

И.В. ЖИРОВ, д.м.н., Ю.Ф. ОСМОЛОВСКАЯ, к.м.н., С.Н. ТЕРЕЩЕНКО, д.м.н., профессор, отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва

ПО СЛЕДАМ ПОСЛЕДНИХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

АНТАГОНИСТЫ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

КАРДИОЛОГИЯ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одним из наиболее прогностически неблагоприятных состояний в современной кардиологии. За последние 10–15 лет в дополнение к несомненным доказательствам эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов к ангиотензину (БРА), бета-адреноблокаторов (БАБ) были получены результаты применения новых фармакологических препаратов (антагонисты рецепторов минералокортикоидных рецепторов (АМКР), ингибиторы активности синусового узла и нефармакологических способов лечения – имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов, кардиальная ресинхронизирующая терапия). В последних клинических рекомендациях по диагностике и лечению сердечной недостаточности перечисленные подходы имеют разный класс рекомендаций и уровень доказательности. Одним из наиболее значимых изменений в фармакотерапии ХСН является факт добавления АМКР к ИАПФ и БАБ в качестве основного средства лечения пациентов с систолической сердечной недостаточностью (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). Ниже мы хотим сосредоточиться на основных аспектах применения АМКР у данной группы пациентов.

Ключевые слова:

*ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
хроническая сердечная недостаточность
эплеренон, Инспра*

Альдостерон (АС) – минералокортикоидный гормон, секретируемый корой надпочечников. Воздействуя на рецепторы в эпителиальных и неэпителиальных тканях, АС вызывает повышение артериального давления, увеличивает реабсорбцию натрия, задержку жидкости и снижение уровня калия. Увеличение секреции АС, в свою очередь, является ответом на активацию ренин-ангиотензиновой системы и повышение синтеза ангиотензина II (АТII) или на повышение уровня калия плазмы крови. Кроме того, обнаружен локальный синтез АС в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, в сердечной мышце. Рецепторы АС были обнаружены в почках, сердце и ЦНС. Местная секреция АС также регулируется АТII и изменениями водно-электролитного баланса.

В экспериментальных моделях было показано, что активация минералокортикоидных рецепторов стимулирует кардиальный фиброз. У пациентов с сердечной недостаточностью, а также у пациентов после инфаркта миокарда использование антагонистов минералокортикоидных рецепторов снижало скорость обмена внеклеточного матрикса, которую оценивали посредством измерения уровней биомаркеров коллагена в сыворотке. Экспериментальные и клинические исследования свиде-

тельствуют, что антагонисты минералокортикоидных рецепторов благоприятно влияют также на несколько других важных механизмов, для которых доказана роль в прогрессировании сердечной недостаточности.

С начала 1980-х гг. на фоне широкого использования ИАПФ в комплексной терапии ХСН стало известно, что их применение также приводит к снижению ангиотензинзависимого синтеза АС. Возник вопрос о целесообразности и необходимости применения антагонистов АС у больных ХСН при условии, что терапия ИАПФ позволяет контролировать активность АII и АС. Более того, в исследовании CONSENSUS было показано, что сочетанное применение эналаприла и спиронолактона в значительной степени увеличивало риск возникновения нежелательных явлений, прежде всего ухудшения функции почек и гиперкалиемии. В итоге в выводах клинического испытания CONSENSUS было записано, что перед назначением ИАПФ больному ХСН необходимо отменить антагонисты АС. Следует отметить, что подобные наблюдения относились к сочетанию ИАПФ и высоких доз спиронолактона, составлявших 100 мг/сут и более. В результате антагонисты АС стали постепенно вытесняться из комплекса терапии ХСН, и их применение не было рекомендовано в комбинации с ИАПФ.

