

АНТАГОНИСТЫ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДОВ: СЕЛЕКТИВНОСТЬ ДАЁТ НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Соболева В. Н., Таратухин Е. О.

Обзор посвящён актуальным данным о лечении застойной сердечной недостаточности — применению препаратов антагонистов минералокортикоидов. Акцент сделан на патогенетических основах терапии, подтверждаемых клиническими исследованиями, а также на показателях эпидемиологии. Приводятся перспективы данного аспекта терапии сердечной недостаточности с развитием селективности блокады рецепторов альдостерона.

Российский кардиологический журнал 2015, 1 (117): 104–106

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-01-104-106>

Ключевые слова: альдостерон, минералокортикоиды, сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда, эплеренон, спиронолактон.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Соболева В. Н. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 л/ф, Таратухин Е. О.* — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии №1 л/ф.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
cardio03@list.ru

Рукопись получена 20.01.2015

Рецензия получена 22.01.2015

Принята к публикации 28.01.2015

MINERALOCORTICOID ANTAGONISM: SELECTIVENESS GIVES MORE OPPORTUNITIES FOR HEART FAILURE MANAGEMENT

Soboleva V.N., Taratukhin E. O.

The review takes into consideration the novel data on heart failure treatment: application of mineralocorticoid antagonists. The pathogenetic points are highlighted that are proved by clinical trials, as epidemiological concerns. Further opportunities are sketched for this special kind of treatment by the growth of receptor interaction selectiveness.

Russ J Cardiol 2015, 1 (117): 104–106

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-01-104-106>

Key words: aldosterone, mineralocorticoids, cardiovascular mortality, myocardial infarction, eplerenone, spironolactone.

SBEI HPE RNRMU n.a.N.I.Pirogov, Moscow, Russia.

Ни у кого не вызывает сомнения, что среди самых распространённых неинфекционных заболеваний сегодня лидирующие позиции занимают нарушения, связанные с нехваткой насосной функции сердца. Европейское общество кардиологов в своём бюллетене указывает, что сердечную недостаточность можно называть пандемией: ей страдает как минимум 26 миллионов человек во всём мире; в Европе доля этих пациентов составляет 1-2% населения [1]. По данным Российского общества сердечной недостаточности, в Российской популяции число лиц с этим синдромом — 7%, клинически выражена сердечная недостаточность у 4,5% и терминальная стадия — у 2,1%. Её распространённость существенно увеличивается с возрастом, и к 90 годам составляет 70%. По своей сути сердечная недостаточность — синдром, осложнение. Её главные причины — артериальная гипертензия (88%) и ишемическая болезнь сердца (59%) [2]. Патогенетические цепи, порочные круги, замыкаемые у человека, перенесшего острое или испытывающего хроническое повреждение миокарда, известны любому студенту-медику. Они не так сложны сами по себе — гораздо сложнее работать с больным, страдающим от проявлений их “патологической адаптивности”: отёков, одышки, слабости, дистрофии, депрессии и в целом существенного сни-

жения качества жизни. Активация нейрогуморальных систем включает в себя симпатoadреналовый и ренин-ангиотензиновый компонент, одно из финальных звеньев которого — альдостерон, минералокортикоид с широким спектром метаболического действия. Патогенетическая фармакотерапия сердечной недостаточности последовательно осваивает компоненты порочных кругов; применяются блокаторы АПФ и ангиотензиновых рецепторов, блокаторы адренорецепторов, антагонисты альдостерона и диуретики. Сегодня новое слово в терапии говорят селективные блокаторы минералокортикоидных рецепторов, “реноны” [3] — эплеренон (Инспра®, Пфайзер, США).

Патогенетический эффект антагонистов минералокортикоидов распространяется на “финальную” часть работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Блокирование первого звена, ренина, сегодня не рекомендуется: его роль в терапии артериальной гипертензии после ряда клинических исследований не распространилась на сердечную недостаточность. Блокирование ангиотензин-превращающего фермента входит в группу обязательных мероприятий: целый ряд исследований, проведённых ещё в 1990-е годы (CONSENSUS, SOLVD и др.), подтвердил высокую эффективность терапии. Несколько позже, на рубеже тысячелетий, было подтверждено

столь же важное положительное влияние селективных бета-1-адреноблокаторов (в исследованиях CIBIS-II, MERIT-HF, SENIORS и др.). Сегодня эти группы называются обязательными (класс доказательности I, уровень A) и входят во все клинические рекомендации по ведению больных с систолической сердечной недостаточностью [6]. Третья группа препаратов, чья доказательная база столь же сильна — антагонисты минералокортикоидных рецепторов [6, 7]. В Европейских Рекомендациях по лечению больных сердечной недостаточностью последнего пересмотра (2012 год) указано, что при доказательности IA, “антагонисты минералокортикоидов рекомендуются всем пациентам с симптоматикой (NYHA II-IV) и фракцией выброса ЛЖ $\leq 35\%$, несмотря на уже проводимое лечение ингибитором АПФ (или блокатором рецепторов ангиотензина, если ингибитор АПФ не переносится) и бета-блокатором, для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности и риска преждевременной смерти” [6]. В настоящее время антимиералокортикоидным эффектом обладают спиронолактон и эплеренон.

