Антагонисты минералокортикоидных рецепторов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: мифы и реальность

Д.м.н. И.В. Жиров[1,2], к.м.н. Н.В. Сафронова[1], профессор С.Н. Терещенко[1]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва
[2]ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Сердечная недостаточность (СН) остается одним из наиболее распространенных клинических синдромов, связанных со значительной заболеваемостью и смертностью. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) играют центральную роль в медикаментозной терапии, рекомендованной пациентам с СН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ). Согласно действующим клиническим рекомендациям назначение АМКР показано для снижения риска госпитализации по поводу СН и смерти у всех пациентов с симптомной СНнФВ при отсутствии противопоказаний (класс рекомендаций I, уровень доказательности А). В данном обзоре проводится сравнительный анализ эффективности и безопасности двух основных АМКР, спиронолактона и эплеренона, у пациентов с систолической СН. Особо отмечена важность назначения всех компонентов рекомендованной болезньмодифицирующей терапии, включающей в том числе АМКР, так как каждый из них положительно влияет на прогноз. Отдельно рассмотрены заблуждения врачей, обусловливающие недостаточную частоту назначения АМКР или назначение в недостаточных для полноценной реализации эффектов препарата дозах.

Ключевые слова: *хроническая сердечная недостаточность, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, острый инфаркт миокарда, эплеренон, спиронолактон, финеренон.*

Для цитирования: *Жиров И.В., Сафронова Н.В., Терещенко С.Н. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: мифы и реальность. РМЖ. 2024;6:9–14.*

ABSTRACT

Mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic heart failure: myths and reality

I.V. Zhirov[1,2], N.V. Safronova[1], S.N. Tereshchenko[1]

[1]National Medical Research Center of Cardiology, Moscow
[2]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Heart failure (HF) remains one of the most common clinical syndromes associated with significant morbidity and mortality. Mineralocorticoid receptor antagonists (MCRA) play a central role in the drug therapy recommended for patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). According to current clinical guidelines, the prescription of MCRA is indicated to reduce the risk of hospitalization for HF and fatal outcome in all patients with symptomatic HFrEF in the absence of contraindications (recommendation class I, evidence level A). This review provides a comparative analysis concerning the efficacy and safety of the two main MCRAs — spironolactone and eplerenone, in patients with systolic HF. The importance of prescribing all components of the recommended disease-modifying therapy, including MCRA, was particularly noted, since each of them has a positive effect on the prognosis. The misconceptions of doctors that cause an insufficient frequency of prescribing MCRA or prescribing in doses inadequate for the full implementation of the drug effects are considered separately.

Keywords: *chronic heart failure, mineralocorticoid receptor antagonists, acute myocardial infarction, eplerenone, spironolactone, finerenone.*

For citation: *Zhirov I.V., Safronova N.V., Tereshchenko S.N. Mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic heart failure: myths and reality. RMJ. 2024;6:9–14.*

Введение

За последние три десятилетия в фармакотерапии пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) были достигнуты поэтапные успехи, и возможность влиять на естественное течение болезни никогда не была лучше, чем сейчас. Тем не менее пациенты с СНнФВ имеют существенно меньшую продолжительность жизни, чем люди того же возраста в общей популяции [1]. В исследовании ЭПОХА-ХСН медиана дожития составляла 8,4 года при хронической сердечной недостаточности (ХСН) I–II функционального класса (ФК) и 3,8 года при ХСН III–IV ФК [2]. Улучшение прогноза СНнФВ может быть достигнуто за счет более строгого соблюдения клинических рекомендаций и повышения комплаентности пациентов. До недавнего времени при лечении ХСН наибольшая терапевтическая инертность (низкая частота назначений) была характерна для антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР). Однако сейчас на первый план выходит проблема комплаентности пациентов и роли врача в ее повышении. Настоящая статья посвящена сравнению эффективности и безопасности спиронолактона и эплеренона у пациентов с СНнФВ.

