

# Роль эплеренона в лечении кардиоваскулярной патологии

К.м.н. А.А. Трошина

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва  
ГБУЗ «ГКБ № 52» ДЗ г. Москвы

## РЕЗЮМЕ

Заболеемость сердечно-сосудистой патологией сохраняет лидирующую позицию по причине инвалидизации и смертности во всем мире. Наиболее значимыми (по социальной и экономической нагрузке) в сердечно-сосудистом континууме являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Распространенность ИБС в нашей стране составляет 13,5%, в США – почти в 2 раза ниже (7%). В 2013 г. каждое 9-е свидетельство о смерти в Соединенных Штатах было связано с ХСН. На сегодняшний день, говоря о лечении сердечно-сосудистых заболеваний, важно отметить, что пациент должен получить патогенетическую терапию не только для коррекции качества жизни, но и для улучшения прогноза, снижения риска сердечно-сосудистой смертности. В данной статье приведены современные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХСН (ESC 2016, АНА 2016). Отражен комплексный подход в выборе патогенетической терапии, и в частности по применению одного из современных фармакологических препаратов – эплеренона (Эспиро, Polpharma, S.A., Польша) при лечении кардиоваскулярной патологии. Затронуты вопросы эффективности и безопасности назначения препарата пациентам с сочетанием ИБС и ХСН.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, эплеренон, Эспиро.

**Для цитирования:** Трошина А.А. Роль эплеренона в лечении кардиоваскулярной патологии // РМЖ. 2017. № 14. С. 1073–1076.

## ABSTRACT

The role of eplerenone in treatment of cardiovascular pathology

Troshina A.A.

<sup>1</sup> Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

<sup>2</sup> City Clinic No. 52, Moscow

The cardiovascular pathology keeps a leading position among the reasons for disability and mortality worldwide. Ischemic heart disease (IHD) and chronic heart failure (CHF) have the most significant social and economic value in the cardiovascular continuum. The prevalence of IHD in our country is 13.5%, in the US – almost 2 times lower – 7%. In 2013 every 9th death certificate in the United States was associated with CHF. To date, when talking about the treatment of cardiovascular diseases (CVD), the clinician needs to assign the pathogenetic therapy in order not only to correct the patient's quality of life, but also to improve the prognosis, reduce the risk of cardiovascular mortality. This article shows the positions of current clinical recommendations for the diagnosis and treatment of CHF (ESC 2016, AHA 2016). The complex approach in the choice of pathogenetic therapy is reflected, in particular the use of one of the modern pharmacological preparations of eplerenone (Espiro (Polpharma, S.A., Poland)) in the treatment of cardiovascular pathology. The article discusses the efficacy and safety of using this drug in patients with a combination of ischemic heart disease and chronic heart failure.

**Key words:** ischemic heart disease, chronic heart failure, mineralocorticoid receptor antagonists, eplerenone, espiro.

**For citation:** Troshina A.A. The role of eplerenone in treatment of cardiovascular pathology // RMJ. 2017. № 14. P. 1073–1076.

Сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) связано 57% смертности в РФ [1, 2] и 30% – в мире [2, 3]. Наиболее значимыми (по социальной и экономической нагрузке) в сердечно-сосудистом континууме являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Распространенность ИБС в нашей стране составляет 13,5%, в США – почти в 2 раза ниже (7%) [4]. В 2013 г. каждое 9-е свидетельство о смерти (из общего количества смертей – 284 388) в Соединенных Штатах было связано с сердечной недостаточностью (ХСН) [1]. ХСН – закономерный итог развития таких заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ), ИБС. Более редкими причинами служат пороки сердца, сахарный диабет (СД), заболевания почек и др. Из-за высокой смертности в США СН называют «сертификатом смерти» [5], а в Европе считают, что именно СН вызывает «эпидемию госпитализаций» [6].

## Классификация СН

Согласно современным рекомендациям, диагнозу СН должен соответствовать комплекс определенных клинико-функциональных проявлений. Интересный подход предложило Американское общество кардиологов, дополнив общепринятую классификацию функциональных классов СН (NYHA I–IV) стадийной клинико-патофизиологической классификацией течения СН (стадии А–D) [5, 7]. Американские коллеги обсуждают параллельное течение СН с АГ и другими нозологиями и акцентируют внимание на взаимосвязанной стратегии лечения.

