

А.Н. Беловол, член-корреспондент АМН України, д.м.н., профессор, И.И. Князькова, д.м.н., кафедра госпитальной терапии и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

# Антагонисты минералокортикоидных (альдостероновых) рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности



А.Н. Беловол

Ключевая роль альдостерона в патогенезе сердечной недостаточности (СН) в настоящее время является общепризнанной (рис. 1). Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводит к существенному росту содержания альдостерона в плазме крови и, как было показано, коррелирует с повышенной смертностью. В нейрогормональной ветви исследования CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) установлено, что повышение концентрации альдостерона в сыворотке крови ассоциируется с более высокой смертностью. Так, при концентрации альдостерона выше средних значений в течение последующих 6 мес смертность пациентов была значительно выше, чем при низких значениях этого показателя (55% против 32%,  $p < 0,001$ ). Кроме того, в случае низкой концентрации альдостерона в плазме крови в исходных условиях терапия ингибитором АПФ эналаприлом не оказывала существенного влияния на летальность пациентов в сравнении с плацебо. При этом у пациентов с исходно повышенными средними значениями альдостерона в сыворотке крови через 6 мес лечения эналаприлом смертность значительно снижалась — с 55% до 20% ( $p < 0,01$ ).

Биодоступности оксида азота. Поскольку эндотелий играет важнейшую роль в регуляции сосудистого тонуса, агрегации тромбоцитов и тромбообразовании, выявление эндотелиальной дисфункции является предиктором последующих сердечно-сосудистых событий. Кроме того, альдостерон, стимулируя фиброз миокарда, способствует развитию СН. В исследованиях *in vitro* показано, что добавление альдостерона к сердечным фибробластам значительно увеличивает синтез коллагена, это же было подтверждено и на модели крыс. В клинических исследованиях у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), получавших ингибиторы АПФ, продемонстрировано снижение индекса массы миокарда левого желудочка при уменьшении содержания альдостерона в плазме крови и отсутствие существенных различий в случае эффекта ускользания альдостерона из-под лекарственного контроля. Другим потенциально неблагоприятным эффектом альдостерона является его способность ослаблять чувствительность барорефлекса. Введение альдостерона собакам и здоровым волонтерам приводило к ухудшению барорефлекторного ответа. Это позволило предположить, что высокие

возрастает, что связано с эффектом ускользания альдостерона из-под лекарственного контроля. В исследовании, включавшем 14 пациентов с ХСН, через 6 нед лечения каптоприлом содержание альдостерона в плазме крови снижалось только на 20%. В другом исследовании продемонстрировано постепенное увеличение содержания альдостерона в плазме крови у пациентов, получающих ингибиторы АПФ (с АГ и после острого инфаркта миокарда). Даже комбинация ингибитора АПФ и антагониста рецепторов ангиотензина II не может адекватно подавлять образование альдостерона. В исследовании RESOLVD показано, что уровни альдостерона в плазме крови значительно снижались через 17 нед у пациентов, получавших комбинацию эналаприла и кандесартана, по сравнению с пациентами, получавшими один из указанных препаратов, но затем возвращались к исходным значениям через 43 нед даже при максимальных дозах обоих лекарственных средств.

Предполагаемые механизмы ускользания альдостерона из-под лекарственного контроля включают альтернативные стимулы для синтеза альдостерона (адренокортикотропный гормон и эндотелин), влияние уровней калия на его секрецию и снижение клиренса альдостерона. Кроме того, альдостерон может также синтезироваться не-АПФ-зависимыми путями, включая фермент химазу в головном мозге, сердце и кровеносных сосудах. Независимо от механизма образования, альдостерон усиливает неблагоприятные свойства ангиотензина II и оказывает целый ряд отрицательных эффектов при СН.

Взаимосвязь между уровнем альдостерона и клиническими результатами была исследована в нейрогормональной ветви исследования SAVE, включавшей 534 пациента с острым инфарктом миокарда, рандомизированных на прием каптоприла или плацебо. Продемонстрировано, что содержание альдостерона в плазме крови было ниже в группе пациентов, у которых не развивались сердечно-сосудистые события в течение последующих двух лет, в сравнении с умершими и теми лицами, у которых развилась тяжелая СН или повторные ишемические события. Многофакторный анализ подтвердил гипотезу авторов о том, что уровни альдостерона существенно коррелируют с риском сердечно-сосудистых событий.

В 1960 г. был синтезирован спиронолактон — неселективный конкурентный антагонист альдостероновых (минералокортикоидных) рецепторов, которые, помимо почечных канальцев и надпочечников, обнаружены в сердце, стенках артерий и головном мозге. Установлено, что спиронолактон может также тормозить активность альдостеронсинтазы и таким образом уменьшать синтез альдостерона. Кроме того, он тормозит активность  $5\alpha$ -редуктазы. В результате уменьшается образование  $\alpha$ -изомера альдостерона, который обладает большей минералокортикоидной активностью, чем его  $\beta$ -изомер. В последующем был синтезирован селективный конкурентный антагонист минералокортикоидных (альдостероновых) рецепторов — эплеренон. Другие препараты этой группы — канренон и канреноат калия — в нашей стране не зарегистрированы. Сам по себе канреноат калия не активен, но в организме превращается в канренон. Поскольку указанные препараты блокируют биологические эффекты альдостерона, их часто называют антагонистами альдостерона.

**Механизм действия.** В эпителиальных клетках в конечной части дистальных канальцев и системы собирательных трубочек имеются внутриклеточные минералокортикоидные рецепторы, обладающие высоким сродством к альдостерону. Вместе с рецепторами стероидных и тиреоидных гормонов, кальцитриола и ретиноидов они относятся к суперсемейству лиганд-чувствительных регуляторов транскрипции. Альдостерон через базолатеральную мембрану проникает в эпителиальную клетку и связывается с этими рецепторами, образовавшийся гормон-рецепторный комплекс переносится в ядро и взаимодействует с особыми участками ДНК. В результате повышается синтез так называемых альдостерон-индуцируемых белков. Полагают, что они активируют натриевые каналы и  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазу в клеточной мембране, а также усиливают их синтез и встраивание в мембрану, влияя на проницаемость межклеточных контактов, повышают синтез АТФ в митохондриях. Точные механизмы влияния этих белков на транспорт электролитов мало изучены. Известно, однако, что они повышают проницаемость апикальной мембраны для ионов натрия, а также активность  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы базолатеральной мембраны. Как следствие, усиливается транспорт  $\text{NaCl}$  и возрастает отрицательный потенциал, способствующий секреции ионов калия и водорода.