Спиронолактон — давно известный препарат, “калий-сберегающий диуретик”, конкурентный антагонист рецепторов альдостерона. Фармакодинамический эффект обеспечивается его метаболитом — канреноном, известным не одно десятилетие. Инспра® (эплеренон) — препарат, одобренный к применению в 2002 году. Основное его отличие состоит в более высокой селективности к минералокортикоидным рецепторам по отношению к глюкокортикоидным, прогестероновым и андрогеновым. После перорального приёма 100 мг в виде таблетки (независимо от приёма пищи) биодоступность составляет 69%, максимальная концентрация в плазме достигается через 2 часа и не зависит от дозы в диапазоне 10-100 мг; равновесная концентрация устанавливается через 2 дня. Выводится препарат на 2/3 через почки и на 1/3 — через кишечник. Время полувыведения составляет 3-5 ч. Одобренными официальными показаниями для применения Инспры® являются инфаркт миокарда, с целью снижения сердечно-сосудистой смертности при снижении сократимости миокарда и клинических признаках застоя кровообращения, и собственно хроническая сердечная недостаточность с низкой систолической функцией. Акцент на уменьшении смертности был сделан благодаря крупным рандомизированным исследованиям (EPHESUS, EMPHASIS-HF), показавшим преимущества препарата в достижении основной цели — добавление Инспры® к базовой терапии достоверно снижало риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 2,3% [4, 15].

В 2008г опубликовано сравнение данных основных клинических исследований спиронолактона и эплеренона. Селективность нового препарата —

важное его свойство, позволяющее избегать привычных для спиронолактона негативных эффектов на половую функцию и половую морфологию (гинекомастия, мастодиния) [8]. Более современное сравнение проведено Iqbal et al. [9]. Они отмечают селективность Инспры® к альдостероновым рецепторам в отличие от неселективного спиронолактона. В отношении риска гиперкалиемии авторы указывают, что при общем эффекте этих препаратов в сторону повышения уровня калия, её риск меньше у Инспры®: доза в 25 мг спиронолактона вызывает более выраженное и более длительное повышение калия. При сахарном диабете спиронолактон вызывает дисфункцию эндотелия, которая проявляется, например, при помощи ацетилхолин-индуцированной вазодилатации. Напротив, показано, что Инспра® улучшает коронарный кровоток (индуцированный аденозином функциональный резерв) и функцию эндотелия у больных сахарным диабетом, уже принимающих ингибиторы АПФ. Спиронолактон повышает уровень гликозилированного гемоглобина HbA_{1c} при сахарном диабете 2 типа. Одна из важнейших проблем — побочные эффекты спиронолактона в сексуальной сфере — фактически отсутствует у Инспры®. Так, этот препарат стал заменой спиронолактона при длительной терапии, если развивается гинекомастия у мужчин (либо при отказе принимать препараты при страхе такого побочного эффекта), нарушения менструальной функции и боли в молочных железах (мастодиния) у женщин [9, 10].

Показан эффект блокировки рецепторов альдостерона на развитие нарушений ритма сердца. Действительно, ремоделирование миокарда при ишемической болезни сердца и, тем более, при систолической дисфункции повышает вероятность электрической негомогенности, нестабильности, “электрической бури” — потенциально смертельного осложнения. Более того, активация самих рецепторов альдостерона способствует желудочковым нарушениям ритма. В ряде исследований выявлено, что блокирование этих рецепторов имеет плеiotропный эффект, снижая, в целом, выраженность аритмий и риска внезапной смерти [5].

Обращается внимание на функцию почек при приёме антагонистов минералокортикоидов (АМ) на фоне почечной патологии. Bolignano et al. (2014) провели систематический обзор исследований этих препаратов в сочетании (или без) с ингибиторами АПФ и блокаторами ангиотензиновых рецепторов (БРА), связанных с хронической болезнью почек. Всего исследованы данные 27 протоколов с данными 1549 пациентов, удовлетворявших критериям обзора. В сравнении с ингибиторами АПФ и БРА, исследуемые препараты снижали степень протеинурии (среднее стандартизованное отличие: - 0,61; ДИ -1,08... -0,13), а также существенно дополняли гипотензив-

ный эффект (снижение систолического АД -3,44 мм рт.ст.; 95% ДИ -5,05...-1,83; диастолического -1,73 мм рт.ст.; 95% ДИ -2,83...-0,62). Как и ожидалось, АМ (недифференцированно спиронолактон и эплеренон) имели тенденцию к гиперкалиемии, а также чаще вызывали гинекомастию [13]. Отмечается, что добавление АМ к терапии ингибиторами АПФ или БРА может быть новым путём в предотвращении и замедлении развития нефропатии при сахарном диабете. Так, Mavrakanas et al. [14] отмечают в данных разных исследований снижение степени альбуминурии на 23-61% при добавлении спиронолактона или эплеренона к стандартной терапии [14].