Стадия А («пре-СН») имеет место при наличии факторов риска (АГ, СД, ожирение, дислипидемия, курение, сосудистое старение, интоксикация), которые выступают триггерами развития СН. При правильной коррекции факторов риска это наиболее благоприятная стадия для предотвращения СН. Стадия В характеризуется поражением

органов-мишеней, в частности ремоделированием миокарда. Стадия С – «клиническая СН» с систолической и/или диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и проявлениями клинических симптомов [7]. Стадия D – стадия рефрактерной, терминальной СН [3]. Предложенная классификационная схема «А-D» нашла свое отражение в последних рекомендациях по лечению СН в США [5] и коррелирует с рекомендациями по лечению АГ [8]. Европейские исследователи пока применяют традиционную классификацию СН по классам (NYHA I–IV) [6]. Российские рекомендации используют объединенную классификацию Василенко – Стражеско и NYHA I–IV [9].

**Лечение**

Выбор лечения на любом этапе заболеваний кардиоваскулярного континуума включает назначение патогенетической и симптоматической терапии. По современным представлениям при этом огромное значение имеет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а в стадии ХСН блокада РААС является основной задачей фармакотерапии. Период конца XX – начала XXI в. отмечен усиленным вниманием к доказательной базе клинической эффективности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II) во всех областях кардиофармакологии. Однако на фоне успешного применения иАПФ и БРА II значимость другого важнейшего компонента РААС – альдостероновой системы – в патогенезе событий сердечно-сосудистого континуума была преуменьшена.

Результаты крупных клинических испытаний последних десятилетий: *RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study)*, *EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study)*, *EMPHASIS-HF*

*(Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure)* – демонстрируют, что воздействие на альдостероновое звено РААС позволяет улучшить прогноз жизни пациентов (повышение выживаемости и улучшение качества жизни) при ХСН.

**Роль альдостерона в прогрессии ССЗ**

Гормон альдостерон, который секретируется в клубочковой зоне надпочечников, впервые был получен S.A. Simpson et al. более 50 лет назад. Мы знаем, что гиперальдостеронизм – один из ключевых моментов патогенеза ХСН (вне зависимости от причины ее возникновения) [9–12]. Чем обусловлена высокая концентрация альдостерона при ХСН? С одной стороны, повышенной продукцией гормона надпочечниками в связи с гиперактивацией РААС, с другой – нарушенной инактивацией альдостерона в печени. Таким образом, задержка натрия и жидкости под влиянием альдостерона приводит к объемной перегрузке сердца. При этом альдостерон способствует развитию фиброза миокарда, снижая компенсаторные возможности сердца (одновременно повышая риск развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти) [10, 13, 14]. В итоге этих патофизиологических процессов у пациентов наблюдается прогрессирующая систолическая дисфункция ЛЖ.

Блокада альдостерона является одним из основных патогенетических моментов терапии у пациентов с ХСН. На сегодняшний день в РФ имеется два антагониста минералокортикоидных рецепторов (АМР) – неселективный спиронолактон и селективный эплеренон.

Во многих рандомизированных исследованиях АМР доказали свою эффективность по снижению частоты госпитализации, уменьшению риска сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ХСН (табл. 1). В РФ применение АМР при ХСН регламентируется совместными клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества и Общества специалистов по сердечной недостаточности (4-й пересмотр, 2013 г.) [9].

Однако, несмотря на очевидную достоверность множества клинических исследований (согласно заключению American Heart Association/American College of Cardiology АМР получили I класс рекомендаций), в настоящее время препараты АМР в клинической практике используются недостаточно. Согласно статистике, в США эти препараты назначаются только 32% из общего числа больных, для которых они могли бы быть актуальны [15, 16].