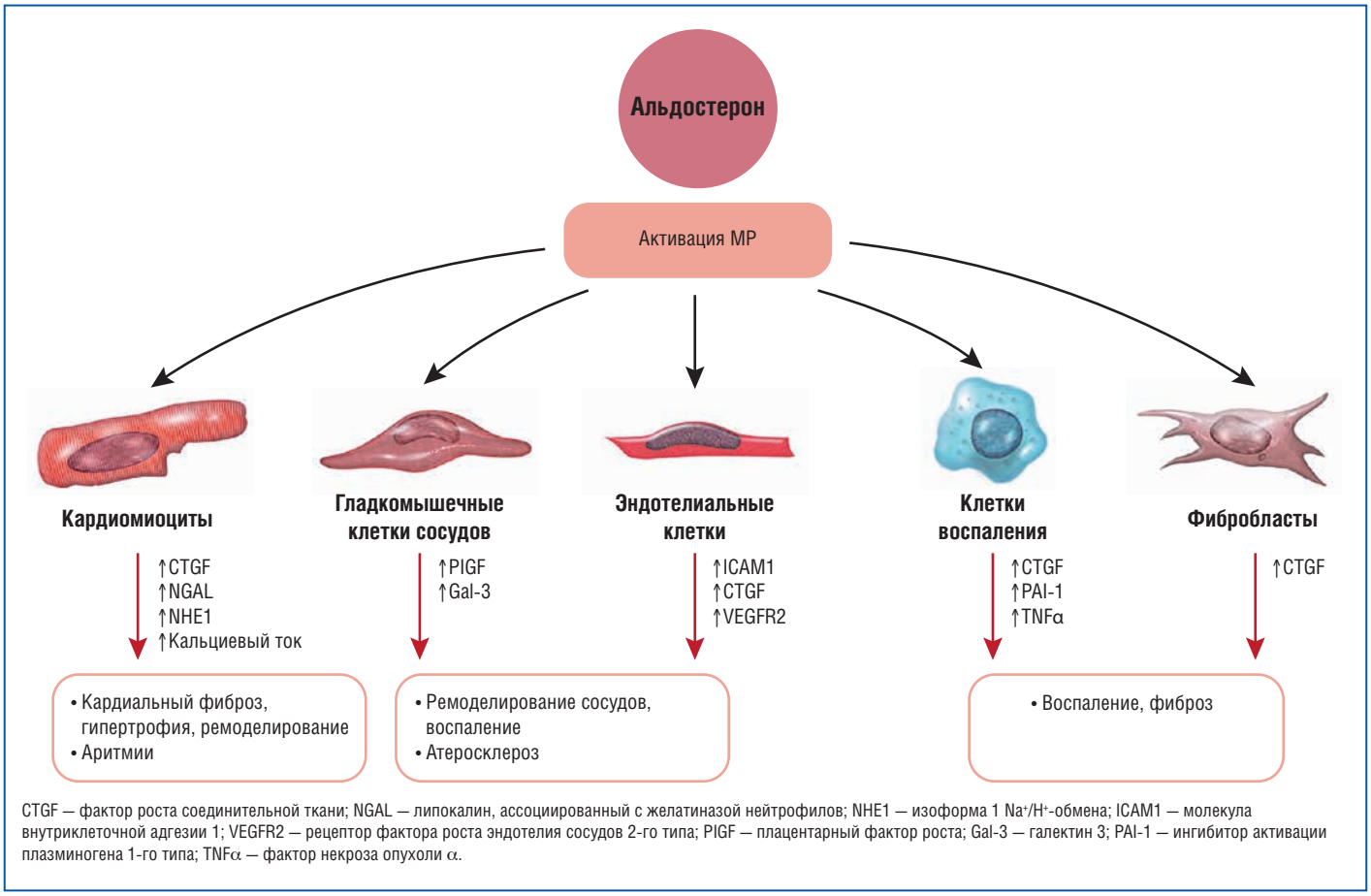
Альдостерон и сердечно-сосудистые заболевания

Альдостерон — основной минералокортикоидный гормон коры надпочечников. Синтез альдостерона регулируется уровнем калия, ангиотензина II и адренокортикотропного гормона. Гиперальдостеронизм может быть первичным при автономной секреции альдостерона и вторичным при гиперактивации ренин-ангиотензиновой системы при ХСН или асците [3]. Основной эффект альдостерона связан с регуляцией водно-электролитного баланса и уровня артериального давления (задержка ионов натрия и воды, экскреция ионов калия).

Основным лигандом (химическое соединение, которое образует комплекс с рецептором) для минералокортикоидных рецепторов (МР) является альдостерон, но глюкокортикоиды также являются агонистами этих рецепторов. Фермент 11β-гидроксистероиддегидрогеназа типа 2 (11β-HSD2) ограничивает связывание глюкокортикоидов путем преобразования эндогенных глюкокортикоидов в метаболиты с плохим сродством к МР. Кардиомиоциты, гладкомышечные клетки сосудов и воспалительные клетки не продуцируют этот фермент, поэтому эндогенными лигандами в этих клетках преимущественно являются глюкокортикоиды, а не альдостерон. МР экспрессируются в широком диапазоне тканей, как эпителиальных, так и неэпителиальных, активация МР в которых может привести к повреждению тканей и органов (см. рисунок). Альдостерон и МР вовлечены в патогенез наиболее значимых заболеваний сердечно-сосудистой системы, таких как артериальная гипертония, сердечная недостаточность и инфаркт миокарда (ИМ). Активация МР кардиомиоцитов способствует сердечному фиброзу, гипертрофии и ремоделированию. В многочисленных исследованиях также сообщалось о связи МР с механизмами, приводящими к аритмиям, которые, в свою очередь, могут вызывать внезапную сердечно-сосудистую смерть (ВСС). Альдостерон и МР участвуют в развитии атеросклероза и ремоделировании сосудов. В почках альдостерон способствует гломерулярному и канальцевому склерозу. Активация МР приводит к развитию вазоконстрикции, эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса и активации симпатической нервной системы [4–7].