Отмечается, что включение Инспры® в терапию сердечной недостаточности имеет экономический эффект. Так, Lee et al. [11] приводят post hoc — анализ части данных исследования EMPHASIS-HF, посвящённого влиянию антагонистов минералокортикоидных рецепторов на выживаемость и частоту госпитализаций при сердечной недостаточности. Показано, что назначение Инспры® имеет 100%-ю вероятность повышения показателя цена-эффективность, увеличивая продолжительность жизни и при этом относительно уменьшая необходимые финансовые усилия здравоохранения [11].

Многоаспектность подхода к сердечной недостаточности требует учёта биологических, психологических и экономических факторов. Сохранение полноценной жизни, уменьшение неприятных симптомов и снижение расходов на лечение — всё оказывается взаимозависимым. Клиническая работа оказывается не только связана с назначением терапии, но и с её оптимальным подбором. На этом пути

появление новых, более эффективных и безопасных средств — важнейшее событие, иллюстрацией которого служит эплеренон, пришедший на смену спиронолактону.

Совсем недавно в Японии стартовало новое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование (акроним — EARLIER), посвящённое изучению преимуществ раннего начала терапии антагонистами рецепторов альдостерона. В него планируется включить 300 пациентов, и ход исследования будет зависеть от частоты возникающих сердечно-сосудистых событий; первичная конечная точка: сердечная смерть или первая повторная госпитализация в связи с основным сердечно-сосудистым заболеванием. Включение больных будет происходить при наличии признаков острой декомпенсированной сердечной недостаточности ишемического и неишемического генеза. Период наблюдения составляет 6 месяцев. Исследование финансируется правительством Японии и является независимым от производителя препарата [12]. Каким будут его результаты, покажет время, но уже сейчас ясно, что в терапии сердечной недостаточности совершён очередной большой шаг. Как это было с ингибиторами АПФ и с бета-блокаторами, позволившими кардинально поменять взгляд на эту патологию, так сегодня это происходит с антагонистами рецепторов альдостерона. Среди них пока единственный доступный, включённый в клинические Рекомендации России и Европы, одобренный к применению в Российской Федерации, как для пациентов после инфаркта миокарда, так и с ХСН — селективный антагонист эплеренон — Инспра® [6].

Литература

1. Ponikowsky P, Anker S, AlHabib K et al. Heart Failure: preventing disease and death worldwide. European Society of Cardiology, 2014. URL: <http://www.escardio.org/communities/HFA/Documents/WHFA-whitepaper-15-May-14.pdf>
2. Mareev CY, Ageyev FT, Arutyunov GP, et al. National recommendations PRAS, RKO and REMOT for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). Cardiac Insufficiency, 2013; 14-7(81): 379-472. Russian (Мареєв В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и соавт. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвёртый пересмотр). Сердечная Недостаточность, 2013; 14-7(81): 379-472).
3. Bauersachs J, Jaissner F, Toto R. Mineralocorticoid Receptor Activation and Mineralocorticoid Receptor Antagonist Treatment in Cardiac and Renal Diseases. Hypertension, 2015; 65(2): 257-63.
4. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 348: 1309-21.
5. Gravez B, Tarjus A, Jaissner F. Mineralocorticoid receptor and cardiac arrhythmia. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2013; 40(12): 910-5.
6. McMurray J, Adamopoulos S, Anker S, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. European Heart J, 2012; 33: 1787-847.
7. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med, 2011; 364: 11-21.
8. Struthers A, Krum H, Williams G. A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone. Clin Cardiol, 2008; 31(4): 153-8.
9. Iqbal J, Parviz Y, Pitt B et al. Selection of mineralocorticoid receptor antagonist for patients with hypertension or heart failure. European Journal of Heart Failure, 2014; 16: 143-50.
10. Danjuma M, Mukherjee I, Makaronidis J, et al. Converging indications of aldosterone antagonists (spironolactone and eplerenone): a narrative review of safety profiles. Curr Hypertens Rep, 2014; 16: 414.
11. Lee D, Wilson K, Akehurst R, et al. Cost-effectiveness of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. Heart, 2014; 100(21): 1681-7.
12. Asakura M, Yamamoto H, Asai K, et al. Rationale and Design of the Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Multicenter Trial on Efficacy of Early Initiation of Eplerenone Treatment in Patients with Acute Heart Failure (EARLIER). Cardiovasc Drugs Ther, 2015; Jan, 9; PMID: 25566817.
13. Bolignano D, Palmer SC, Navaneethan SD, et al. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev., 2014; doi: 10.1002/14651858.
14. Mavrakanas TA, Gariani K, Martin PY. Mineralocorticoid receptor blockade in addition to angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker treatment: an emerging paradigm in diabetic nephropathy: a systematic review. Eur J Intern Med, 2014; 25(2): 173-6.
15. A Medication Sheet for Inspra drug [URL: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_47461.htm] — [Russian: Инструкция к применению для препарата Инспра® — электронный ресурс].