В клинических исследованиях всесторонне изучены эффекты спиронолактона. Он конкурентно ингибирует чувствительные к альдостерону натриевые каналы в дистальных канальцах и собирательных трубочках нефрона, тем самым вызывая экскрецию натрия, свободной воды и задержку калия, а также рецепторы в других тканях. Оказалось, что ежедневная доза спиронолактона 25 мг эффективно блокирует рецепторы альдостерона, а при более высоких концентрациях спиронолактон может ингибировать биосинтез альдостерона.

**Влияние на основные внутрисердечные функциональные показатели.** Спиронолактон почти не влияет на скорость клубочковой фильтрации, почечный кровоток и канальцево-клубочковую обратную связь.

**Другие эффекты.** Имеются сообщения о том, что в высоких дозах спиронолактон нарушает синтез стероидов, ингибируя  $11\beta$ -,  $18$ -,  $21$ - и  $17\alpha$ -гидроксилазы, однако клинически эти эффекты почти не значимы.

**Фармакокинетика.** Спиронолактон всасывается примерно на 65%, активно метаболизируется (в том числе при первом прохождении через печень) до активных метаболитов —  $7\alpha$ -тиометилспиронолактона (ТМС), канренона и  $6\beta$ -гидрокси- $7\alpha$ -тиометилспиронолактона (ГТМС). И спиронолактон, и канренон связываются с белками (более 90%), преимущественно с альбуминами. Спиронолактон полностью метаболизируется в печени, а метаболиты экскретируются с мочой и желчью. Прием пищи увеличивает биодоступность спиронолактона до 100%. Период полувыведения спиронолактона составляет 1,4 ч, а его активного метаболита — канренона — от 14 до 22 ч. Относительная антиминералокортикоидная активность метаболитов ТМС, канренона и ГТМС составляет 1,28, 1,10, и 0,32 соответственно по сравнению со спиронолактоном. Назначение спиронолактона сопровождается антагонистическим действием к рецепторам андрогенов,



Рис. 1. Роль дисрегуляции альдостерона в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (A.D. Struthers и T.M. MacDonald с дополнениями)

ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ИАП-1 — ингибитор активатора плазминогена I типа.

Повышенные уровни альдостерона ведут к чрезмерной задержке натрия с увеличением внеклеточного объема, ухудшению гемодинамического состояния, а также снижению сердечного выброса. Снижение почечного кровотока в дальнейшем стимулирует ренин-ангиотензиновую систему, вызывая вторичный гиперальдостеронизм и дальнейшую задержку натрия. Кроме того, способствуя гипокалиемии и гипомagneмией, альдостерон увеличивает чувствительность тканей сердца к аритмиям и, соответственно, повышает риск внезапной смерти.

В исследованиях по изучению роли альдостерона при СН установлен ряд важных механизмов, способствующих прогрессированию этого состояния и внезапной смерти. Так, все больше свидетельств участия альдостерона в развитии эндотелиальной дисфункции, возможно, за счет снижения

уровни альдостерона могут способствовать барорефлекторной дисфункции и ухудшению автономного контроля сердечной и сосудистой функции при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Наконец, продемонстрировано, что альдостерон способствует активации и агрегации тромбоцитов, а также увеличению констрикции артериол.

Значение повышенного образования альдостерона при СН первоначально недооценивалось с появлением ингибиторов АПФ, которые, как предполагалось, подавляют синтез альдостерона через блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на более раннем этапе. Однако снижение содержания альдостерона в плазме крови в начале терапии ингибиторами АПФ оказалось транзитным, поскольку впоследствии образование альдостерона

глюкокортикоидов и прогестерона. Дозировка спиронолактона должна быть уменьшена у пожилых пациентов в связи с выявлением у них возрастания концентрации препарата в сыворотке крови.

Первым селективным блокатором альдостерона оказался эплеренон (эпоксимексренон), представляющий собой 9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ -эпоксидериват спиронолактона. Эплеренон хорошо абсорбируется после приема внутрь. Прием пищи не изменяет его абсорбцию. Связь эплеренона с белками плазмы составляет около 50%. Биодоступность препарата составляет 67%. Эплеренон преимущественно биотрансформируется при участии цитохрома P450 (CYP3A4) до неактивных метаболитов. При этом эплеренон не ингибирует систему изоферментов цитохрома P450. Средние значения пиковых концентраций эплеренона в плазме крови достигаются примерно через 1,5 ч после перорального приема. Период полувыведения препарата составляет 4–6 ч, активных метаболитов нет. Элиминация эплеренона осуществляется с мочой (67%) и фекалиями (32%). Только 6,8% препарата выводится в неизменном виде. Период полувыведения эплеренона составляет 4–6 ч.

Экспериментально установлено, что у эплеренона аффинность с минералокортикоидными рецепторами в 20 раз меньше, чем у спиронолактона и на половину меньше, чем у канренона. Вместе с тем в целом отмечен сравнимый со спиронолактоном эффект в отношении минералокортикоидных рецепторов. Объяснение этого факта, вероятно, связано с действием препаратов на уровне рецепторов, поскольку эплеренон значительно меньше связывается с белками, чем спиронолактон или канренон. Эплеренон связывает минералокортикоидные рецепторы более длительно и сильнее, чем их естественный агонист альдостерон, и блокирует их. При этом наблюдается увеличение плазменной концентрации альдостерона, особенно в начале применения препарата, а впоследствии синтез альдостерона подавляется по механизму отрицательной обратной связи. Хотя сродство эплеренона к минералокортикоидным рецепторам меньше, чем у спиронолактона, он обладает высокой степенью селективности в отношении этих рецепторов по сравнению с рецепторами андрогенов и прогестерона. Этим объясняется его лучшая по сравнению со спиронолактоном переносимость и меньшая частота развития побочных эффектов. Метаболизм эплеренона изменяется у пациентов старших возрастных групп, при нарушениях функции почек и печени, а также при ХСН. При этих состояниях увеличивается концентрация эплеренона, что требует более частого контроля эффектов препарата, включая гиперкалиемию.

#### Применение антагонистов альдостероновых рецепторов при ХСН

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании RALES (The Randomized Aldactone Evaluation Study) изучена терапевтическая эффективность дополнительного назначения антагониста альдостерона спиронолактона у пациентов с ХСН. В исследовании было включено 1663 пациента с ХСН III и IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA (ишемического и неишемического генеза) и выраженной систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка  $\leq 35\%$ ). В исследование не включали пациентов с содержанием калия в сыворотке крови более 5,0 ммоль/л и концентрацией креатинина более 2,5 мг/дл. Пациентов рандомизировали в группы плацебо и регулярного приема спиронолактона в комбинации со стандартной терапией, включавшей ингибитор АПФ, петлевые диуретики и/или дигоксин. Начальная доза спиронолактона составляла 12,5 или 25 мг/сут и титровалась до 25 мг/сут с возможностью увеличения до 50 мг. Средняя дозировка спиронолактона составила 27 мг/сут. Исследование планировали проводить в среднем 3 года. Основным критерием эффективности (первичная конечная точка) была смертность от любых причин. Кроме того, оценивали влияние препарата

на смертность от сердечных причин, частоту госпитализаций, динамику функционального класса. По решению Наблюдательного комитета исследование было закончено досрочно, после того как была обнаружена значительно более низкая смертность в группе больных, леченных спиронолактоном, по сравнению с контрольной группой.