Вторичный альдостеронизм занимает важное место в развитии и прогрессировании ХСН. Потеря калия, магния, активация симпатической нервной системы и миокардиальный фиброз вызывают электрическую нестабильность миокарда, которая лежит в основе желудочковых нарушений ритма и ВСС. Задержка натрия и воды, фиброз миокарда способствуют ремоделированию сердца и прогрессированию СН [4, 5].

Назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) приводит к снижению уровня альдостерона на старте терапии, однако при длительном применении возникает эффект «ускользания» [8–10]. Длительно блокировать синтез альдостерона не могут ни иАПФ, ни БРА, ни β-блокаторы (ББ), ни сочетание иАПФ и ББ, ни комбинация иАПФ+БРА+ББ (сочетание иАПФ и БРА противопоказано) [11, 12].



CTGF — фактор роста соединительной ткани; NGAL — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов; NHE1 — изоформа 1 Na^+/H^+-обмена; ICAM1 — молекула внутриклеточной адгезии 1; VEGFR2 — рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2-го типа; PIGF — плацентарный фактор роста; Gal-3 — галектин 3; PAI-1 — ингибитор активации плазминогена 1-го типа; TNFα — фактор некроза опухоли α.

Рисунок. Альдостерон и эффекты активации МР в различных типах клеток, участвующих в сердечно-сосудистых заболеваниях (адаптировано по [7])

Препараты из класса АМКР блокируют рецепторы альдостерона в почках, сердце (в кардиомиоцитах, фибробластах) и сосудах (эндотелиальных и гладкомышечных клетках) и таким образом препятствуют реализации эффектов альдостерона: снижают артериальное давление, усиливают выведение натрия и воды, задерживают выведение калия, что замедляет прогрессирование гипертрофии, фиброза и ремоделирования миокарда и сосудов, способствуя снижению смертности и частоты госпитализаций. Спиронолактон действует неселективно, т. е. блокирует не только рецепторы альдостерона, но и прогестероновые и андрогеновые рецепторы. Эплеренон — высокоселективный АМКР. Связывание с рецепторами прогестерона составляет <1%, а с андрогеновыми рецепторами — <0,1% [13]. Именно по этой причине терапия эплереноном значительно реже, в отличие от спиронолактона, ассоциируется с развитием побочных эффектов, что является важным преимуществом с учетом необходимости его длительного приема.

Рекомендованная болезньмодифицирующая терапия

Нейрогормональная активация играет ключевую роль в патогенезе СНнФВ. Поэтому блокада симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является основной задачей лечения ХСН. Основой лечения СНнФВ в соответствии с национальными и международными рекомендациями является квадротерапия[1] [14, 15]:

АРНИ/иАПФ/БРА+ББ+АМКР+иНГЛТ-2.

Все препараты рекомендованной болезньмодифицирующей терапии (РБМТ) имеют I класс рекомендаций, уровень доказательности А. Раннее начало РБМТ улучшает прогноз заболевания, снижает число госпитализаций по поводу СН и улучшает качество жизни. M. Vaduganathan et al. [16] провели оценку эффективности РБМТ (АРНИ+ББ+АМКР+иНГЛТ-2) в сравнении с двойной нейрогормональной блокадой (иАПФ/БРА+ББ) у пациентов с СНнФВ, принимавших участие в исследованиях EMPHASIS-HF, PARADIGM-HF и DAPA-HF. В частности, установлено, что РБМТ, в сравнении с терапией иАПФ/БРА+ББ, обеспечивает 4,4 дополнительного года жизни для пациентов 65 лет и старше.

Госпитализация по поводу декомпенсации СН и время после выписки из стационара являются периодом высокого риска смерти и повторной госпитализации по поводу ухудшения СН [17, 18]. Отмена РБМТ после госпитализации по поводу СН ассоциируется с увеличением смертности от всех причин на 30% в течение года в сравнении с пациентами, которые продолжили лечение [19]. По данным Y. Huang et al. [20], применение квадротерапии связано с улучшением прогноза и снижением числа сердечно-сосудистых событий, а также экономически эффективно.