В 1990-е гг. появился целый ряд публикаций, свидетельствующих об отсутствии у ИАПФ способности эффективно контролировать активность АС при длительном применении у больных ХСН. Оказалось, что первоначальный эффект применения ИАПФ нестабилен. С течением времени у больных ХСН наблюдается постепенное увеличение активности АС, что связано как с

активацией альтернативных стимулов его синтеза, так и с наличием дополнительных путей, обеспечивающих реактивацию образования АII. Тем не менее повышение концентрации АС у пациентов с ХСН встречается чаще, и развитие феномена «ускользания» блокады синтеза альдостерона может иметь место при отсутствии реактивации образования АII. Так, несмотря на применение ИАПФ, до 40% пациентов имеют концентрацию альдостерона в плазме выше 144 пг/мл, а развитие феномена «ускользания» блокады синтеза альдостерона может в значительной степени варьировать и происходить у 20–50% пациентов с ХСН и левожелудочковой дисфункцией.

Следует отметить, что развитие феномена «ускользания» блокады синтеза АС характерно не только для терапии ИАПФ, но и для блокаторов рецепторов к АII, а также комбинации ИАПФ и БРА.

Влияние блокаторов рецепторов АС на прогноз больных с ХСН впервые было показано в исследовании RALES (Randomized Aldacton Evaluation Study), в котором изучалось влияние неселективного блокатора рецепторов АС спиронолактона на выживаемость больных с тяжелой СН (III–IV ФК по NYHA) и тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ 25,4%). В исследование было включено 1 663 больных, рандомизированных в две группы. Одна из групп получала в дополнение к стандартной терапии (ингибиторы АПФ, диуретики и др.) плацебо, вторая – спиронолактон в минимальной дозе (25 мг). Главной целью исследования являлась оценка влияния низких доз спиронолактона (12,5–50 мг/сут) на смертность больных ХСН от всех причин. Средняя доза спиронолактона в протоколе составила 26 мг/сут. Срок наблюдения составил 2 года, в результате в группе спиронолактона было достигнуто снижение общей смертности на 30% ($p < 0,001$) и уменьшение количества повторных госпитализаций на 35%. При анализе вторичных конечных точек оказалось, что в группе лечения антагонистами АС значимо снижал риск смерти по сердечной причине на 31%, от прогрессирования СН – на 36% и риск внезапной смерти – на 29%. Кроме этого, длительная терапия антагонистами АС сопровождалась выраженным клиническим улучшением со снижением количества госпитализаций больных из-за прогрессирования симптомов ХСН.

С начала 1980-х гг. на фоне широкого использования ИАПФ в комплексной терапии ХСН стало известно, что их применение также приводит к снижению ангиотензин-зависимого синтеза АС

При этом, несмотря на применение минимальных доз спиронолактона, значительной оказалась частота побочных эффектов, основной причиной выбытия больных стало развитие гинекомастии в группе спиронолактона – 10% по сравнению с группой плацебо – 1%. В то же время роста случаев серьезной гиперкалиемии в группе спиронолактона не отмечалось.

Первым селективным блокатором АС, прошедшим III фазу клинических испытаний, оказался эплеренон (эпоксимексренон). Эплеренон (Инспра, Pfizer) примерно в 20 раз менее активен в отношении МКР, чем спиронолактон, однако в значительно меньшей степени связывается с белками плазмы. В итоге это обеспечивает сравнимый со спиронолактоном эффект в отношении МКР. Хотя сродство эплеренона к МР меньше, чем у спиронолактона, он обладает высокой степенью селективности в отношении этих

Влияние блокаторов рецепторов АС на прогноз больных с ХСН впервые было показано в исследовании RALES (Randomized Aldacton Evaluation Study), в котором изучалось влияние неселективного блокатора рецепторов АС спиронолактона на выживаемость больных с тяжелой СН (III–IV ФК по NYHA) и тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ 25,4%)