В соответствии с результатами исследования RALES 2-летняя терапия спиронолактоном приводила к:

- достоверному снижению общей смертности на 30% (относительный риск (ОР) 0,7, 95% ДИ от 0,60 до 0,82;  $p=0,0001$ );

- существенному уменьшению общего риска смерти вследствие прогрессирующей СН на 36% ( $p<0,001$ ), кардиальной смерти на 31% ( $p<0,001$ ) и внезапной смерти на 29% ( $p=0,02$ );

- уменьшению общего числа госпитализаций на 17%, а госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН на 35% ( $p<0,001$ );

- улучшению функционального класса СН.

В группе плацебо состояние улучшилось у 33%, не изменилось у 18% и ухудшилось у 48%, в основной — у 41, 21 и 38 соответственно (признаком улучшения или ухудшения было изменение состояния больных по крайней мере на один функциональный класс). Различия между двумя группами оказались статистически достоверными ( $p<0,001$ ).

Исследование RALES показало, что благоприятные эффекты антагониста альдостерона спиронолактона у пациентов с ХСН превышали таковые ингибиторов АПФ. Следует отметить, что лишь 11% участников исследования получали  $\beta$ -адреноблокаторы. Вместе с тем продемонстрированы значительные аддитивные эффекты спиронолактона у пациентов, уже получавших и ингибиторы АПФ, и  $\beta$ -блокаторы. Ретроспективный анализ результатов исследования RALES показал, что спиронолактон был одинаково эффективным у больных, которые получали более низкие и более высокие дозы ингибиторов АПФ.

В то же время обращается внимание на то, что действие спиронолактона не было связано со снижением системного артериального давления, поскольку не отмечалась его динамика, а также не было связи с увеличением диуреза.

Первым доказательством возможности применения эплеренона для лечения больных с ХСН (II–IV ФК по NYHA) стали результаты исследования, в котором он сравнивался со спиронолактоном. Целью этого исследования была оценка эффективности и безопасности эплеренона, назначаемого больным со стабильным течением СН в дополнение к стандартной терапии, включающей ингибиторы АПФ, диуретики и дигоксин. Эплеренон назначался в дозах 25, 50 и 100 мг/сут. Больные из группы контроля получали спиронолактон 25 мг/сут или плацебо. Всего в исследование был включен 321 больной. Через 12 нед терапии и в группе эплеренона, и в группе спиронолактона отмечено значительное снижение уровня мозгового натрийуретического пептида, а также увеличение содержания альдостерона и ренина в моче в сравнении с группой получавших плацебо. Достоверными различия становились при приеме эплеренона в дозе 50 мг/сут и выше. У пациентов, принимавших 100 мг эплеренона в сутки, статистически значимо увеличивалось число случаев гиперкалиемии (уровень калия выше 6 мэкв/л) — 12% против 8,7% в группе спиронолактона. У мужчин, получавших спиронолактон, увеличение уровня тестостерона встречалось чаще, чем в группе эплеренона. По влиянию на ФК СН и массу тела спиронолактон и эплеренон не различались.

Антагонисты альдостерона при постинфарктной дисфункции левого желудочка. В многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) вошло 6632 (3319 — в группу эплеренона и 3313 — в группу плацебо) пациента с острым инфарктом миокарда. У пациентов определялась

систолическая дисфункция левого желудочка (фракция выброса левого желудочка  $\leq 40\%$ ) по данным эхокардиографии и признаки СН (хрипы в легких, признаки застоя в малом круге кровообращения при рентгенографии, определение третьего тона при аускультации сердца). Больных включали в исследование на 3–14-й день от начала заболевания при условии клинической стабилизации. В исследование не включали пациентов с концентрацией калия в сыворотке крови выше 5,0 ммоль/л и креатинина выше 2,5 мг/дл. Начальная доза эплеренона составила 25 мг/сут. Через 4 нед доза препарата увеличивалась до 50 мг/сут, если уровень калия в сыворотке крови не превышал 5 ммоль/л. Средняя продолжительность исследования составила 16 мес. Средняя доза препарата составила 43,5 мг в сутки в группе плацебо и 42,6 мг в сутки — эплеренона.

Установлено, что дополнительное назначение эплеренона к стандартной терапии после инфаркта миокарда приводило к достоверному снижению общей смертности на 15% (ОР 0,85, 95% ДИ от 0,75 до 0,96;  $p=0,008$ ), а также сердечно-сосудистой смертности на 13% (ОР 0,87, 95% ДИ от 0,79 до 0,95;  $p=0,002$ ).

Снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин достигалось за счет уменьшения количества случаев внезапной сердечной смертности на 21%. Риск смерти от повторного инфаркта миокарда, СН и инсульта достоверно не отличался в группах, получавших эплеренон или плацебо. В группе эплеренона также отмечалось уменьшение числа госпитализаций от сердечно-сосудистых причин, причем в наибольшей степени снижалось количество госпитализаций из-за СН. В целом, в группе эплеренона отмечалось достоверное уменьшение общего количества «конечных точек» — всех случаев смерти и всех госпитализаций (1730 — в группе эплеренона, 1829 — плацебо). Анализ риска смерти и повторных госпитализаций проводился и в отдельных подгруппах. Положительный эффект от приема эплеренона в отношении общей смертности был более выражен у больных с АГ в анамнезе, имевших нормальный уровень креатинина на момент рандомизации, у пациентов с высоким пульсовым давлением (выше 45 мм рт. ст.) и у больных, принимавших ингибиторы АПФ в сочетании с  $\beta$ -адреноблокаторами. В группах эплеренона и плацебо после однократного наблюдения систолическое и диастолическое артериальное давление увеличивалось в сравнении с исходными уровнями, но в группе эплеренона прирост артериального давления был достоверно меньшим. Частота сердечных сокращений существенно не изменялась. Как и в исследовании RALES, эплеренон был по меньшей мере столь же эффективным, как у пациентов, принимавших  $\beta$ -блокаторы и ингибиторы АПФ, так и у тех, кто принимал только один из этих препаратов.