Эволюция назначения АМКР при СНнФВ

Несмотря на убедительную доказательную базу, внедрение препаратов для лечения ХСН в клиническую практику происходит катастрофически медленно. Даже в клинических исследованиях, куда отбирают пациентов на оптимальной медикаментозной терапии, больные не всегда получают АМКР. В исследованиях DAPA-HF [21] и EMPEROR-Reduced [22] АМКР принимали 71% пациентов, в GALACTIC-HF [23] — 77%. За рамками клинических исследований ситуация еще хуже. В регистре CHAMP-HF 26,6% больных не получали АРНИ, иАПФ или БРА, 33% не получали ББ и 66,6% — АМКР [24].

В России, по результатам исследования ЭПОХА-ХСН [2], в группе больных ХСН III–IV ФК в 2002 г. АМКР как монотерапию, так и в составе комбинированной терапии принимали 2,2% пациентов, в 2007 г. — 6,7%, в 2017 г. — 25,3%. По состоянию на 2017 г. отмечался низкий охват пациентов РБМТ. Только 19% пациентов получали трехкомпонентную терапию ХСН (иАПФ/БРА+ББ+АМКР) [2]. В настоящее время в России проводится крупное проспективное регистровое исследование пациентов с ХСН — ПРИОРИТЕТ-ХСН [25]. Результаты промежуточного анализа первых 6500 пациентов показали исходно высокую частоту назначения РБМТ: ББ получали 81,0% пациентов, иАПФ/БРА/АРНИ — 80,2%, АМКР — 64,4%, иНГЛТ-2 — 16,9%. Исходно и после визита 1 большая часть пациентов получали тройную комбинацию препаратов РБМТ (44,3 и 46,2%), квадротерапия была назначена 11,8 и 17% пациентов соответственно. В подгруппе СНнФВ доля пациентов, которые исходно принимали АМКР, была выше — 74,9%, что говорит о заметном прогрессе в назначении АМКР [25].

По результатам исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН [25], среди пациентов с СНнФВ доля больных со II ФК составляет 44,7%. Классические проявления СН имеют относительно невысокую чувствительность и специфичность, что приводит к поздней диагностике и ухудшению прогноза заболевания. Настороженность врачей первичного звена здравоохранения в отношении ХСН I–II ФК, более широкое использование биомаркеров (BNP, NT-proBNP) способствуют раннему выявлению ХСН, своевременному старту терапии, а следовательно, и более благоприятному прогнозу.

Существенными проблемами всех препаратов РБМТ для лечения ХСН являются недостижение целевых доз и быстрая отмена после старта терапии. По данным исследования EVOLUTION HF [26], 42,2% пациентов прекратили прием АМКР в течение 12 мес. после старта терапии. Целевая доза 50 мг для эплеренона или спиронолактона была достигнута лишь у 5,1% пациентов в течение 12 мес. после назначения.

Повышение комплаентности имеет жизненно важное клиническое значение как для самих пациентов, так и для общественного здравоохранения [27]. Формирование доверия между врачом и пациентом, повышение осведомленности пациентов и их родственников о ХСН и ее лечении, образе жизни пациента с ХСН составляют основу повышения приверженности терапии. Например, препараты клинико-фармакологической группы АМКР, как явствует из инструкций по медицинскому применению, — калийсберегающие диуретики. Пациент может решить прекратить прием препарата из-за отсутствия отеков. Важно

[1] Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. 2020 г. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1 (дата обращения: 24.04.2024).

объяснить пациенту, что целью приема АМКР является влияние на прогноз и продолжительность жизни. Решающую роль в повышении комплаентности играют диспансерное наблюдение пациентов с ХСН (контроль эффективности и безопасности лечения, титрация доз препаратов), патронаж средним медицинским персоналом и посещение школ для пациентов с ХСН и их родственников.

Доказательная база АМКР при ХСН

Антагонисты МР рекомендованы всем пациентам с ХСН II–IV ФК и фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <40%. Из данной группы доказательную базу для лечения СНнФВ имеют эплеренон и спиронолактон.

Спиронолактон. Спиронолактон изучался в исследовании RALES [28] с участием 1663 пациентов с тяжелой ХСН III–IV ФК, средняя ФВЛЖ составляла 25%. Большинство пациентов принимали иАПФ, но только 10% — ББ. Прием спиронолактона ассоциировался с абсолютным снижением риска смерти на 11% (p<0,001) и относительным снижением риска смерти на 30% (p<0,001). Отмечалось снижение риска ВСС на 29% (p=0,02) и количества госпитализаций по поводу СН на 35% (p<0,001). В группе спиронолактона гинекомастия или масталгия отмечались у 10% пациентов в сравнении с 1% в группе плацебо (p<0,001).

Раннее назначение спиронолактона у больных с острым ИМ (ОИМ) изучалось в исследовании ALBARTOSS [29]. Пациенты включались независимо от наличия симптомов СН или снижения ФВЛЖ. Результаты исследования не показали преимущества раннего назначения спиронолактона в дополнение к стандартной терапии у пациентов, госпитализированных по поводу ОИМ.