Рассмотрим более подробно доказательную базу применения АМР у пациентов с ХСН. Первым крупным исследованием АМР было рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование *RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study)* (n=1663) с оценкой эффективности и профиля безопасности спиронолактона у больных с тяжелой ХСН (III и IV класс по NYHA) и фракцией выброса ЛЖ (ФВЛЖ) ≤35%. Основная терапия включала иАПФ, петлевые диуретики и дигоксин; и только 10% в обеих исследуемых группах получали терапию бета-блокаторами. В исследовании не участвовали пациенты с почечной недостаточностью и гиперкалиемией (уровень калия >5 ммоль/л). Исследование было прекращено досрочно, на этапе промежуточного анализа результатов (24 мес.) в связи с достоверным подтверждением более низкой смертности в группе спиронолактона по сравнению с группой плацебо: общей смертности – на

**Таблица 1. Результаты основных исследований АМР при ХСН**

Исследуемые показатели	RALES (ХСН III–IV ФК, ФВ≤35%)	EPHESUS (ОИМ, ФВ<40%, ХСН 90%)	EMPHASIS-HF (ХСН II ФК, ФВ≤35%)
Число больных	1663	6642	2737
Препарат	Спиронолактон	Эплеренон	Эплеренон
Доза, мг/сут	27,0	42,6	39,1
Средняя ФВЛЖ, %	25	33	26
иАПФ/БРА II, %	95	97	96
БАБ, %	10	75	86
Смертность за 1 год, %			
общая	25	14	8
сердечно-сосудистая	18	12	7
Расхождение кривых смертности, мес.	<3	<3	≤12
Динамика риска смерти, %	–30	–15	–24
Госпитализация из-за ХСН, %	–35	–15	–42
Расхождение кривых потребности в госпитализации из-за ХСН, мес.	<3	<3	<3

Примечание. БАБ – бета-адреноблокаторы, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ФВЛЖ – фракция выброса ЛЖ, ФК – функциональный класс

## Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

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

30% (ОР 0,7; 95% ДИ 0,60–0,82;  $p < 0,001$ ), сердечно-сосудистой смертности – на 31% (ОР 0,69; 95% ДИ 0,58–0,82;  $p < 0,001$ ). Кроме того, в группе терапии АМР риск внезапной сердечной смерти и смерти от прогрессирования ХСН, а также частота госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам были значительно ниже, чем в группе плацебо [14, 17].

В исследовании EPHECUS (*Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*) изучался селективный АМР – эплеренон в дозе 25–50 мг/сут в группе пациентов с ХСН, развившейся после ИМ [18, 19]. Это многоцентровое двойное слепое исследование включало 6632 пациента. Основными критериями включения в исследование служили ИМ в анамнезе, ФВЛЖ  $\leq 40\%$ , симптомы ХСН в течение 3–14 дней после острого ИМ, СД в анамнезе. Критериями исключения являлись применение калийсберегающих диуретиков, концентрация креатинина в плазме крови  $> 2,5$  мг/дл (220 мкмоль/л) и гиперкалиемия (уровень калия  $> 5$  ммоль/л). Все пациенты получали адекватную терапию, при наличии показаний им проводилась коронарная реваскуляризация.

Через 27 мес. терапии в группе эплеренона смертность от всех причин была ниже на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ 0,75–0,96;  $p = 0,008$ ), а сердечно-сосудистая смертность – на 13% ниже (ОР 0,83; 95% ДИ 0,72–0,94;  $p = 0,005$ ), чем в группе плацебо. Кроме того, в структуре сердечно-сосудистой смертности отмечена более низкая частота внезапной сердечной смерти. Частота госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам была также ниже в группе антагонистов рецепторов альдостерона. Касательно побочных эффектов отмечено, что частота развития гинекомастии была одинакова в обеих группах, в группе эплеренона встречалась более тяжелая гиперкалиемия (5,5 против 3,9%,  $p = 0,002$ ). При субанализе продемонстрировано, что на 30-й день терапии в группе эплеренона смертность от всех причин была ниже на 31% (95% ДИ 0,54–0,89;  $p = 0,004$ ), а сердечно-сосудистая смертность – на 32% (95% ДИ 0,53–0,88;  $p = 0,003$ ) ниже, чем в группе плацебо [19].

