DOI: 10.26442/2075-1753_19.10.60-65

Эволюция антагонистов минералокортикоидных рецепторов: эплеренон и спиронолактон

М.В.Леонова✉, Э.Э.Алимова, Ю.Н.Еремина

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1
✉anti23@mail.ru

В статье представлены обзор научных данных и результаты клинических исследований антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Спиронолактон – неселективный антагонист минералокортикоидных рецепторов, имеет аффинность к андрогенными и прогестероновым рецепторам, тогда как эплеренон – высокоселективный антагонист. Различиями в фармакокинетике препаратов являются метаболизм и связь с белками плазмы: эплеренон не подвержен пресистемному метаболизму и имеет относительно невысокую (около 50%) степень связи с белками плазмы. Имеется большая доказательная база клинических исследований эплеренона в лечении артериальной гипертензии как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами; показана его высокая антигипертензивная эффективность в сравнении с другими препаратами. Эплеренон показал органопротективные эффекты по регрессу гипертрофии левого желудочка и микроальбуминурии (4E-LVH-Study). Эффективность эплеренона показана в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью (EPHESUS, EMPHASIS-HF). Эплеренон имеет хорошую переносимость и меньшую частоту побочных эффектов в половой сфере.

Ключевые слова: антагонисты минералокортикоидных рецепторов, эплеренон, артериальная гипертензия, органы-мишени, сердечная недостаточность.

Для цитирования: Леонова М.В., Алимова Э.Э., Еремина Ю.Н. Эволюция антагонистов минералокортикоидных рецепторов: эплеренон и спиронолактон. Consilium Medicum. 2017; 19 (10): 60–65. DOI: 10.26442/2075-1753_19.10.60-65

Review

The evolution of mineralocorticoid receptor antagonists: spironolactone and eplerenone

M.V.Leonova✉, E.E.Alimova, Yu.N.Eremina

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1
✉anti23@mail.ru

Abstract

This article presents the overview of the scientific data and the results of clinical studies of mineralocorticoid receptor antagonists. Spironolactone is a selective mineralocorticoid receptor antagonist and has affinity for androgen and progesterone receptors, whereas eplerenone – is a highly selective antagonist. Differences in the pharmacokinetics of drugs are metabolism and the relationship between the drug and plasma proteins: eplerenone is not unexposed to presystemic metabolism and has relatively low (approximately 50%) level of plasma proteins. We have many evidence-based clinical studies concerning eplerenone in the treatment of arterial hypertension in both monotherapy and in combination with other drugs; high effectiveness of antihypertensive effect in comparison with other drugs. Eplerenone shows organ-protective effect on the regression of left ventricular hypertrophy and microalbuminuria (4E-LVH-Study). The efficiency of eplerenone is described in the treatment of patients with chronic heart failure (EPHESUS, EMPHASIS-HF). Eplerenone has good tolerance and lower frequency of side effects in the sexual sphere.

Key words: mineralocorticoid receptor antagonists, eplerenone, arterial hypertension, target organs, heart failure.

For citation: Leonova M.V., Alimova E.E., Eremina Yu.N. The evolution of mineralocorticoid receptor antagonists: spironolactone and eplerenone. Consilium Medicum. 2017; 19 (10): 60–65. DOI: 10.26442/2075-1753_19.10.60-65

История вопроса

В 1959 г. на основе прогестероновой структуры, обладающей антиминералокортикоидной активностью, и дигитоксиновой структуры, обладающей кардиотоническим действием, был синтезирован первый антагонист альдостерона спиронолактон [1]. Позднее, в 1960-е годы, были открыты минералокортикоидные рецепторы (МКР), через которые и реализуется действие спиронолактона. Однако препарат оказывал воздействие на другие схожие стероидные рецепторы (прогестероновые, андрогенные рецепторы), вызывая ряд нежелательных эффектов в половой сфере – гинекомастию, импотенцию, либидо, маточные кровотечения.

Поиск более селективного препарата, действующего на МКР и не обладающего сродством к другим стероидным рецепторам, привел к созданию в 2002 г. нового антагониста альдостерона – эплеренона.

К этому времени были изучены внепочечные (негеномные) эффекты влияния альдостерона на сердечно-сосудистую систему. В частности, были открыты эпителиальные (почечные) и внеэпителиальные МКР, опосредующие нейрогуморальные эффекты альдостерона на сердечно-сосудистую систему, такие как воспаление и повреждение эндотелия сосудов, реактивные и репаративные фибротические процессы [2]. Через эпителиальные рецепторы реализуются эффекты влияния альдостерона на ионный транспорт Na^+/K^+ и взаимодействие с ренин-ангиотензиновой системой. Эти эффекты альдостерона имеют геномный механизм через взаимодействие с цитозольным внутриклеточным МКР и транслокацию в ядро, где он действует как регулятор транскрипции для синтеза белков. Данные эффекты реализуются в сроки от нескольких часов до нескольких дней. Внеэпителиальные рецепторы участвуют в регуляции сосудистого тонуса и артериального давления (АД), воздействии на органы-мишени (сердце, сосуды, почки) и опосредуют негеномные механизмы действия альдостерона. Негеномный механизм действия альдостерона реализует быстрые эффекты в течение нескольких

Таблица 1. Сравнение аффинности к стероидным рецепторам спиронолактона и эплеренона

Значения IC_{50}	Эплеренон, мкмоль	Спиронолактон, мкмоль
Минералокортикоидные рецепторы	0,081	0,002
Андрогенные рецепторы	4,827	0,013
Глюкокортикоидные рецепторы	>100	2,899
Прогестероновые рецепторы	>100	2,619

Примечание. IC_{50} – концентрации, ингибирующие 50% активность рецепторов [1].