Эплеренон. Исследование EMPHASIS-HF [30] распространило результаты RALES на менее тяжелую СН. Было включено 2737 пациентов с ФВЛЖ≤30% (≤35% при QRS>130 мс), симптомами ХСН II ФК и повышенным уровнем BNP или недавней госпитализацией. У пациентов, получавших эплеренон, в сравнении с плацебо наблюдалось значительное улучшение комбинированной конечной точки: смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализация по поводу СН на 37% (p<0,001), а также снижение смертности от всех причин на 24% (p=0,008) [31]. Частота новых случаев фибрилляции предсердий на фоне терапии эплереноном была на 42% (p=0,034) ниже, чем в группе плацебо [32].

В исследовании EPHESUS [33] была продемонстрирована эффективность эплеренона у пациентов, перенесших ОИМ, осложнившийся систолической дисфункцией ЛЖ. В группы эплеренона или плацебо были рандомизированы 6642 пациента на 3–14-е сутки ИМ с ФВЛЖ ≤40% и симптомами СН или диабетом. Результаты исследования показали снижение сердечно-сосудистой смертности на 17% (p=0,005), ВСС на 21% (p=0,03) и числа госпитализаций по поводу СН на 15% (p=0,03). Расхождение кривых общей и внезапной смерти было достоверно уже к 30-му дню терапии [34]. В исследованиях EPHESUS и EMPHASIS-HF пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию: иАПФ/БРА — 87 и 94%, ББ — 75 и 87% пациентов соответственно. Результаты исследований убедительно доказали преимущество тройной нейрогормональной блокады перед двойной блокадой.

Прямое сравнение эплеренона и спиронолактона. Сравнение эффективности спиронолактона и эплеренона без проведения прямого сравнения некорректно. В 2023 г. N. Naser et al. [35] опубликовали результаты первого РКИ, посвященного прямому сравнению эффективности в отношении влияния на прогноз и безопасности эплеренона и спиронолактона при СНнФВ. Актуальность данного исследования заключается в том, что в него были включены тяжелые коморбидные пациенты на фоне квадротерапии, следовательно, различия в исходах между группами были связаны только с принимаемым АМКР. По числу включенных пациентов исследование небольшое (n=142), но с учетом коммерческой составляющей вероятность проведения более масштабных прямых сравнительных исследований эплеренона и спиронолактона крайне мала. Тем не менее выборка пациентов репрезентативна, что говорит о высокой степени надежности полученных результатов. В исследование включали пациентов с ХСН II–IV ФК и ФВЛЖ≤40% на фоне оптимальной медикаментозной терапии, уровнем NT-proBNP более 600 пг/мл, госпитализацией по поводу СН в течение 12 мес., СКФ >30 мл/мин/1,73 м^2. Пациенты были рандомизированы в группу эплеренона или группу спиронолактона, период наблюдения составлял 12 мес. У пациентов из группы эплеренона наблюдалось достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности на 47% (p=0,007) и смертности от всех причин на 36% (p=0,022) в сравнении с пациентами, которые принимали спиронолактон. Анализ не выявил различий между группами в отношении риска первичной комбинированной конечной точки — сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу ухудшения СН. Такой результат может быть обусловлен относительно небольшой выборкой пациентов. При сравнении влияния препаратов на систолическую функцию ЛЖ эплеренон в большей степени, чем спиронолактон, увеличивал ФВЛЖ (+6,5% против +3,5%, p=0,001) и глобальную продольную деформацию ЛЖ (+3,4% против +0,6%, p=0,005), ассоциировался с более выраженным снижением индекса конечного систолического объема ЛЖ (-17,8 мл/м^2 против -6,3 мл/м^2, p=0,007). Кроме того, эплеренон имел более благоприятный профиль безопасности. В группе спиронолактона гиперкалиемия наблюдалась у 14,2% пациентов, гинекомастия — у 11,2%, головокружение — у 10,6%, масталгия — у 6,1%. В группе эплеренона гиперкалиемия наблюдалась у 2,8% пациентов, головокружение — у 3,5%, ни у одного из пациентов не отмечено развития масталгии или гинекомастии.

Финеренон. Селективный нестероидный АМКР финеренон был протестирован у пациентов с диабетической болезнью почек в исследованиях FIDELIO-DKD [36] и FIGARO-DKD [37]. Пациентов с СНнФВ II–IV ФК не включали в исследования. Данные объединенного анализа двух исследований показали снижение риска комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инсульт/ИМ, госпитализация по поводу СН) на 14%, а также отдельно — снижение риска госпитализации по поводу СН на 22% на фоне лечения финереноном в сравнении с плацебо [38]. В настоящее время показанием для назначения финеренона является хроническая болезнь почек (с альбуминурией) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с целью снижения риска госпитализации по поводу СН [14].