Как мы видим, исследования RALES и EPHECUS дали убедительную доказательную базу того, что применение АМР у пациентов с тяжелой ХСН оправданно, однако остается открытым вопрос о необходимости применения этих препаратов у пациентов с умеренно выраженной ХСН.

Исследование EMPHASIS-HF (*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*) ставило целью расширить показания к применению АМР у пациентов с умеренными симптомами ХСН [20]. Исследование включало 2737 пациентов с ХСН II класса (по NYHA) и ФВЛЖ  $\leq 35\%$ , которые были разделены на 2 группы: с применением эплеренона 25 мг и с применением плацебо 1 р./сут. Все пациенты получали терапию бета-блокаторами, иАПФ или БРА II в максимально переносимых дозировках. Исследование было остановлено досрочно, на этапе промежуточного анализа (21 мес.), когда были получены данные, что частота достижения комбинированной первичной конечной точки (смертность от сердечно-сосудистых причин или госпитализация из-за ХСН) была достоверно ниже в группе эплеренона, чем в группе плацебо: 18,3 и 25,9% соответственно (ОР 0,63; 95% ДИ 0,54–0,74;  $p < 0,001$ ). Смертность от всех причин в группе эплеренона и группе сравнения составила 12,5 и 15,5% соответственно (ОР 0,76; 95% ДИ 0,62–0,93;  $p = 0,008$ ), а сердечно-сосуди-



**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. *Eur. J. Circ. Heart Fail.* 2010;3: 347-353

стая смертность –10,8 и 13,5% соответственно (ОР 0,76; 95% ДИ 0,61–0,94;  $p=0,01$ ). Частота возникновения гиперкалиемии (уровень калия более 5,5 ммоль/л) была достоверно выше в группе эплеренона (11,8 против 7,2% в группе плацебо;  $p<0,001$ ), однако значимых различий в выраженном повышении уровня калия (более 6 ммоль/л) между группами не выявлено (2,5 и 1,9% соответственно;  $p=0,29$ ), несмотря на то, что у 1/3 пациентов расчетный уровень скорости клубочковой фильтрации был  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Таким образом, убедительно показано, что эплеренон улучшает прогноз жизни пациентов при умеренной ХСН.

Мы рассмотрели подробно, каким пациентам показаны АМР. **Остается не менее важный вопрос: для какой категории пациентов такая терапия нецелесообразна?**

Ответим сразу: конечно, для пациентов с ХСН I (по NYHA) при нормальных значениях натрийуретического пептида, т. к. риск осложнений будет превышать пользу терапии. В недавнем проспективном исследовании TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist, 2013 г.,  $n=3445$ ) с участием больных с хронической сердечной диастолической недостаточностью (ФВЛЖ  $>45\%$ ) прием спиронолактона в течение 3,3 года не изменил суммарного риска смерти от ССЗ, частоты обратимой остановки кровообращения и госпитализаций по поводу ХСН [21]. В другом небольшом проспективном исследовании с участием больных ХСН при сохранной ФВЛЖ ( $n=400$ ) назначение спиронолактона в дозе 25 мг/сут в течение 12 мес. привело к улучшению эхокардиографических показателей диастолической функции сердца и нейрогормональных показателей тяжести заболевания (уровень натрийуретического пептида плазмы), но не изменил клиническую картину (симптомы, функциональную активность больных, частоту госпитализаций) [22]. Не решен вопрос о применении АМР у пациентов с острой СН и острой декомпенсированной ХСН. Таким больным не стоит назначать ни один из АМР при исходной гиперкалиемии и почечной недостаточности.

