the clinical use of eplerenone, a selective antagonist of mineralocorticoid receptors, in the treatment of patients with cardiovascular diseases. The evidence base for the use of eplerenone in the treatment of patients with various diseases is given. The aspects of the safe use of mineralocorticoid receptors antagonists are discussed. The advantages of using eplerenone in comparison with spironolactone are given in terms of reducing the incidence of possible side effects. The effects of eplerenone in the therapy of patients with AH are shown in many randomized clinical trials and on the basis of own experience.

Key words: aldosterone, arterial hypertension, complications, eplerenone, combined use, arterial hypertension resistant to treatment.

For citation: Gurevich M.A., Kuzmenko N.A. Blockade of aldosterone in the treatment of arterial hypertension (aspects of the use of eplerenone) // RMJ. 2017. № 11. P. 776–779.

Эффекты альдостерона

Альдостерон – стероидный гормон, образование и выделение которого регулируется ангиотензином II. Длительное повышение концентрации альдостерона влияет на уровень АД, способствует развитию осложнений сосудистых заболеваний, болезней сердца и почек, метаболических нарушений [1].

Альдостерон активирует симпатический отдел вегетативной нервной системы, стимулирует реакции свободно-радикального окисления, что приводит к развитию воспаления, ремоделирования, апоптоза и фиброза.

Два известных в России препарата относятся к классу антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР):

спиронолактон и эплеренон. Спиринолактон – неселективный, конкурентный АМР, который сходен по структуре с прогестероном и метаболизируется в печени в активные метаболиты. Кроме этого спиронолактон действует и как антагонист андрогеновых рецепторов и агонист прогестероновых рецепторов. Подобное действие спиронолактона на стероидные рецепторы связано с развитием побочных эффектов: гиперкалиемии, нарушения менструального цикла у женщин, гинекомастии у мужчин, гирсутизма и снижения либидо.

Эплеренон – производное спиронолактона, селективный АМР с ограниченной перекрестной реактивностью для андрогеновых и прогестероновых рецепторов, вследствие этого не оказывает выраженного побочного действия на

половую сферу, как это наблюдается при применении спиронолактона. АМР широко используют для лечения многих заболеваний: первичного альдостеронизма (ПАС), АГ, в т.ч. резистентной (устойчивой к лечению) АГ (УЛАГ), obstructive апноэ во время сна, сердечной недостаточности (СН) и хронической болезни почек (ХБП).

Влияние на развитие артериальной гипертензии

Распространенность ПАС в общей популяции больных АГ анализировалась в исследовании, включавшем 609 больных АГ. У 6,1% больных АГ средняя концентрация альдостерона в крови достигала $9,67 \pm 6,93$ нг/дл [2]. В подгруппе больных АГ III степени (систолическое артериальное давление (САД) >180 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление (ДАД) >110 мм рт. ст.) распространенность ПАС достигала 13,2%, у больных АГ II степени (САД – 160–179 мм рт. ст. или ДАД 100–109 мм рт. ст.) она составляла 8%, а у больных АГ I степени (САД 140–159 мм рт. ст. и/или ДАД 90–99 мм рт. ст.) – 2% [2].

Имеются сведения, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) у больных ПАС отличается формированием патологического фиброза миокарда, способствующего нарушению диастолической функции сердца [3, 4]. По сравнению с больными с неосложненной АГ, при ПАС значительно увеличивается риск развития сердечно-сосудистых осложнений – ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта, фибрилляции предсердий, СН, что объективно подтверждает отрицательную роль высокой концентрации альдостерона в крови [5–7].

Эффективность применения эплеренона

При АГ

Имеется непосредственная прямая связь между концентрацией альдостерона в крови и частотой развития АГ [8, 9], в т.ч. и УЛАГ [10, 11]. В течение многих лет АМР используются с определенными успехами в лечении АГ [12].

При выполнении относительно небольшого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования (РКИ), в которое был включен 341 больной АГ, оценивали антигипертензивное действие добавления эплеренона к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокатору рецепторов ангиотензина II (БРА II), эффективность монотерапии которыми была недостаточной. Получены объективные сведения о том, что добавление в лечебную схему эплеренона по сравнению с плацебо в течение 8 нед. приводило к статистически значимому снижению САД в подгруппах больных, принимавших иАПФ или БРА, и к снижению ДАД в подгруппах больных, принимавших БРА [13]. Следовательно, эффективность использования АМР для снижения АД была подтверждена у достаточно большого контингента больных с АГ.