рецепторов по сравнению с рецепторами андрогенов и прогестерона. Этим объясняется его лучшая, по сравнению со спиронолактоном, переносимость и меньшая частота развития побочных эффектов (гинекомастия, мастодиния, импотенция, гирсутизм, нарушение менструального цикла). В отличие от спиронолактона период полувыведения эплеренона (Инспра) составляет 4–6 ч, он не имеет активных метаболитов (метаболизируется с участием изофермента CYP3A4 цитохрома P450) и насыщение препаратом наступает уже через 48 ч от начала терапии. Обладая также более низкой аффинностью и к МКР *in vitro*, доза эплеренона *in vivo* составляет 50–75% от дозы спиронолактона для развития адекватной альдостероновой блокады. Экскреция эплеренона происходит почками и через желудочно-кишечный тракт. Основные эффекты спиронолактона реализуются благодаря наличию активных метаболитов канреноата и канренона (период полувыведения составляет 17–22 ч), которые элиминируются из организма с мочой и желчью (метаболизируется в печени).

Доказательствами возможности применения эплеренона (Инспра) для лечения больных с ХСН (II–IV ФК по NYHA) стали результаты исследования, в котором он сравнивался со спиронолактоном. Целью этого исследования было определение фармакологически эффективной и безопасной дозы эплеренона, назначаемого больным со стабильным течением ХСН 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. от начала лечения и в группе эплеренона, и в группе спиронолактона отмечалось значительное снижение уровня натрийуретического пептида, а также увеличение уровня АС и ренина мочи в сравнении с плацебо. Достоверными различия становились при приеме эплеренона в дозе 50 мг/сут и выше. У пациентов, принимавших 100 мг эплеренона в сутки, отмечалось статистически значимое увеличение числа случаев гипер-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование EMPHASIS-HF. Частота сопутствующей патологии

Сопутствующее клиническое состояние	Количество пациентов (%)	
	Инспра (n = 1 364)	Плацебо (n = 1 373)
Стенокардия напряжения	43	44
Артериальная гипертензия	67	66
Сахарный диабет	34	29
Хроническая обструктивная болезнь легких	15	14
Коронарное шунтирование в анамнезе	19	19
Чрескожная коронарная ангиопластика в анамнезе	22	22
Имплантированный кардиовертер-дефибриллятор	13	13
Имплантированный искусственный водитель ритма	14	15
Фибрилляция предсердий	30	32

калиемии (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 (Инспра). По влиянию на толерантность к физическим нагрузкам группы не отличались. Таким образом, была подтверждена фармакологическая эффективность и безопасность эплеренона в дозе 50 мг/сут у пациентов с ХСН.

Первым селективным блокатором АС, прошедшим III фазу клинических испытаний, оказался эплеренон (эпоксимексренон)

В плацебо-контролируемое клиническое испытание EMPHASIS-HF с эплереноном (Инспра) было включено 2 737 пациентов с ХСН II ФК и выраженной систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ в исследовании составила 26,1%). Критерием включения в исследование являлся показатель с ФВ ЛЖ ≤ 30 или $\leq 35\%$ при величине комплекса QRS > 130 мс. Рандомизация в исследование была возможной или после госпитализации больного в течение ближайших 6 мес. по какой-либо сердечно-сосудистой причине, или, если таковой не было, при наличии повышенного уровня одного из натрийуретических пептидов: МНУП ≥ 250 пг/мл или N-терминального про-МНУП ≥ 500 пг/мл у мужчин и ≥ 750 пг/мл у женщин. В исследование не включались пациенты после острого ИМ, с тяжелой ХСН III–IV ФК, тяжелым нарушением функции почек (СКФ ≤ 30 мл/мин) и исходным уровнем калия крови $> 5,0$ ммоль/л (табл. 1).

Таким образом, необходимо отметить, что в данное исследование были включены пациенты со спектром коморбидной патологии, полностью соответствующим данному распределению в реальной клинической практике.

Сопутствующая терапия: 94% пациентов в группе активного лечения антагонистами МКР перед включением принимали ИАПФ/БРА и 86,6% – БАБ (табл. 2).

Подавляющее большинство пациентов получали весь спектр рекомендованной на момент начала исследования терапии для пациентов с ХСН.