#### Какой АМР предпочтителен в клинической практике?

На сегодняшний день прямых сравнений эффективности и профиля безопасности спиронолактона и эплеренона нет. Современные рекомендации также не отдают предпочтения ни одному из препаратов. Большинство врачей предпочитают более известный и проверенный препарат – спиронолактон. Однако разумнее назначать терапию исходя из риска развития побочных явлений. Развитие гинекомастии и мастодинии на фоне терапии спиронолактоном нередко является основанием для прекращения приема препарата, преимущественно пациентами мужского пола. Исследование RALES продемонстрировало, что гинекомастия развивается довольно часто – в 10% случаев [14, 17]. По данным ретроспективных исследований, побочные эффекты при лечении АМР в виде гинекомастии и мастодинии наблюдаются в 3,9–10,0% случаев [19, 20]. Вероятно, данный побочный эффект носит дозозависимый характер и чаще встречается при назначении высоких доз спиронолактона по поводу первичного гиперальдостеронизма (50–200 мг/сут). У женщин спиронолактон иногда вызывает аномальные метроррагии в межменструальном периоде [23]. Возможной причиной развития таких эффектов считается конкурентное ингибирование спиронолактоном андрогеновых и прогестероновых рецепторов. Эплеренон является селективным АМР и на рецепторы к половым гормонам не влияет. Ни одно рандомизированное исследование

не показало, что частота побочных эффектов со стороны молочных желез на фоне лечения эплереноном отличалась от таковой в группе плацебо.

Из-за фармакокинетических различий антигипертензивное действие эплеренона слабее, чем спиронолактона [12, 24]. Однако при лечении тяжелой терминальной ХСН это может оказаться дополнительным преимуществом эплеренона перед спиронолактоном, т. к. при тяжелых стадиях заболевания у пациентов развивается артериальная гипотензия, что осложняет назначение лекарственных средств, улучшающих прогноз (бета-адреноблокаторы, иАПФ) и устраняющих симптомы заболевания (диуретики, вазодилататоры).

Что касается гиперкалиемии, то прямых сравнений частоты ее развития на фоне лечения спиронолактоном и эплереноном нет, однако имеются основания полагать, что при одинаковых суточных дозах спиронолактон будет вызывать ее чаще, поскольку прочнее эплеренона связывается с минералокортикоидными рецепторами, обладает большим периодом полувыведения и, кроме того, образует активный метаболит канренон [25].

Наконец, по мере лицензирования производства доступность эплеренона и спиронолактона во многих странах уже начинает сравниваться. Специалисты здравоохранения Австралии, Великобритании, Испании и некоторых других стран подтвердили экономическую целесообразность применения эплеренона [26, 27]. В РФ эплеренон доступен в таблетированной форме под несколькими торговыми названиями, одно из них – Эспиро (Polpharma, S.A., Польша) в дозировке 25 и 50 мг.

#### Заключение

Согласно данным рандомизированных исследований, антагонисты минералокортикоидных рецепторов – спиронолактон и эплеренон доказанно эффективно улучшают прогноз жизни пациентов с умеренной и тяжелой ХСН независимо от ее этиологии. Современные рекомендации диктуют, что обязательным компонентом терапии (в отсутствие прямых противопоказаний) являются АМР. В настоящее время эплеренон имеет большую доказательную базу, чем спиронолактон. Поэтому эплеренон (Эспиро) имеет более определенные показания к назначению, нежели спиронолактон.

Гиперкалиемия и почечная дисфункция – самые распространенные из побочных эффектов АМР при длительном применении, однако при адекватной и регулярной оценке безопасности врач всегда сможет избежать развития осложнений. Эплеренон лучше переносится больными, чем спиронолактон, и поэтому обеспечивает лучшую приверженность длительному лечению ХСН. Оба препарата достоверно снижают затраты на стационарное лечение пациентов с ХСН.

#### Литература

1. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Национальные рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов ВНОК. М., 2011 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. №10(6). Приложение 2. С. 3–64 [Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. Nacional'nye rekomendacii. Razrabotany Komitetom ehkspertov VNOK. M., 2011 // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2011. №10(6). Prilozhenie 2. S. 3–64 (in Russian)].
2. Потешкина Н.Г., Трошина А.А. Торасемид в лечении кардиоваскулярной патологии: оптимальное применение в условиях коморбидности // Системные гипертензии. 2015. Т.12 (№4). С. 38–41 [Poteshkina N.G., Troshina A.A. Torasemid v lechenie kardiovaskulyarnoy patologii: optimal'noe primenenie v usloviyah komorbidnosti // Sistemnyye gipertenzii. 2015. T.12 (№4). S. 38–41 (in Russian)].

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