В целом исследование EPHEUS показало, что добавление антагониста альдостерона приводит к дальнейшему снижению заболеваемости и смертности у хорошо леченных пациентов после инфаркта миокарда.

Механизмы позитивного влияния антагонистов альдостероновых рецепторов на уровень смертности больных с СН до настоящего времени остаются недостаточно изученными. Эффекты этой группы лекарственных средств, вероятно, не могут быть объяснены только блокадой классических эффектов альдостерона на водно-электролитный баланс.

**Влияние антагонистов альдостероновых рецепторов на экскрецию натрия и диурез.** Исследование влияния альдостерона на минералокортикоидные рецепторы почек проводилось в течение нескольких десятилетий. Установлено, что антагонисты альдостерона оказывают натрийуретическое и диуретическое действие. Так, спиронолактон в высоких дозах стимулировал диурез у больных с ХСН и рефрактерностью к петлевым диуретикам. Хотя в экспериментальных исследованиях у животных показано, что низкие дозы спиронолактона оказывают значительный диуретический эффект при сочетании с ингибиторами АПФ, маловероятно, что благоприятные

свойства спиронолактона в исследовании RALES могут быть следствием только мочегонного действия. В исследовании RALES отмечено, что пациенты с ХСН IV ФК по NYHA имели значительно большую задержку натрия по оценочной шкале (sodium retention score), чем с СН III ФК. Тем не менее не выявлены существенные различия по влиянию на задержку натрия по оценочной шкале у пациентов III и IV ФК, рандомизированных на прием спиронолактона или плацебо. Следует также подчеркнуть, что пациенты в ходе исследования получали стандартные дозы петлевых диуретиков и дозировка последних могла увеличиваться при необходимости. Sharpe и соавт. показали, что петлевые диуретики не предотвращают ремоделирование миокарда у больных ХСН с систолической дисфункцией левого желудочка. При ретроспективном анализе исследования SOLVD Cooper и соавт. продемонстрировали, что петлевые диуретики не эффективны в снижении смертности от прогрессирующей СН, в то время как калийсберегающие диуретики, главным образом спиронолактон, приводили к снижению смертности от прогрессирующей СН. В исследовании EPHEUS, несмотря на то что незначительная часть смертей была связана с прогрессией СН ( $n=231$ ; 3,5%), также отмечена тенденция к снижению смертности от прогрессирующей СН у больных, рандомизированных на прием эплеренона в сравнении с плацебо. Вместе с тем по влиянию на диурез существенных различий между эплереноном (в средней дозе 43 мг/сут) и плацебо не отмечено. Таким образом, антагонисты минералокортикоидных рецепторов снижают смертность от прогрессирующей СН при тяжелой ХСН с систолической дисфункцией левого желудочка и у пациентов с признаками левожелудочковой недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда, при этом натрийуретический и мочегонный эффекты, предполагается, не являются основными. Вместе с тем и спиронолактон (25 мг) и эплеренон (50 мг) в сочетании с ингибиторами АПФ могут вызывать слабый мочегонный эффект. При применении обоих антагонистов альдостерона в более высоких дозах возможно увеличение мочегонного эффекта, что может быть полезно у пациентов с перегрузкой объемом и рефрактерностью к петлевым диуретикам. Однако при использовании таких высоких дозировок необходимо часто контролировать содержание калия в сыворотке крови и как можно скорее уменьшить дозировку препарата до применяемых в исследованиях RALES и EPHEUS.

Терапевтическое действие антагонистов альдостерона может быть результатом их влияния на процессы ремоделирования миокарда, функцию эндотелия сосудов, процессы воспаления и агрегацию тромбоцитов.

**Влияние антагонистов альдостероновых рецепторов на ремоделирование левого желудочка.** Ремоделирование миокарда с постепенным увеличением конечно-систолического объема и конечно-диастолического объема левого желудочка играет важную роль в прогнозировании исходов ХСН. Это обусловлено вовлечением нескольких механизмов включая апоптоз кардиомиоцитов и изменения, связанные с избыточным синтезом коллагена в миокарде, приводящих к увеличению его жесткости и диастолической дисфункции. Экспериментально установлено, что альдостерон является ключевым фактором фиброобразования миокарда. Механизм, посредством которого альдостерон вызывает указанные эффекты, остается предметом активного изучения, а натрий, возможно, является важной детерминантой. Среди других потенциально значимых механизмов следует отметить, что альдостерон может самостоятельно вызывать синтез коллагена на транскрипционном уровне, хотя этот вывод не всегда подтверждается. Кроме того, предполагается, что альдостерон как самостоятельно, так и в комбинации с глюкокортикоидами, увеличивает плотность  $AT_1$ -рецепторов. Повышение синтеза альдостерона сопровождается повышением образования ИАП-1.

Продолжение на стр. 52.

А.Н. Беловол, член-корреспондент АМН України, д.м.н., профессор, И.И. Князькова, д.м.н., кафедра госпитальной терапии и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

## Антагонисты минералокортикоидных (альдостероновых) рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности

Продолжение. Начало на стр. 50.

Увеличение экспрессии и активности ИАП-1 может привести к независимым профибротическим эффектам, что возможно также посредством уменьшения уровней плазматина и снижения активации матриксных металлопротеиназ.

В последнее время постулируется, что чрезмерное отложение коллагена обусловлено воспалением, связанным с альдостероном. Rocha и соавт. показали, что введение альдостерона ассоциировалось с увеличением остеопонтина и моноцитарного хемотактантного белка-1 (MCP-1) с последующим диффузным воспалением капилляров. Предполагается, по крайней мере в этой экспериментальной модели животных, что периваскулярный фиброз является следствием воспаления в поврежденных микрососудах, особенно в сердце, почках и головном мозге. Авторы заключили, что альдостерон оказывает положительное влияние на коллагенообразование, а блокада альдостерона эплереноном предупреждала эти профибротические эффекты. Установлено, что антагонисты минералокортикоидных рецепторов предупреждают прогрессирование ремоделирования левого желудочка и избыточное образование коллагена у больных ХСН. В эксперименте у собак с ХСН Suzuki и соавт. показали, что эплеренон предупреждает ремоделирование левого желудочка, а также образование коллагена. На модели постинфарктной СН у крыс Wang и соавт. показали, что комбинация эплеренона и ингибитора АПФ эффективнее, чем каждый из препаратов в отдельности, действует в сохранении функции миокарда и предупреждении ремоделирования левого желудочка. Установлено, что у пациентов с ХСН антагонисты альдостерона способствуют уменьшению избыточного коллагенообразования. Образование коллагена, являющегося основным фактором, определяющим жесткость миокарда, коррелирует с диастолической дисфункцией левого желудочка и может быть важным предиктором последующей СН. В рамках нейрогуморальной ветви исследования RALES установлено, что у пациентов с ХСН наблюдается усиленное коллагенообразование, о чем свидетельствовало увеличение серологических маркеров синтеза коллагена: содержания аминокислотного пептида проколлагена III типа (PIIINP) и фрагментов проколлагена I типа (карбокситерминального пептида – PICP и аминокислотного пептида – PINP). Выявлено, что плазменные уровни PIIINP коррелировали с увеличением смертности и повторной госпитализации. Так, у пациентов с исходно повышенными плазменными уровнями PIIINP в сравнении с пациентами с нормальным содержанием этого показателя ОР смерти составили 2,36 (95% ДИ от 1,34 до 4,18,  $p=0,003$ ), а ОР смерти и/или госпитализаций в связи с декомпенсацией СН – 1,83 (95% ДИ от 1,18 до 2,83,  $p=0,007$ ). Через 6 мес терапии спиронолактоном наблюдалось значительное снижение плазменных уровней PIIINP. При этом у пациентов группы плацебо уровни PIIINP либо не отличались от исходных, либо увеличивались, что свидетельствовало о прогрессирующем миокардиальном фиброзе.