Для включения пациентов в исследование использовалась компьютеризированная рандомизационная система, с помощью которой пациенты распределялись в группы получения эплеренона (Инспра) либо плацебо. Эплеренон вначале назначался в дозе 25 мг один раз в день, и доза увеличивалась через 4 нед. до 50 мг один раз в день (либо лечение начинали с дозы 25 мг каждый второй день и через 4 нед. переходили на ежедневный прием этой дозы, если оценочная СКФ составляла от 30 до 49 мл/мин/1,73 м²) при условии, что уровень калия в сыворотке не превышал 5,0 ммоль/л.

Впоследствии исследователи оценивали пациентов каждые 4 мес. и получили инструкцию снижать дозу исследуемого препарата, если уровень калия в сыворотке составлял от 5,5 до 5,9 ммоль/л, и временно отменять исследуемый препарат, если уровень калия в сыворотке составлял 6,0 ммоль/л или выше. Уровень калия повторно измерялся в пределах 72 ч после снижения дозы или отмены препарата, и исследуемый препарат повторно назначали лишь в том случае, если уровень калия был ниже 5,0 ммоль/л.

Первичной конечной точкой была комбинация смерти от сердечно-сосудистых причин или первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Заранее определенными подтверждаемыми вторичными исходами были госпитализация по поводу сердечной недостаточности или смерть от любой причины, смерть от любой причины, смерть от сердечно-сосудистых причин, госпитализация вследствие любой причины и госпитализация по поводу сердечной недостаточности. Подтверждение клинических исходов проводилось независимым комитетом в соответствии с заранее определенными критериями.

Для комитета по мониторингу данных и безопасности были запланированы два промежуточных анализа первичного клинического исхода после возникновения примерно 271 и 542 событий. Заранее статистически была определена рекомендация для прекращения исследования в случае выявления явного преимущества активного лечения (двусторонний $p < 0,001$ в пользу эплеренона). После второго промежуточного анализа

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование EMPHASIS-HF. Частота сопутствующей терапии

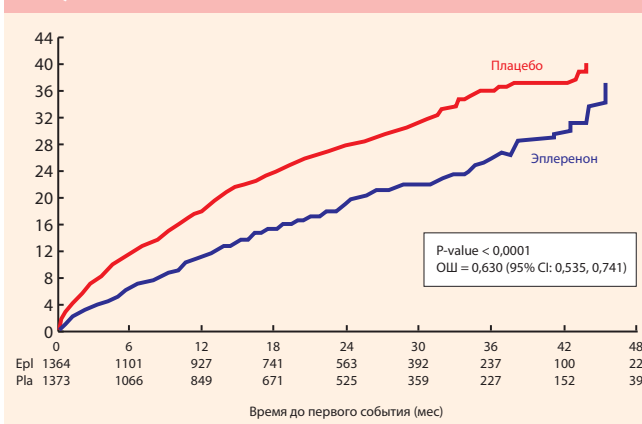
Сопутствующая терапия	Количество пациентов (%)	
	Инспра (n = 1 364)	Плацебо (n = 1 373)
Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или антагонист рецепторов ангиотензина II	95	94
Бета-адреноблокаторы	88	89
Диуретики	87	88
Антитромбоцитарные средства	90	90

Таблица 3. Скорректированные значения первичной конечной точки и ее производных (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу ХСН) в исследовании EMPHASIS-HF

Событие	Количество пациентов (%)		ОШ	P	CAP (%)	COP (%)
	Инспра (n = 1 364)	Плацебо (n = 1 373)				
Сердечно-сосудистая смерть/госпитализация по поводу ХСН	249 (18,3)	356 (25,9)	0,63	<0,0001	7,6	30
Сердечно-сосудистая смерть	147 (10,8)	185 (13,5)	0,76	0,012	2,7	20
Госпитализация по поводу ХСН	164 (12,0)	253 (18,4)	0,58	<0,0001	6,4	35

Примечание. ОШ – отношение шансов; CAP – снижение абсолютного риска; COP – снижение относительного риска.