Результаты исследований RALES, EMPHASIS-HF и EPHESUS легли в основу международных клинических рекомендаций. Назначение АМКР, предпочтительно

эплеренона, показано пациентам с ОИМ и ФВЛЖ≤40% в сочетании с признаками СН или диабетом[2,3] [39–42]. АМКР являются неотъемлемым компонентом базисной терапии СНнФВ[1] [14, 15]. Только эплеренон доказал свою эффективность при ХСН II ФК и низкой ФВЛЖ в исследовании EMPHASIS-HF, поэтому он показан к применению у таких пациентов. Спиронолактон не изучался при ХСН II ФК, показаниями к применению спиронолактона являются тяжелая ХСН III–IV ФК и острая декомпенсация СН, когда препарат применяется в высоких дозах.

Сравнение безопасности спиронолактона и эплеренона

Спиронолактон — неселективный АМКР, который обладает рядом побочных эффектов (гинекомастия, масталгия, гирсутизм, нарушение менструального цикла, импотенция) из-за неспецифического связывания с рецепторами прогестерона и андрогенов. Эплеренон обладает высокой селективностью в отношении МР в отличие от глюкокортикоидных, прогестероновых и андрогеновых рецепторов [43–46]. Частота гинекомастии или масталгии в исследовании RALES на фоне приема спиронолактона составляла 10% [28]. По данным N. Naser et al. [35], частота гинекомастии и масталгии на фоне приема спиронолактона также была выше — 11,2 и 6,1% соответственно.

Прием спиронолактона ассоциируется с повышением уровня гликированного гемоглобина и кортизола. Эплеренон не влияет на уровень глюкозы и кортизола [45]. Поэтому он более предпочтителен у пациентов с сахарным диабетом, ожирением и метаболическим синдромом [47]. Спиронолактон имеет более длительный период полувыведения из-за образования активных метаболитов, что объясняет более высокую частоту гиперкалиемии и почечной дисфункции на фоне его приема [48, 49].

По данным ретроспективного исследования P. Pardo-Martínez et al. [46], эплеренон был связан с более низкой сердечно-сосудистой смертностью и смертностью от всех причин, чем спиронолактон. В группе эплеренона частота прекращения приема из-за побочных эффектов была ниже на 42% (p=0,005), частота прекращения приема по любой причине — ниже на 30% (p=0,033) в сравнении со спиронолактоном. Не обязательно ждать развития побочных эффектов на спиронолактоне и только в этом случае заменять его на эплеренон — можно сразу перевести пациента на прием эплеренона.

В России препарат ЭСПИРО «Польфарма/АКРИХИН» занимает первое место в назначениях кардиологов амбулаторно-поликлинического звена среди лекарственных препаратов с МНН эплеренон[4]. Препарат выпускается в дозировках 25 и 50 мг. ЭСПИРО производится по стандартам GMP и полностью соответствует оригинальному препарату по биоэквивалентности.

Эплеренон: мифы и реальность

Согласно инструкции по медицинскому применению АМКР являются калийсберегающими диуретиками. Однако утверждение, что эплеренон — слабое мочегонное, которое назначают только с диуретической целью, в корне неверно. Цель назначения эплеренона — снижение смертности и риска госпитализации по поводу СН[1] [14].

Еще одним заблуждением является возможность замены АМКР на торасемид, поскольку он также обладает антиальдостероновым действием. Использование петлевых диуретиков, таких как фуросемид и торасемид, классически включено в терапевтический арсенал симптоматического лечения застойной СН. В исследовании TORIC [50] было показано, что торасемид оказывает более благоприятное влияние на смертность и функциональное состояние пациентов с застойной СН, чем фуросемид. Преимущество торасемида во многом связано с его фармакокинетическими свойствами. В сравнении с фуросемидом он имеет более длительный период полувыведения, продолжительное действие и более высокую биодоступность. Вместе с тем было высказано предположение, что торасемид обладает свойствами, выходящими за рамки петлевого диуретика, например, может действовать как АМКР [51]. Однако более поздние работы показали, что торасемид не является АМКР [52]. На сегодняшний день показанием для назначения петлевых диуретиков остается застойная СН, они призваны облегчить симптомы и снизить число госпитализаций по поводу СН[1] [14].