Увеличение калия в сыворотке крови как следствие антагонизма минералокортикоидных рецепторов также может составлять основу некоторых эффектов антагонистов альдостерона в предупреждении фиброза миокарда, по крайней мере, в экспериментальных моделях. Однако Martinez и соавт. показали, что модуляция уровней калия с помощью добавок не столь эффективна, как эплеренон в предупреждении сосудистого повреждения и фиброза. Аналогично, Struthers и соавт. сравнили калийсберегающий диуретик амилорид со спиронолактоном у пациентов с СН с систолической дисфункцией

левого желудочка. При относительно подобных уровнях калия спиронолактон (но не амилорид) улучшал функцию эндотелия и уменьшал содержание маркеров синтеза коллагена в крови. Эти данные подтверждают, что благоприятное влияние антагонистов минералокортикоидных рецепторов связано не только с увеличением калия в сыворотке крови. Установлено, что антагонисты альдостерона эффективны в предупреждении прогрессии гипертрофии левого желудочка, которая, как известно, является важным маркером сердечно-сосудистого риска и последующей СН. В исследовании 4E (Effects of Eplerenone, Enalapril and Eplerenone/Enalapril) у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка в исходных условиях по данным магнитно-резонансной томографии эплеренон в дозе 200 мг/сут сравнивали с эналаприлом 40 мг ежедневно, а также комбинацию эплеренона 200 мг/сут с эналаприлом 10 мг/сут. Продemonстрировано, что эплеренон был одинаково эффективен, как и эналаприл, в уменьшении артериального давления, гипертрофии левого желудочка и микроальбуминурии. Тем не менее эффект комбинации эплеренона с эналаприлом в уменьшении гипертрофии левого желудочка по данным магнитно-резонансной томографии (-27,2 г) был значительно большим, чем монотерапия эплереноном (-14,5 г,  $p=0,007$ ), тогда как в сравнении с эналаприлом (-19,7 г) изменения носили характер тенденции.

**Альдостерон как воспалительный медиатор.** В эксперименте у крыс с АГ экзогенный альдостерон в присутствии ингибитора АПФ посредством провоспалительных эффектов увеличивал повреждение сердца и почек. При этом добавление спиронолактона в низких дозах приводило к снижению протеинурии, гистологических доказательств воспалительного повреждения, а также улучшению выживаемости в сравнении с контрольными животными. Указанные эффекты могут быть связаны со способностью альдостерона увеличивать образование свободных радикалов. В исследовании Viridis и соавт. подтверждается способность альдостерона стимулировать образование свободных радикалов независимо от ангиотензина II. Также предполагается способность альдостерона активировать опосредованные свободными радикалами факторы транскрипции, в частности ядерный фактор каппа-B (NF-kB) и сигнальные пути AP-1 (активатор протеина-1). Эти эффекты альдостерона нейтрализовались антагонистами минералокортикоидных рецепторов, что придает достоверность концепции о том, что антагонизм в отношении минералокортикоидных рецепторов может оказывать противовоспалительное действие. Эти свойства антагонистов минералокортикоидных рецепторов могут иметь важное значение при лечении СН и других сердечно-сосудистых заболеваний.

**Влияние антагонистов альдостероновых рецепторов на сосудистый тонус.** У пациентов с СН продемонстрированы нарушения функции эндотелия, которые могут служить основой некоторых контррегуляторных механизмов, потенцирующих СН. Таким образом, терапия, модулирующая функцию эндотелия, может использоваться при лечении СН. Важным свойством антагонистов минералокортикоидных рецепторов у пациентов с СН предполагается улучшение эндотелиальной функции. В двойном слепом перекрестном исследовании у пациентов с легкой или умеренной СН, получающих ингибиторы АПФ, прием спиронолактона приводил к значительному улучшению функции эндотелия в сравнении с плацебо, по данным венозной окклюзионной плетизмографии. Этот эффект ассоциировался со значительным снижением активности АПФ. Исследования на крысах с экспериментальной СН показали, что антагонисты минералокортикоидных рецепторов уменьшали образование свободных

радикалов кислорода, которые обычно инактивируются сосудистым оксидом азота, и синергично с ингибиторами АПФ улучшали эндотелиальную функцию аорты. В условиях экспериментального атеросклероза на модели кроликов с холестериновой нагрузкой показано, что эплеренон значительно снижает активность НАДФН/НАДН-оксидазы и образование свободных радикалов кислорода, что сопровождалось улучшением эндотелиальной функции. Таким образом, существует ряд потенциальных механизмов, посредством которых антагонисты альдостерона могут замедлять прогрессирование СН и/или предупреждать ее возникновение. Трудно быть уверенным в том, какие (если таковые имеются) из этих механизмов являются наиболее важными у конкретного пациента. Однако существуют четкие доказательства того, что антагонисты минералокортикоидных рецепторов эффективны для предупреждения прогрессии тяжелой СН и уменьшения смертности от прогрессирующей СН, а также госпитализации вследствие ее декомпенсации у больных с систолической дисфункцией левого желудочка.