минут в тканях и органах-мишенях: это системная и коронарная вазоконстрикция, отрицательное инотропное действие, потенцирование вазоконстрикторного эффекта ангиотензина II в коронарных артериях. Кроме того, негеномные механизмы могут объяснять способность альдостерона стимулировать фиброз и ремоделирование органов-мишеней.

Фармакология спиронолактона и эплеренона

Спиронолактон и эплеренон являются конкурентными антагонистами МКР (АМКР); спиронолактон – первый неселективный АМКР, тогда как эплеренон – селективный антагонист. Оба препарата ингибируют альдостерониндуцированную активацию МКР, причем спиронолактон имеет в 40 раз более выраженное действие. Аффинность эплеренона к МКР in vitro составляет 2–3% от таковой спиронолактона; однако in vivo эффекты эплеренона составляют около 60% спиронолактона. Эплеренон характеризуется более выраженной селективностью действия на МКР и в 370 раз меньшей способностью взаимодействовать с андрогенными рецепторами (табл. 1).

Эплеренон опосредованно через МКР нейтрализует почечные эффекты альдостерона, регулирующие водно-солевой баланс, что имеет последующие гемодинамические эффекты.

Фармакокинетика спиронолактона и эплеренона

Спиронолактон имеет низкую гидрофильность; его абсолютная биодоступность неизвестна, но препарат хорошо всасывается после приема внутрь (более 80–90%). Спиронолактон имеет высокую степень пресистемного метаболизма с образованием метаболитов, подверженных энтерогепатической циркуляции. Кроме того, спиронолактон является индуктором микросомального метаболизма других лекарственных средств. Канренон – главный активный метаболит спиронолактона. Спиронолактон и канренон высоко связываются с белками плазмы – 88 и 99% соответственно. Период полувыведения (T1/2) спиронолактона и канренона составляет 1,4 и 16,5 ч. Начало действия спиронолактона обычно очень медленное; натрийуретический эффект наблюдается через 48–72 ч после приема первой дозы [3].

Эплеренон быстро всасывается после приема внутрь. Его абсолютная биодоступность составляет 69% после приема 100 мг препарата внутрь в виде таблеток. Связь с белками плазмы умеренная (около 50%). Эплеренон метаболизируется под действием изофермента CYP3A4, в связи с этим возможны лекарственные взаимодействия с ингибиторами CYP3A4. T1/2 эплеренона составляет около 3–5 ч [3]. Фармакокинетика эплеренона не имеет гендерных отличий, но имеется влияние возраста. У пожилых лиц (старше 65 лет) максимальная концентрация и AUC на 22 и 45% выше, чем у лиц молодого возраста (18–45 лет). По данным популяционного анализа фармакокинетики больных в исследовании EPHESUS, клиренс эплеренона у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) был сопоставим с результатами у пациентов пожилого возраста [4]. Изучение фармакокинетики эплеренона у пациентов с разной степенью нарушения функции почек выявило увеличение AUC на 32% при тяжелой хронической почечной недостаточности. При печеночной недостаточности максимальная концентрация увеличивается на 42% и T1/2 удлиняется до 8,1 ч [5].

Эффективность АМКР при артериальной гипертензии

Применение АМКР не ограничивается лечением первичного гиперальдостеронизма и ХСН. Применение АМКР для лечения артериальной гипертензии (АГ) обосновано необходимостью регуляции солевого баланса и предупреждения задержки натрия и жидкости, что может быть обусловлено эффектами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и альдостерона (рис. 1).

Известно, что эффективность антигипертензивной терапии не достигается у 15–20% пациентов, что имеет место при резистентной АГ (неэффективность комбинации 3 антигипертензивных препаратов), частой причиной которой является гиперальдостеронизм. Так, в первом крупном перекрестном плацебо-контролируемом исследовании PATHWAY-2 у 355 больных резистентной АГ,

Рис. 1. Роль альдостерона в развитии АГ.