Ошибочно также мнение о том, что эплеренон уступает спиронолактону по эффективности. По данным [35], прием эплеренона ассоциировался со значимым снижением смертности и улучшением систолической функции ЛЖ в сравнении со спиронолактоном. Селективность эплеренона не снижает его эффективности и обеспечивает преимущество в безопасности. Разница между эплереноном и спиронолактоном не только в частоте развития гинекомастии. На фоне приема спиронолактона чаще развивается гиперкалиемия и нарушается функция почек [48, 49], кроме того, отмечается повышение уровня гликированного гемоглобина и кортизола. Для эплеренона данные эффекты не характерны [45]. Терапия эплереноном более безопасна и хорошо переносится, что обеспечивает лучшую приверженность лечению.

Нельзя забывать о необходимости наращивания дозы АМКР с 25 до 50 мг (с учетом переносимости), так как положительные эффекты от терапии в исследованиях были получены на максимально переносимых дозах[1] [14]. Поэтому утверждение, что достаточно назначить эплеренон в дозе 25 или даже 12,5 мг без титрации, является ошибочным.

Для эффективного лечения СНнФВ обязательно назначение всех компонентов РБМТ (иАПФ/АРНИ/БРА, ББ, АМКР, иНГЛТ-2)[1] [14]. АМКР нельзя заменить на АРНИ или иНГЛТ-2, поскольку они тоже улучшают прогноз.

---

[2] Клинические рекомендации. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. 2020 г. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/154_3 (дата обращения: 24.04.2024).

[3] Клинические рекомендации. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. 2020. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/157_4 (дата обращения: 24.04.2024).

[4] Согласно исследованию PrIndex «Мониторинг назначений врачей», по состоянию на I квартал 2024 г. из всех назначений лекарственных препаратов с МНН эплеренон, выполненных кардиологами амбулаторно-поликлинического звена в 19 крупных городах России (Москва, Санкт-Петербург, Екатеринбург, Нижний Новгород, Новосибирск, Самара, Ростов-на-Дону, Воронеж, Казань, Уфа, Омск, Пермь, Челябинск, Волгоград, Ярославль, Красноярск, Краснодар, Саратов, Иркутск) на долю препарата ЭСПИРО приходится 57,7% назначений.

Пользу от лечения эплереноном врач и пациент легко могут почувствовать. Доказанное улучшение параметров сократимости и эластичности миокарда, повышение ФВЛЖ имеют прямое клиническое значение. Улучшение ФВЛЖ даже на 3% (для спиронолактона) и 6% (для эплеренона) может перевести пациента в другой ФК, а значит, облегчить симптомы заболевания и улучшить качество жизни [35].

Практические рекомендации по применению АМКР

Исходный уровень СКФ ≤45 мл/мин/1,73 м^2, уровень калия >4,5 ммоль/л перед началом терапии, пожилой возраст и сахарный диабет являются факторами риска гиперкалиемии и нарушения функции почек на фоне приема АМКР [53].

Важно исключить пищевые добавки, содержащие калий (например, пищевая соль с калием), препараты калия, калийсберегающие диуретики (триамтерен, амилорид), нефротоксические препараты (НПВС, сульфаметоксазол + триметоприм). На фоне приема эплеренона необходимо исключить сильные ингибиторы CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, ритонавир)[1] [14].

Перед началом терапии АМКР обязательна оценка уровня креатинина, СКФ и уровня калия. Стартовая доза для эплеренона и спиронолактона составляет 25 мг/сут, целевая доза — 50 мг/сут. Титрация дозы возможна через 4–8 нед. после старта терапии. Контроль уровня калия и креатинина должен проводиться через 1 и 4 нед. после начала лечения или повышения дозы препарата, затем через 8 и 12 нед., 6, 9 и 12 мес., далее каждые 4 мес.[1] [14]. Если на фоне приема АМКР уровень калия составит ≥5,5 ммоль/л, следует уменьшить дозу в 2 раза и тщательно контролировать уровень калия и креатинина. Основанием для отмены препарата служит повышение уровня калия ≥6,0 ммоль/л или снижение СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 [14].

Заключение

Антагонисты МР являются неотъемлемым компонентом базисной терапии СНнФВ и систолической дисфункцией ЛЖ после перенесенного ОИМ (класс рекомендаций I, уровень доказательности А). Эплеренон от спиронолактона отличают отсутствие побочных эффектов, связанных с блокадой прогестероновых и андрогеновых рецепторов, более низкий риск развития гиперкалиемии и нарушения функции почек. Результаты первого РКИ, посвященного прямому сравнению эплеренона и спиронолактона, показали, что эплеренон превосходит спиронолоктон по безопасности, улучшению показателей систолической функции миокарда и влиянию на прогноз заболевания. Более значительная доказательная база ставит эплеренон на приоритетные позиции при выборе АМКР для лечения больных с ХСН, в частности со II ФК. ▲