Рисунок 1. Время до наступления первого события (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу ХСН) в исследовании EMPHASIS-HF



комитет по мониторингу данных и безопасности сообщил сопредседателям исполнительного комитета исследования о том, что заранее определенная граница для выявления явного преимущества была перейдена, и исполнительный комитет принял решение остановить исследование. Итак, что же послужило причиной столь значимого решения?

Самым главным результатом исследования явился факт того, что, хотя пациенты исходно имели легкий ФК СН и принимали адекватную рекомендованную терапию, присоединение к лечению селективного антагониста МКР эплеренона в средней дозе $39,1 \pm 3,8$ мг/сут (25–50 мг) в значительной степени улучшало клиническое течение заболевания и прогноз больных ХСН. Так, применение эплеренона (Инспра) сопровождалось снижением риска смерти по сердечно-сосудистой причине и/или госпитализации из-за ХСН на 37% ($p < 0,001$), т. е. первичной конечной точки исследования (рис. 1).

Причем вклад в достижение комбинированной конечной точки был равноценным как по влиянию эплеренона на снижение только риска смерти по сердечно-сосудистой причине (24%, $p = 0,01$), так и по числу госпитализаций из-за прогрессирования ХСН (42%, $p < 0,001$) (табл. 3), что являлось предварительно определенными вторичными конечными точками исследования.

Более того, терапия эплереноном (Инспра) приводила к снижению как риска смерти, так и числа госпитализаций больных ХСН по любой причине соответственно на 24% ($p = 0,008$) и 23% ($p < 0,001$), а также снижению риска

смерти из-за прогрессирования СН на 32% ($p = 0,05$). Следует отметить, что на терапии эплереноном (Инспра) частота возникновения мерцательной аритмии была гораздо ниже, чем в группе сравнения: 25 из 911 (2,7%) против 40 из 883 (4,5%), ИР: 0,58, 95% ДИ: 0,35–0,96; $p = 0,034$.

Проведение последующего анализа показало, что эффект применения эплеренона прослеживался во всех группах больных и не зависел от возраста, пола, расовой принадлежности, этиологии СН, сопутствующей терапии, уровня АД, функции почек и ФВ ЛЖ (больше или меньше 35%) (табл. 4).

Доказательствами 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 было определение фармакологически эффективной и безопасной дозы эплеренона, назначаемого больным со стабильным течением ХСН в дополнение к стандартной терапии, включающей ингибиторы АПФ, диуретики и дигоксин

Терапия антагонистами МКР чаще приводила к развитию гиперкалиемии по сравнению с плацебо – повышение уровня калия $>5,5$ ммоль/л в исследовании было зарегистрировано у 158 (11,8%) пациентов в группе эплеренона и у 96 больных (7,2%) в группе плацебо ($p < 0,001$). Это требовало коррекции дозы препарата, но не служило причиной прекращения лечения эплереноном: количество выбытий пациентов из исследования из-за гиперкалиемии было абсолютно сопоставимым в обеих группах – соответственно 1,1 против 0,9% за весь период наблюдения. Терапия эплереноном (Инспра) не провоцировала развитие гинекомастии и не сопровождала

Таблица 4. Риск развития первичных конечных точек у больных повышенного риска с ХСН II класса по NYHA, получавших эплеренон при сравнении с плацебо

Группы риска	ОШ	95% ДИ	P
Возраст > 75 лет	0,66	0,49–0,88	0,0044
ФВ < 35%	0,65	0,53–0,78	0,0001
Сахарный диабет 2-го типа	0,54	0,42–0,70	0,0001
СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²	0,62	0,49–0,79	0,0001
Низкое АД (<123 мм рт. ст.)	0,62	0,51–0,79	0,0001

лась ухудшением функции почек – в группе плацебо это происходило даже несколько чаще (2,3%), чем у больных, находившихся на активной терапии (1,9%). Важно, что эпизоды гипокалиемии (<3,5 ммоль/л) достоверно чаще возникали у больных в группе плацебо (11 против 7,5%, $p = 0,002$). Таким образом, было показано, что профиль безопасности эплеренона (Инспра) в исследовании был очень высоким.