### Предупреждение внезапной сердечной смерти

Продemonстрировано, что антагонисты альдостерона снижают риск внезапной сердечной смерти у больных тяжелой ХСН с систолической дисфункцией левого желудочка (ОР 0,71 от 0,54 до 0,95,  $p=0,02$ ) и с признаками левожелудочковой недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда (ОР 0,79 от 0,64 до 0,97,  $p=0,03$ ). Наиболее частой причиной смерти при тяжелой ХСН является прогрессирование СН, тогда как у лиц с меньшей тяжестью СН и больных, перенесших инфаркт миокарда, – это внезапная сердечная смерть. Из потенциальных механизмов, объясняющих эффективность антагонистов минералокортикоидных рецепторов в снижении внезапной сердечной смерти, следует выделить меньшую распространенность желудочковых аритмий вследствие гипокалиемии, улучшение функции эндотелия, уменьшение окислительного стресса и агрегации тромбоцитов, снижение активации матриксных металлопротеиназ, а также замедление ремоделирования левого желудочка. Кроме того, продемонстрировано, что блокада альдостерона уменьшает симпатическую активацию и улучшает вариабельность сердечного ритма.

**Влияние на автономную нервную систему.** Отмечено, что антагонисты минералокортикоидных рецепторов увеличивают захват норадреналина в миокарде и, следовательно, уменьшают циркулирующие уровни норадреналина. Это сопровождается снижением эктопической активности желудочков и уменьшением желудочковых аритмий. Продemonстрировано, что антагонисты минералокортикоидных рецепторов уменьшают центральную симпатическую активность. В эксперименте установлено, что фактор некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ), возрастающий при СН, может вызывать увеличение содержания простагландина PGE $_2$  в крови, который, в свою очередь, проникая через гематоэнцефалический барьер, активирует паравентрикулярные ядра гипоталамуса, что вызывает повышение симпатической активности, тяги к соли, задержке жидкости и дальнейшей секреции ФНО $\alpha$ . Показано, что антагонисты минералокортикоидных рецепторов улучшают вариабельность сердечного ритма, функцию барорецепторов и дисперсию QT. Вариабельность сердечного ритма и дисперсия QT являются существенными предикторами внезапной сердечной смерти. Эффекты антагонистов минералокортикоидных рецепторов на вариабельность сердечного ритма и барорецепторную функцию указывают на уменьшение

симпатической стимуляции и увеличение тонуса блуждающего нерва и потенциально могут быть связаны с вызываемым этой группой лекарственных средств увеличением биодоступности оксида азота.

**Фиброз миокарда.** Другим важным механизмом влияния антагонистов альдостерона на смертность вследствие прогрессии СН и внезапную сердечную смерть является действие на образование коллагена. Интенсивное коллагенообразование в миокарде ассоциируется с неоднородностью желудочковой проводимости, желудочковыми аритмиями и предрасположенностью к внезапной сердечной смерти. Альдостерон снижает захват норадреналина в миокарде и, следовательно, повышает циркулирующие уровни норадреналина, тогда как антагонисты минералокортикоидных рецепторов, увеличивая захват норадреналина в миокарде, способствуют снижению содержания норадреналина в плазме крови. Снижение частоты внезапной сердечной смерти при лечении антагонистами минералокортикоидных рецепторов может зависеть от снижения циркулирующих уровней норадреналина, ассоциирующегося с увеличением вариабельности сердечного ритма и функции барорецепторов. Внезапная сердечная смерть при определенных обстоятельствах может быть результатом тромбоза и эмболии тромбоцитами коронарных артерий. Отмечено, что антагонисты минералокортикоидных рецепторов значительно уменьшают P-селектин в тромбоцитах и активность фибриногена и, следовательно, должны уменьшать активацию тромбоцитов. В эксперименте отмечено, что спиронолактон изменяет фибринолитический баланс посредством снижения экспрессии мРНК ИАП-1.

Хотя рассмотренные выше механизмы снижения смертности вследствие прогрессии СН и внезапной сердечной смерти весьма значительны, оправданным является дополнительное обсуждение эффективности антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Продemonстрировано, что альдостерон наряду с задержкой соли и воды участвует в важных патофизиологических механизмах развития воспаления и постинфарктного и периваскулярного фиброза, тромбоза, гипертрофии левого желудочка и вегетативной дисфункции. Подтверждением этих выводов является тот факт, что уровни альдостерона являются предикторами сердечно-сосудистой смертности у больных тяжелой ХСН. Поскольку ингибиторы АПФ не полностью ингибируют образование ангиотензина II и альдостерона при долговременной терапии у пациентов с СН или гипертонией, не удивительно, что антагонисты альдостерона проявляют эффективность в этих условиях. Прогностическое значение уровня альдостерона у больных с легкой или умеренной СН или АГ менее определено. Тем не менее антагонисты минералокортикоидных рецепторов также показали эффективность в коррекции ряда патофизиологических механизмов. Одним из объяснений является тот факт, что тканевые уровни альдостерона могут повышаться без увеличения его содержания в плазме крови. Следовательно, антагонизм минералокортикоидных рецепторов может оказывать благоприятные эффекты на тканевом уровне независимо от изменений в плазме крови. С другой стороны, ингибирование минералокортикоидных рецепторов может блокировать его активацию альтернативными лигандами, в частности кортизолом. В обычных условиях кортизол может связываться с минералокортикоидными рецепторами и активировать их. Однако в присутствии фермента 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы-2 (11 $\beta$ ГСД-2), кортизол (кортикостерон у грызунов) быстро инактивируется в кортизон (дегидрокортикостерон у грызунов). С помощью этого фермента кортизол полностью инактивируется в почках. Другая изоформа этого фермента – 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа-1 (11 $\beta$ ГСД-1) – функционирует как редуктаза, являющаяся важным активатором, преобразующим кортизон в кортизол. В случае дефицита 11 $\beta$ ГСД-2 кортизол может занимать почти все минералокортикоидные рецепторы и активировать их. Недавно установлено

присутствие этих ферментов в сосудистом русле и сердце. Это предполагает возможность опосредованной глюкокортикоидами активации минералокортикоидных рецепторов. Предполагается, что эти ферменты регулируются такими факторами стресса, как провоспалительные цитокины, гипергликемия и гипоксия. Например, в эксперименте на модели крыс с индуцированным стрептозотоцином сахарным диабетом, уменьшение уровней альдостерона сопровождалось сопутствующим уменьшением активности  $11\beta$ ГСД-2 в почках. У этих животных развивается тяжелая АГ, корригируемая спиронолактоном, который увеличивает активность  $11\beta$ ГСД-2, что приводит к уменьшению кортизола, связывающего минералокортикоидные рецепторы. Таким образом, антагонисты минералокортикоидных рецепторов должны быть эффективны не только при повышенном содержании альдостерона в плазме крови (при тяжелой ХСН), но и в состояниях, связанных с повышенным окислительным стрессом (легкая и умеренная СН, АГ и атеросклероз), при которых содержание альдостерона может находиться в пределах нормы.