При выполнении двойного слепого РКИ 4-E Left Ventricular Hypertrophy Study сравнивали влияние изолированного применения эплеренона (по 200 мг/сут) или энalapрила (по 40 мг/сут), а также комбинированного применения эплеренона (по 200 мг/сут) и энalapрила (по 10 мг/сут) в течение 9 мес. на регресс ГЛЖ, оцениваемую с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [14]. Результаты применения эплеренона и энalapрила показали одинаковую эффективность по влиянию на регресс ГЛЖ и снижение АД, а сочетанный прием эплеренона и

энalapрила вызывал более выраженный регресс ГЛЖ и снижение уровня САД по сравнению с изолированным приемом эплеренона [14].

Таким образом, результаты вышеприведенных исследований позволяют предположить, что у больных АГ применение АМР приводит не только к снижению АД, но также способствует уменьшению выраженности поражения органов-мишеней, в т.ч. регрессу ГЛЖ.

При УЛАГ

По обозначению экспертов, УЛАГ определяется как сохранение АД выше целевого уровня, несмотря на прием оптимальных доз 3-х антигипертензивных препаратов, относящихся к различным классам, одним из которых является диуретик [15].

Установлено, что при длительном течении УЛАГ с высоким уровнем АД, а также при дополнительных факторах риска (ожирение, сахарный диабет (СД), нарушения функции почек), имеется повышенный риск развития отрицательных исходов.

По результатам международного регистра REACH, распространенность УЛАГ среди больных со стабильно повышенным АД достигает 12,7% [16]. В подгруппе больных УЛАГ в течение 4-х лет наблюдения статистически значительно нарастает смертность от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), частота развития ИМ или инсульта. У таких больных нередко имеется вторичная АГ, наиболее часто связанная с ПАС, который выступает одной из важных причин устойчивости гипертонии к лечению.

Примерно у 10% больных АГ обнаруживаются биохимические признаки ПАС, отмечается более высокая вероятность УЛАГ. Среди больных УЛАГ распространенность ПАС достигает 17–22% [10, 17], что заметно выше, чем среди больных АГ, у которых отсутствует устойчивость к лечению. В группе УЛАГ по сравнению с участниками контрольной группы отмечены более высокие концентрации альдостерона в крови ($13 \pm 0,5$ и $8,4 \pm 0,7$ нг/дл соответственно) [18].

Обсервационное проспективное исследование с участием больных УЛАГ как и при наличии гиперальдостеронизма, так и при его отсутствии свидетельствовало о том, что применение спиронолактона в течение 3-х месяцев сопровождалось статистически значимым снижением САД и массы миокарда ЛЖ [19].

Преимущества применения АМР у больных УЛАГ не зависят от концентрации альдостерона в крови.

Опубликованы результаты метаанализа 15 исследований [20], которые включали 1204 больных УЛАГ, они свидетельствовали об эффективности и высоком профиле безопасности применения АМР, в т.ч. эплеренона [21] для снижения АД. САД снижалось в среднем на 24,26 мм рт. ст. и ДАД на 7,79 мм рт. ст. В ходе выполнения плацебо-контролируемого перекрестного РКИ PATHWAY 2 [22, 23] были получены данные о более выраженном снижении АД (в среднем на 12,8 мм рт. ст.) при добавлении к терапии АМР спиронолактона по сравнению с дополнительным применением биспролола или доксазозина в течение 12 нед. лечения.

Эффекты эплеренона у больных АГ исследовались в ходе выполнения 11 РКИ [24]. Была продемонстрирована эффективность применения эплеренона как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими антигипертензивными средствами.

При некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях

В 2003 г. были опубликованы результаты международного двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study). В исследование было включено 6642 больных с систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса (ФВ) ЛЖ – менее 40%) после перенесенного ИМ, начиная с 3–14-х суток после развития клинических проявлений ИМ [25]. Через 27 месяцев терапии эплеренон снижал риск летального исхода по любым причинам (общую смертность) на 15% (ОР – 0,85; 95% ДИ – 0,75–0,96; $p=0,008$) по сравнению с плацебо, преимущественно за счет снижения смертности в результате нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы. Риск сердечно-сосудистой смерти / госпитализации в группе эплеренона снизился на 13% (ОР – 0,87; ДИ – 0,79 – 0,954; $p=0,002$). Установлено, что низкая (25 мг/сут) доза эплеренона также обеспечивала заметное снижение смертности и заболеваемости в ранние сроки после ИМ. Вероятным объяснением выраженных кардиопротективных эффектов эплеренона у больных ИМ с дисфункцией ЛЖ и признаками СН может быть замедление раннего электрического и структурного ремоделирования ЛЖ [26]. Эплеренон не влияет на процессы формирования постинфарктного рубца, напротив, предотвращая реактивный фиброз в участках, отдаленных от зоны ИМ, может препятствовать процессу постинфарктного ремоделирования сердца и улучшать прогноз жизни пациентов [27]. Концентрация альдостерона в крови больных, включенных в исследование, была нормальной, что может служить достаточным подтверждением эффективности применения АМР у больных с хронической СН (ХСН) и нормальным уровнем альдостерона в крови.