Литература

1. Shah K.S., Xu H., Matsouaka R.A. et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(20):2476–2486. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.074.
2. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология.* 2021;61(4):4–14. [Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiia.* 2021;61(4):4–14 (in Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628.
3. Buffolo F., Tetti M., Mulatero P. et al. Aldosterone as a Mediator of Cardiovascular Damage. *Hypertension.* 2022;79(9):1899–1911. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.17964.
4. Funder J.W. Aldosterone and mineralocorticoid receptors in the cardiovascular system. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;52(5):393–400. DOI: 10.1016/j.pcad.2009.12.003.
5. Jaisser F., Farman N. Emerging roles of the mineralocorticoid receptor in pathology: toward new paradigms in clinical pharmacology. *Pharmacol Rev.* 2016;68(1):49–75. DOI: 10.1124/ pr.115.011106.
6. Buonafine M., Bonnard B., Jaisser F. Mineralocorticoid Receptor and Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens.* 2018;31(11):1165–1174. DOI: 10.1093/ajh/hpy120.
7. Parksook W.W., Williams G.H. Aldosterone and cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res.* 2023;119(1):28–44. DOI: 10.1093/cvr/cvac027.
8. Kjekshus J., Swedberg K. Tolerability of enalapril in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1988;62(2):67A–72A. DOI: 10.1016/S0002-9149(88)80088-2.
9. Swedberg K., Eneroth P., Kjekshus J. et al. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation.* 1990;82(5):1730–1736. DOI: 10.1161/01.CIR.82.5.1730.
10. Ljungman S., Kjekshus J., Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial). *Am J Cardiol.* 1992;70(4):479–487. DOI: 10.1016/0002-9149(92)91194-9.
11. Tsuyuki R.T., Yusuf S., Rouleau J.L. et al. Combination neurohormonal blockade with ACE inhibitors, angiotensin II antagonists and beta-blockers in patients with congestive heart failure: design of the Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study. *Can J Cardiol.* 1997;13(12):1166–1674. PMID: 9444298.
12. McKelvie R.S., Yusuf S, Pericak D et al. Comparison of Candesartan, Enalapril, and Their Combination in Congestive Heart Failure: Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study: The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation.* 1999;100(10):1056–1064. DOI: 10.1161/01.CIR.100.10.1056.
13. Леонова М.В., Явелов И.С., Упницкий А.А. и др. Клиническая фармакология в кардиологии: Практическое руководство для врачей. Под ред. Леоновой М.В. М.: МИА; 2023. [Leonova M.V., Yavelov I.S., Upnitskiy A.A. et al. Clinical pharmacology in cardiology: A practical guide for doctors. Leonova M.V., ed. M.: MIA; 2023 (in Russ.)].
14. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
15. Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D. et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145(18):e895–e1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063.
16. Vaduganathan M., Claggett B.L., Jhund P.S. et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet.* 2020;396(10244):121–128. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30748-0.
17. Savarese G., Bodegard J., Norhammar A. et al. Heart failure drug titration, discontinuation, mortality and heart failure hospitalization risk: a multinational observational study (US, UK and Sweden). *Eur J Heart Fail.* 2021;23(9):1499–1511. DOI: 10.1002/ejhf.2271.
18. Solomon S.D., Dobson J., Pocock S. et al. Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2007;116(13):1482–1487. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.696906.
19. Tran R.H., Aldemerdash A., Chang P. et al. Guideline-Directed Medical Therapy and Survival Following Hospitalization in Patients with Heart Failure. *Pharmacotherapy.* 2018;38(4):406–416. DOI: 10.1002/phar.2091.
20. Huang Y., Zhou H., Fang C. et al. Cost-Effectiveness of New Quadruple Therapy Compared With Standard Treatment for Patients With Heart Failure in China. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2024;83(1):86–92. DOI: 10.1097/FJC.0000000000001476.
21. Bhatt D.L., Verma S., Braunwald E. The DAPA-HF Trial: A Momentous Victory in the War against Heart Failure. *Cell Metab.* 2019;30(5):847–849. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.10.008.
22. Ferreira J.P., Zannad F., Pocock S.J. et al. Interplay of Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Heart Failure: EMPEROR-Reduced. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(11):1397–1407. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.01.044.
23. Teerlink J.R., Diaz R., Felker G.M. et al; GALACTIC-HF Investigators. Omecamtiv mecarbil in chronic heart failure with reduced ejection fraction: GALACTIC-HF baseline characteristics and comparison with contemporary clinical trials. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):2160–2171. DOI: 10.1002/ejhf.2015.
24. Greene S.J., Butler J., Albert N.M. et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF registry. *J AmColl Cardiol.* 2018;72(4):351–366. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.070.
25. Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации «ПРИОРИТЕТ-ХСН»: исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(10):5593. [Shlyakhto E.V., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A. et al. Interim analysis of a prospective Russian Federation "PRIORITET-CHF": initial characteristics and treatment of the first included patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(10):5593 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5593.

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