В настоящее время проводится исследование TOPCAT (the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist), в котором изучается эффективность антагониста альдостерона спиронолактона в дозировке 15 мг в сравнении с плацебо у 4500 взрослых пациентов с СН. Результаты этого исследования будут известны в 2011 году. Кроме того, продолжается исследование AREA INCHE, в котором изучается эффективность антагониста альдостерона канренона при умеренной ХСН. Роль эплеренона при легкой и умеренной ХСН изучается в проспективном исследовании EMPHASIS (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure).

#### Клинические аспекты применения антагонистов альдостерона

При лечении СН перед назначением антагонистов альдостерона следует провести тщательную оценку рисков, связанных с их применением. Также обязательным является последующий тщательный контроль клинико-биохимических показателей пациентов для предупреждения развития побочных эффектов. Антагонисты альдостерона назначают лицам, у которых сохранены функция почек и нормальная концентрация калия (креатинин в пределах  $\leq 2,5$  мг/дл у мужчин или  $\leq 2,0$  мг/дл у женщин и калий  $< 5,0$  ммоль/л). Даже у соответствующих указанным критериям пациентов при использовании антагонистов альдостерона очень важным является тщательное наблюдение. Функцию почек и уровень калия следует измерять в течение недели (не менее чем через 3 дня) после инициации лечения и еще раньше у пациентов высокого риска с исходной почечной дисфункцией, с уровнями калия на верхней границе нормы и сахарным диабетом. Последующий контроль должен определяться стабильностью функции почек и водным статусом, но должен осуществляться через 1, 2 и 4 нед после начала терапии и ежемесячно в течение первых 3 мес, и далее каждые 3 мес. Снижение дозировки или отмена антагонистов альдостерона должна проводиться, если калий в сыворотке превышает 5,5 ммоль/л. В клинической практике при невозможности частого лабораторного контроля (как в рандомизированном исследовании) разумно определить степень почечной дисфункции перед началом терапии указанными препаратами. При этом клиренс креатинина менее 30 мл/мин будет противопоказанием к назначению антагонистов альдостерона. В случае назначения антагонистов альдостерона больным с нарушенной функцией почек и клиренсом креатинина более 30 мл/мин, но менее 50 мл/мин необходимо тщательно контролировать калий в сыворотке крови, особенно у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом.

При ХСН выделяют два этапа применения антагонистов альдостерона:

- при декомпенсации, когда их используют в комплексной диуретической терапии для увеличения диуреза, удаления

задержки жидкости и преодоления рефрактерности к тиазидным и петлевым диуретикам;

- при лечении больных с тяжелой перегрузкой объемом для увеличения эффекта петлевых диуретиков (могут применяться высокие дозы спиронолактона — до 150–300 мг/сут).

Как было указано выше, применение антагонистов альдостерона в таких дозировках требует более частого контроля содержания калия в сыворотке крови. Второй этап начинается после компенсации пациентов с ХСН III–IV ФК по NYHA, когда антагонисты альдостерона используются в низких дозах (12,5–50 мг/сут) как нейрогуморальный модулятор. Максимальные дозы в исследованиях RALES и EPHEUS — 50 мг спиронолактона и 50 мг эплеренона. Поскольку не доказано, что высокие дозы более эффективны, их следует избегать.

**Побочные эффекты, противопоказания.** Как и другие калийсберегающие диуретики, спиронолактон и эплеренон могут вызывать угрожающую жизни гиперкалиемию. Поэтому указанные препараты противопоказаны пациентам с гиперкалиемией и с высоким риском ее развития (заболевания или прием других лекарственных препаратов, способных повысить уровень калия в плазме).

Хотя существует потенциальный риск тяжелой гиперкалиемии (калий  $\geq 6,0$  ммоль/л) при применении антагонистов альдостерона, особенно в сочетании с ингибитором АПФ или антагонистом рецепторов ангиотензина II, этот риск невысокий у больных с нормальной функцией почек. Например, в исследованиях RALES и EPHEUS, в которые пациенты с содержанием креатинина в сыворотке крови более 2,5 мг/дл или калия больше 5,0 ммоль/л не включались, не выявлено случаев смерти от гиперкалиемии почти у 4 тыс. пациентов, получавших терапию антагонистами альдостерона. Отмечено небольшое, но статистически значимое увеличение калия в сыворотке крови у больных, рандомизированных на спиронолактон, по сравнению с плацебо, однако уровень калия в сыворотке крови оставался в пределах нормального диапазона в обоих исследованиях.

Анализ динамики концентрации калия в сыворотке крови в исследовании RALES показал, что тяжелая гиперкалиемия ( $> 6$  ммоль/л) выявлена только у 10 (1%) из 841 пациентов, получавших плацебо, и у 14 (2%) из 822 пациентов, получавших спиронолактон, с незначительным различием между группами. Прекращение лечения потребовалось только у одного пациента, получавшего плацебо и трех пациентов, получавших спиронолактон.

В исследовании EPHEUS повышение концентрации калия выше 6,0 ммоль/л также достоверно чаще встречалось в группе эплеренона (5,5% против 3,9% в группе плацебо). Вместе с тем 32% участников проекта имели сахарный диабет, что располагает к гиперкалиемии. Следует отметить, что значительное повышение уровня калия наблюдалось в основном у больных, имевших исходно сниженную функцию почек, а предикторами развития серьезной гиперкалиемии был уровень калия выше 5,5 ммоль/л или клиренс креатинина ниже 70 мл/мин в первую неделю лечения.

Тот факт, что не отмечены случаи смерти вследствие гиперкалиемии в указанных исследованиях, может быть частично объяснен тщательным контролем калия в сыворотке крови и корректировкой дозировки антагониста альдостерона согласно этому показателю. Однако в нескольких работах по применению антагонистов альдостерона отмечен высокий уровень серьезных побочных реакций, в основном гиперкалиемия и ухудшение функции почек. Это, скорее всего, обусловлено более широким применением препаратов и недостаточным мониторингом биохимических показателей, поэтому очень важен грамотный подход при назначении этих лекарственных средств. Следует иметь в виду, что пациенты с сахарным диабетом имеют более высокий риск развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек. Важно также отметить, что в исследовании RALES

практически все пациенты получали петлевые диуретики, лечение которыми продолжалось при добавлении спиронолактона. Фоновый прием диуретика защищает от гиперкалиемии, а уменьшение дозировки или отмена мочегонных средств может ассоциироваться с задержкой жидкости и декомпенсацией СН, поскольку спиронолактон в рекомендованных низких дозах оказывает лишь незначительное диуретическое действие.