Самым главным результатом исследования явился факт того, что, хотя пациенты исходно имели легкий ФК СН и принимали адекватную рекомендованную терапию, присоединение к лечению селективного антагониста МКР эплеренона в средней дозе $39,1 \pm 3,8$ мг/сут (25–50 мг) в значительной степени улучшало клиническое течение заболевания и прогноз больных ХСН

Следовательно, добавление эплеренона (Инспра) к рекомендованной схеме лечения систолической сердечной недостаточности у пациентов с II функциональным классом по NYHA приводило к статистически достоверным и клинически значимым благоприятным эффектам. Частота возникновения первичной конечной точки – смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу сердечной недостаточности – составила 18,3% в группе эплеренона по сравнению с 25,9% в группе плацебо. Этот эффект эплеренона был последовательным во всех заранее определенных подгруппах. При лечении эплереноном (Инспра) было выявлено также снижение как частоты смерти от любой причины, так и частоты госпитализации вследствие любой причины.

Активация минералокортикоидных рецепторов как альдостероном, так и кортизолом играет важную роль в патофизиологии сердечной недостаточности. В сердце при сердечной недостаточности выявлена избыточная экспрессия минералокортикоидных рецепторов. Несмотря на терапию ингибиторами АПФ, БРА и бета-блокаторами, пациенты даже с легкой степенью сердечной недостаточности могут иметь длительно повышенные уровни альдостерона и кортизола в плазме. Поскольку эти методы лечения не позволяют блокировать минералокортикоидные рецепторы, добавление специфических блокаторов является крайне важной частью лечебной стратегии таких больных.

Необходимо отметить, что риск гипокалиемии был существенно снижен среди пациентов, получавших эплеренон (Инспра). Эта находка является важной, поскольку уровень калия в сыворотке ниже 4,0 ммоль/л ассоциировался с повышенным риском смерти от любой причины среди пациентов с систолической сердечной недостаточностью. Кроме того, у пациентов не повышался риск развития гинекомастии и мастодинии, значимо повышенных при приеме неконкурентных ингибиторов минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон). Это значимо

повышает переносимость препарата, приверженность пациента к исследованию и в конечном счете к улучшению эффективности проводимой терапии.

Данное исследование имеет некоторые ограничения. Полученные результаты не могут быть применены ко всем пациентам с II ФК по NYHA, поскольку для включения в данный проект пациенты должны были иметь дополнительные факторы, повышающие сердечно-сосудистый риск, включая возраст свыше 55 лет, в большинстве случаев фракцию выброса не более 30% и недавнюю госпитализацию по поводу сердечно-сосудистой причины. Преждевременное прекращение исследования могло привести к недооценке величины лечебного эффекта. Однако результаты EMPHASIS-HF согласуются с результатами, полученными в исследовании RALES, подтверждая значительное улучшение прогноза пациентов с ХСН, получавших АМКР эплеренон (Инспра).

Итак, по сравнению с плацебо добавление эплеренона к рекомендованной схеме лечения систолической сердечной недостаточности у пациентов с II ФК по NYHA ассоциировалось со снижением частоты смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Подобные величины снижения были также выявлены относительно частоты смерти от любой причины, смерти от сердечно-сосудистых причин, госпитализации вследствие любой причины и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

МЕСТО ЭПЛЕРЕНОНА В СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПО ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Федеральные рекомендации по лечению больных ХСН (Министерство здравоохранения РФ, 2013)

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов следует рассматривать как обязательный компонент терапии у пациентов с симптоматической ХСН II–IV ФК NYHA и систолической дисфункцией левого желудочка.

Европейские рекомендации по диагностике и лечению пациентов с сердечной недостаточностью (ESC, 2012)

1. Антагонисты альдостерона рекомендуются всем пациентам с симптомами ХСН II–IV ФК и ФВЛЖ $\leq 35\%$ вне зависимости от факта приема ИАПФ (БРА) и бета-блокаторов для снижения риска преждевременной смерти и госпитализации по поводу ХСН (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).