Существенное влияние на тактику применения АМР оказали также опубликованные в 2011 г. результаты двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ EMPHASISHF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) [28] с участием 2737 больных с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВЛЖ – 30% и менее или в диапазоне 30–35% при сочетании с уширенным более 130 мс комплексом QRS по данным ЭКГ) и ХСН, соответствующей 2-му функциональному классу по классификации NYHA, на фоне адекватной лекарственной терапии. В ходе выполнения исследования, основной комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ и первой госпитализации по поводу утяжеления СН в группе эплеренона и группе плацебо достигал 18,3 и 25,9% соответственно (ОР=0,63 при 95% ДИ от 0,54 до 0,74; $p<0,001$). Исследование было прекращено досрочно в связи с преимуществом применения эплеренона по сравнению с плацебо, по данным промежуточного анализа.

Алгоритм диагностики сердечной недостаточности и назначения антагонистов минералокортикоидных рецепторов приведен на рисунке 1 [29].

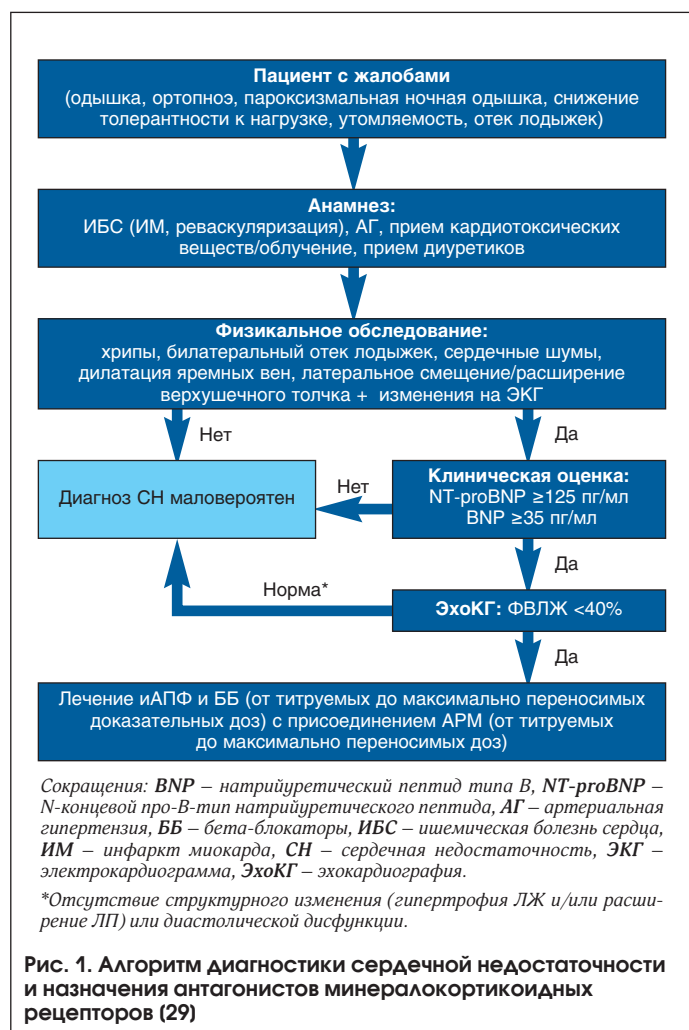
Фармакодинамические преимущества и новые возможности использования в клинической практике

Несмотря на удовлетворительную переносимость спиронолактона в течение непродолжительного лечения, по-видимому, при более длительном лечении больных УЛАГ следует в качестве АМР использовать эплеренон.

Эплеренон лишен эффектов, обусловленных взаимодействием с андрогеновыми и прогестероновыми рецеп-

торами (гинекомастии, масталгии, импотенции, гирсутизма, нарушения менструального цикла). Аффинность к этим рецепторам у эплеренона в 100–1000 раз ниже, чем у спиронолактона. Обладая также более низкой аффинностью и к МР in vitro, доза эплеренона in vivo составляет 50–75% от дозы спиронолактона для развития адекватной альдостероновой блокады [30]. Период полувыведения эплеренона составляет 3–5 ч в отличие от спиронолактона. Эплеренон не имеет активных метаболитов (метаболизируется с участием изофермента CYP3A4 цитохрома P450), и насыщение препаратом наступает уже через 48 ч от начала терапии [31].