Молекула спиронолактона содержит стероидное ядро, поэтому при длительном приеме он может вызвать гинекомастию, эректильную дисфункцию у мужчин, нарушения менструального цикла у женщин и, возможно, изменение голоса и у мужчин, и у женщин. В исследовании RALES у 10% мужчин, принимавших спиронолактон, наблюдалась гинекомастия (в сравнении с 1% в группе плацебо;  $p < 0,001$ ), что объясняется аффинностью спиронолактона к рецепторам прогестерона и андрогенов. В то же время в исследовании EPHEUS у пациентов, рандомизированных на прием эплеренона, в последующие в среднем 16 мес не отмечено увеличения случаев гинекомастии, импотенции у мужчин и появления болей в молочных железах и нарушений менструального цикла у женщин, подтверждая относительную селективность эплеренона к альдостероновым рецепторам.

У больных циррозом печени спиронолактон может вызвать метаболический ацидоз. Иногда при его приеме могут возникать рвота, понос, гастрит, желудочное кровотечение, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (противопоказание к применению спиронолактона), нарушения со стороны центральной нервной системы (головкружения, головная боль). В редких случаях могут отмечаться кожная сыпь, агранулоцитоз.

Таким образом, при длительном лечении антагонистами альдостерона необходим мониторинг клинических и лабораторных показателей с целью раннего выявления побочных эффектов.

Противопоказания к назначению антагонистов альдостерона:

- содержание калия в плазме крови  $> 5,0$  ммоль/л;
- креатинин крови  $> 220$  мкмоль/л ( $\approx 2,5$  мг/дл);
- гипокалиемия вследствие приема диуретиков или гиперкалиемия при приеме препаратов калия;
- комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста рецепторов ангиотензина II;
- состояния, сопровождающиеся гиперкалиемией и гипонатриемией.

#### Лекарственные взаимодействия

Комбинация антагонистов альдостерона с ингибиторами АПФ и другими калийсберегающими диуретиками может привести к развитию гиперкалиемии.

Применение нестероидных противовоспалительных средств в сочетании с калийсберегающими средствами приводит к риску развития гиперкалиемии у пациентов с нарушенной функцией почек.

Спиронолактон может повышать концентрацию дигоксина в сыворотке крови и увеличивать риск развития его побочных эффектов. Сочетание спиронолактона с непрямыми антикоагулянтами (производными кумарина) снижает эффективность последних.

При совместном применении эплеренона с препаратами, ингибирующими фермент СYP3A4, может развиваться значительное фармакокинетическое взаимодействие. Такое взаимодействие может наблюдаться при совместном применении с эритромицином, верапамилом, кетоконазолом и флуконазолом, которое приводит к повышению концентрации эплеренона в крови. Слабое нарастание концентрации эплеренона наблюдается при употреблении грейпфрутового сока. Эплеренон не влияет на другие системы цитохромов, поэтому при совместном применении с лозартаном, амиодароном, метопрололом, симвастатином и другими препаратами, метаболизирующимися печенью, не требуется коррекции дозировок.

В контролируемых клинических исследованиях убедительно показаны благоприятные эффекты  $\beta$ -блокаторов у пациентов с тяжелой ХСН. В этой связи представляется важным взаимодействие  $\beta$ -адреноблокаторов у пациентов, уже принимающих антагонисты альдостерона.

В ряде исследований показано, что предварительное лечение спиронолактоном оказывает существенное влияние на степень симпатической активации, что таким образом могло бы изменить величину благоприятных эффектов  $\beta$ -адренергической блокады у пациентов с ХСН. Т. Kinugawa и соавт. предполагают, что у пациентов с ХСН спиронолактон может стимулировать симпатическую нервную систему. В противоположность этому в других исследованиях постулируется способность спиронолактона уменьшать степень симпатической активации посредством ингибирования индуцированной альдостероном барорефлекторной дисфункции, что снижает центральную симпатическую активацию и таким образом уменьшает уровни норадреналина в миокарде. В результате уменьшения токсичности, связанной с симпатической активацией при ХСН снижается степень эффективности от дополнительного назначения  $\beta$ -адреноблокаторов. Предварительное лечение антагонистом альдостерона спиронолактоном может уменьшить задержку жидкости благодаря натрийуретическому действию, которое может появляться на начальном этапе терапии  $\beta$ -блокаторами, а также потенцировать гипотензивный эффект последних.

В большинстве клинических исследований, выполненных с  $\beta$ -блокаторами при ХСН, не включались пациенты, принимающие антагонисты альдостерона. Как было отмечено выше, в исследовании RALES только 11% пациентов получали  $\beta$ -блокаторы. Однако в исследовании CO-PERNICUS, включавшем 2289 пациентов с тяжелой ХСН, рандомизированных на прием  $\beta_1$ -/ $\beta_2/\alpha_1$ -адреноблокатора карведилола или плацебо, большинство пациентов до начала исследования уже получали спиронолактон. При post hoc анализе пациенты были разделены в подгруппы в зависимости от исходного приема спиронолактона. Так, 445 пациентов уже находились на терапии этим препаратом и 1844 пациентов не получали спиронолактон. Продемонстрировано, что благоприятные эффекты карведилола не зависели от наличия в схеме терапии спиронолактона. Следует отметить, что пациенты не рандомизировались на прием спиронолактона, но получали лечение препаратом согласно назначению врача. А это означает, что у пациентов, получавших спиронолактон, была более тяжелая стадия ХСН, чем у тех, кому этот препарат не назначался. При этом, несмотря на более тяжелое состояние, у таких пациентов прогноз был не хуже, возможно, из-за благоприятных эффектов спиронолактона на выживаемость.

#### Выбор препарата

Крупных рандомизированных сравнительных исследований эффективности антагонистов рецепторов альдостерона спиронолактона и эплеренона у пациентов с СН или недавним инфарктом миокарда не проводилось. Оба препарата эффективны в исследованных дозах и указанных популяциях пациентов. В случае развития у пациентов побочных эффектов, связанных с неселективными свойствами спиронолактона, как, например, гинекомастии или сексуальной дисфункции, следует перейти на эплеренон.

Таким образом, антагонисты альдостероновых рецепторов, назначенные дополнительно к стандартной терапии, улучшают выживаемость пациентов с тяжелой ХСН и дисфункцией левого желудочка после инфаркта миокарда. При этом обязательен динамический мониторинг клинических и биохимических параметров пациентов. Строгое соблюдение этих рекомендаций, несомненно, будет способствовать повышению эффективности терапии и снижению частоты побочных эффектов антагонистов альдостерона.

Список литературы находится в редакции. 37