2. Несмотря на то что в исследование EMPHASIS-HF включались пациенты с дополнительными факторами сердечно-сосудистого риска, его результаты можно перенести на всех больных с систолической ХСН, т. к. полученные данные были подтверждены в других крупных клинических исследованиях, в т. ч. после перенесенного инфаркта миокарда.

3. Применение спиронолактона может вызвать гинекомастию и мастодирию у мужчин (10% по сравнению с 1% в группе плацебо в исследовании RALES), тогда как для эплеренона (Инспра) этот побочный эффект не характерен.

Европейские рекомендации по диагностике и лечению пациентов с сердечной недостаточностью (ACC/ANA, 2013)

1. Неправильное применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов может приводить к ухудшению состояния пациента (класс рекомендаций III, уровень доказательности В).

2. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов рекомендуются всем пациентам с симптомами ХСН II–IV ФК и ФВЛЖ $\leq 35\%$ на фоне приема ИАПФ (БРА) и бета-блокаторов для снижения риска преждевременной смерти и госпитализации по поводу ХСН (класс рекомендаций I, уровень доказательности А).

3. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов могут уменьшать риск госпитализаций у пациентов с ХСН и сохраненной систолической функцией левого

желудочка (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности В).

4. Применение селективного антагониста минералокортикоидных рецепторов эплеренона сопровождается меньшим числом побочных эффектов по сравнению со спиронолактоном.

Таким образом, селективный антагонист минералокортикоидных рецепторов эплеренон (Инспра) имеет несомненные преимущества перед спиронолактоном. Мощная доказательная база, лучший профиль безопасности, переносимости, предсказуемый дозозависимый эффект, не связанный с функцией печени, позволяют рекомендовать этот препарат как средство выбора для блокады альдостерона у пациентов с ХСН.



ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации. *Неотложная кардиология*, 2014, 1: 42–62.
2. Мареев В.Ю., Скворцов А.А. Блокада эффектов альдостерона у больных сердечной недостаточностью: современный взгляд на проблему – эплеренон (часть II). *Сердечная Недостаточность*, 2011, 12 (4 (66)): 222–227.
3. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная Недостаточность*, 2013, 14 (7 (81)).
4. Терещенко С.Н., Жиров И.В. Хроническая сердечная недостаточность. В кн.: Руководство по кардиологии. Под ред. Е.И. Чазова. М.: Практика, 2014. Т. 4. С. 192–291.
5. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Осмоловская Ю.Ф. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в лечении больных с сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда с хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив*, 2013, 85 (12): 137–144.
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности. *Евразийский кардиологический журнал*, 2014, 2: 4–38.
7. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2013, 128: e240–e327.
8. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. *Circulation*, 2013, 127: e362–e425.
9. Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G et al. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science*, 1987, 237 (4812): 268–275.
10. Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G et al. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science*, 1987, 237 (4812): 268–275.
11. Cook CS, Berry LM, Kim DH et al. Involvement of CYP3A in the metabolism of eplerenone in humans and dogs: differential metabolism by CYP3A4 and CYP3A5. *Drug Metab Dispos.*, 2002, 30 (12): 1344–1351.
12. Degaspario M, Joss U, Ramjoue, et al. Three new epoxy-spiroнолактон дериваты: характеристика in vivo and in vitro. *J Pharmacol Exp Ther*, 1987, 240: 650–6.
13. Delyani J, Myles K, Funder J, et al. Eplerenone (SC 66110), a highly selective aldosterone antagonist. *Am J Hypertens*, 1998, 11: 94A.
14. Desai AS, Lewis EF, Li R, et al. Rationale and design of the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial: a randomized, controlled study of spironolactone in patients with symptomatic heart failure and preserved ejection fraction. *Am Heart J.*, 2011, 162(6): 966–972. e910.
15. Deswal A, Richardson P, Bozkurt B, Mann DL. Results of the Randomized Aldosterone Antagonism in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction trial (RAAM-PEF). *J Card Fail.*, 2011, 17(8): 634–642.
16. Edelman FWR, Schmidt AG, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: The Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA*, 2013, 309(8): 781–791.
17. Edwards NC, Ferro CJ, Kirkwood H, et al. Effect of spironolactone on left ventricular systolic and diastolic function in patients with early stage chronic kidney disease. *Am J Cardiol.*, 2010, 106(10): 1505–1511.
18. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal*, 2012, 33: 1787–1847.
19. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 2011, 32: 2999–3054.
20. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 2012, 33: 2569–2619.
21. Montalescot G, Pitt B, Lopez de Sa E et al. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: The Randomized Double-Blind Reminder Study. *European Heart Journal*, 2014; DOI: 10.1093/eurheartj/ehu164.
22. J. Guichard, Donald Clark II, D. A Calhoun et al. Aldosterone receptor antagonists: current perspectives and therapies. *Vascular Health and Risk Management*, 2013, 9: 321–331.
23. Lee AF, MacFadyen RJ, Struthers AD. Neurohormonal reactivation in heart failure patients on chronic ACE inhibitor therapy: a longitudinal study. *Eur J Heart Fail.*, 1999, 1(4): 401–406.
24. Mak GJ, Ledwidge MT, Watson CJ, et al. Natural history of markers of collagen turnover in patients with early diastolic dysfunction and impact of eplerenone. *J Am Coll Cardiol.*, 2009, 54(18): 1674–1682.
25. McMachon E. Recent studies with eplerenone, a novel selective aldosterone receptor antagonist. *Current Opinion in Pharmacology*, 2001, 1: 190–6.
26. Mottram PM, Haluska B, Leano R, Cowley D, Stowasser M, Marwick TH. Effect of aldosterone antagonism on myocardial dysfunction in hypertensive patients with diastolic heart failure. *Circulation*, 2004, 110(5): 558–565.
27. Muller J. Regulation of aldosterone biosynthesis: physiological and clinical aspects. Monographs on Endocrinology. 2nd ed. N.Y.: Springer-Verlag, 1988.
28. Muller J. Spironolactone in the management of congestive heart failure: a review. *Clin Ther.*, 1986, 9(1): 63–76.
29. 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.
30. Pitt B, Roniker B. Eplerenone, a novel selective aldosterone receptor antagonist (SARA): dose – finding study in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.*, 1999, 33: 188A–9A.
31. Pitt B, Zannad F, Remme W, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*, 1999, 341: 709–17.
32. Sadee W, Daggioglu M, Schroder R. Pharmacokinetics of spironolactone, canrenone and canrenoate-K in humans. *J Pharmacol Exp Ther.*, 1973, 185(3): 686–695.
33. Sato A, Saruta T. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Int Med Res.*, 2001, 29 (1): 13–21.
34. Smith AG. Spironolactone in the long-term management of patients with congestive heart failure. *Curr Med Res Opin.*, 1980, 7(2): 131–136.
35. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol.*, 2012, May 1, 59(18): 1598–603.
36. Urata H, Healy BH, Stewart R et al. Angiotensin II forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ Res.*, 1990, 66(4): 883–390.
37. Weber KT, Villarreal D. Aldosterone, and antialdosterone therapy in congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 1993, 71 (Suppl. A): 3A–11A.
38. Yasky J, Ledesma GA, Tuter A, Colli LA. A fixed-dose combination of furosemide and spironolactone in digitalized congestive heart failure patients. *Pharmatherapeutica*, 1986, 4(8): 480–485.
39. Zannad F, McMurray JJV, Drexler H et al. Rationale and design of the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Eur J Heart Fail.*, 2010, 12 (6): 617–622.
40. Zannad F., McMurray JJV, Krum H. et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med*, 2011, 364: 11–21.