Экскреция эплеренона происходит через почки (около 67%) и через желудочно-кишечный тракт (около 33%). Вышеперечисленные свойства дают возможность более легкого «управления» этим препаратом, что важно при лечении пациентов с тяжелой ХСН. Именно у данного контингента при интенсивной мочегонной терапии петлевыми диуретиками в сочетании со спиронолактоном (даже при тщательном мониторинге диуреза и веса больного) часто происходит нарастание уровня креатинина и калия даже спустя несколько дней после отмены спиронолактона из-за наличия активных метаболитов препарата и длительного периода их полувыведения (от 12 до 96 ч). В такой ситуации период выведения спиронолактона из организма может значительно возрасти, т. к. пациенты с тяжелой декомпенсированной ХСН, как правило, имеют нарушение не только функции почек, но и печени. В этом отношении при-



Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

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

менение эплеренона обладает более высоким профилем безопасности (данные EPHEBUS на дозе 50 мг/сут): через год гиперкалиемия (>6,0 ммоль/л) развивалась у 5,5% больных на эплереноне против 3,9% больных на плацебо ($p=0,002$) и чаще встречалась при низком клиренсе креатинина (<50 мл/мин), начальной гиперкалиемии (>5,5 ммоль/л). Главный вывод из анализа результатов EPHEBUS: гиперкалиемия, развивающаяся в ответ на терапию эплеренонем, предсказуема, управляема и нефатальна.

К сожалению, частота применения АМР у больных с показаниями к их применению равна лишь 33–36% [32, 33]. При выборе определенного АМР его высокая стоимость нередко являлась определяющим фактором. Именно высокая стоимость в течение относительно длительного времени ограничивала широкое применение эплеренона [34]. Внедрение в лечебную практику эффективных дженериков эплеренона, более дешевых по цене по сравнению с оригинальным препаратом позволяет расширить его использование в реальной клинической практике.

Эспиро (АО «Акрихин») биоэквивалентен оригинальному эплеренону, что в сочетании с экономической доступностью, вероятно, позволит использовать его по тем же показаниям, что и оригинальный эплеренон, а также повысит приверженность пациентов к лечению.

Заключение

Из вышеизложенного следует, что длительное повышение концентрации альдостерона в крови выявляется при многих ССЗ и способствует увеличению риска развития их осложнений. Гиперальдостеронизм при многих заболеваниях подтверждается результатами клинических исследований, доказавшими эффективность применения АМР у больных с такими заболеваниями, как ПАС, АГ, УЛАГ, ХСН, ХБП. По-видимому, этот список будет в дальнейшем продолжен.

Блокада эффектов альдостерона, по-видимому, перспективное направление современной научной и практической медицины, развитие которого позволит улучшить результаты лечения больных с различными заболеваниями. Появление дженериков эплеренона должно способствовать его использованию у широкого круга больных, имеющих показания к его применению.

Литература

1. Deinum J., Rixsen N.P., Lenders J.W. Pharmacological treatment of aldosterone excess // *Pharmacol Ther.* 2015. Vol. 154. P. 120–133.
2. Mosso L., Carvajal C., Gonzalez A., Barraza A., Avila F., Montero J. et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease // *Hypertension.* 2003. Vol. 42(2). P. 161–165.
3. Rossi G.P., Di Bello V., Ganzaroli C., Sacchetto A., Cesari M., Bertini A. et al. Excess aldosterone is associated with alterations of myocardial texture in primary aldosteronism // *Hypertension.* 2002. Vol. 40(1). P. 23–27.
4. Muiesan M.L., Salvetti M., Paini A., Agabiti-Rosei C., Monteduro C., Galbassini G. et al. Inappropriate left ventricular mass in patients with primary aldosteronism // *Hypertension.* 2008. Vol. 52(3). P. 529–534.
5. Milliez P., Girerd X., Plouin P.F., Blacher J., Safar M.E., Mourad J.J. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism // *J Am Coll Cardiol.* 2005. Vol. 45(8). P. 1243–1248.
6. Catena C., Colussi G., Nadalini E., Chiuch A., Baroselli S., Lapenna R., Sechi L.A. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment // *Arch Intern Med.* 2008. Vol. 168(1). P. 80–85.
7. Born-Frontsberg E., Reincke M., Rump L.C., Hahner S., Diederich S., Lorenz R. et al. Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry // *J Clin Endocrinol Metab.* 2009. Vol. 94(4). P. 1125–1130.

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



 **акрихин**

Информация для медицинских и фармацевтических работников

Снижает внезапную смертность на 1/3¹
 Снижает количество госпитализаций²
 Улучшает функцию миокарда³

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