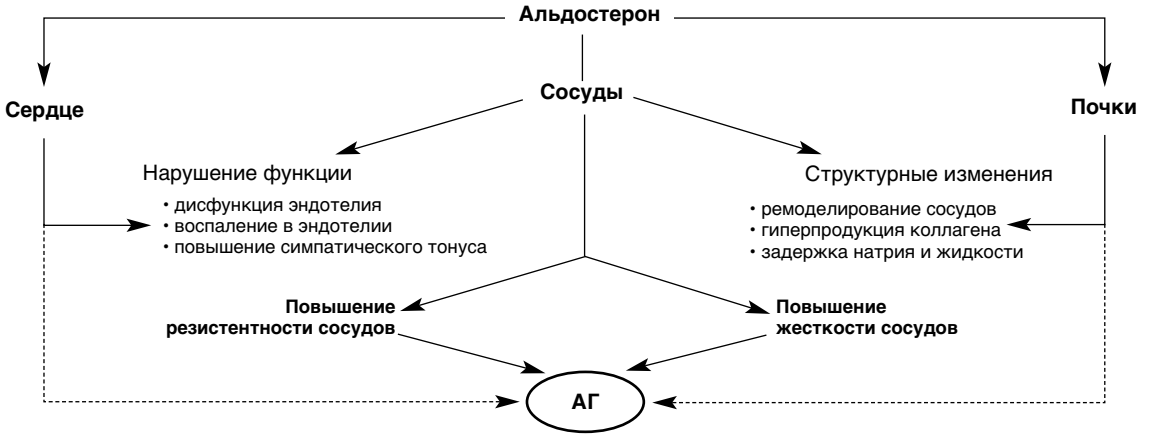

Таблица 2. Динамика уровней АД на фоне монотерапии эплереноном и эналаприлом у пациентов с АГ

Группы пациентов	Снижение САД, мм рт. ст.	Снижение ДАД, мм рт. ст.
Через 6 мес		
Эплеренон	-14,5	-11,2
Эналаприл	-12,7	-11,3
Через 12 мес		
Эплеренон	-16,5	-13,3
Эналаприл	-14,8	-14,1

имеющих АД 157/90 мм рт. ст., оценивалась эффективность спиронолактона (25–50 мг), или бисопролола (5–10 мг), или доксазозина (4–8 мг) в качестве 4-го препарата для лечения [6]. Спиронолактон показал преимущество в дополнительном снижении систолического АД (САД) при домашнем измерении (первичная конечная точка) перед плацебо: 8,7 мм рт. ст. (p<0,0001) против 4,26 мм рт. ст. для бисопролола/доксазозина (p<0,0001); 58% пациентов в группе спиронолактона достигли целевого домашнего САД (<135 мм рт. ст.).

В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2013 г. АМКР показаны для лечения резистентной АГ (уровень доказательности В) [7].

Эффективность эплеренона для лечения АГ доказана в нескольких клинических исследованиях, и препарат был впервые разрешен для клинического применения именно для лечения АГ.

В первом дозозависимом исследовании у 417 больных АГ 1–2-й степени изучались дозы эплеренона 50–400 мг при однократном или двукратном приеме в сравнении со спиронолактоном 50 мг 2 раза в сутки или плацебо; исследовались 8-недельные курсы терапии [8]. Эплеренон показал дозозависимое снижение АД: 4,4–15 мм рт. ст. для уровня САД и 4,4–8,9 мм рт. ст. для уровня диастолического АД (ДАД); в дозе 100 мг эплеренон показал 75% эффекта спиронолактона в дозе 100 мг (рис. 2). При этом переносимость и частота побочных эффектов в группе эплеренона не отличались от плацебо.

В другом дозозависимом исследовании у 400 пациентов с АГ 1–2-й степени изучался гипотензивный эффект эплеренона в диапазоне доз 25–200 мг/сут с помощью офисного измерения и суточного мониторирования АД [9]. Через 12 нед лечения по данным офисного АД достоверное дозозависимое снижение САД отмечалось при дозах 25–200 мг/сут, снижение ДАД – при дозах 25–100 мг/сут; по данным СМАД снижение среднесуточного САД и ДАД отмечалось в диапазоне доз 25–200 мг/сут. Одновременно отмечалось дозозависимое повышение уровней альдостерона и активности ренина в плазме крови; не было выявлено корреляции между снижением АД и уровнем гормонов.

Проведено сравнительное исследование у 499 пациентов с АГ 1–2-й степени антигипертензивной эффективности монотерапии эплереноном и эналаприлом в течение 12 мес лечения [10]. В течение 6 мес проводилось титрование доз препаратов до достижения целевого уровня АД: 50–200 мг/сут эплеренона и 10–40 мг/сут эналаприла. Результаты оценки антигипертензивного эффекта через 6 и 12 мес монотерапии показали сопоставимую динамику снижения АД (табл. 2); частота достижения целевого АД составила 55% в группе эплеренона и 53% в группе эналаприла. Частота отмены препаратов из-за неадекватного контроля АД была также сопоставимой в группах сравнения: 23,3% в группе эплеренона и 22,8% в группе эналаприла. Оба препарата приводили к повышению активности ренина плазмы, и достоверных различий в группах пациентов не было (рис. 3); вместе с тем в группе эплеренона отмечено достоверное повышение уровня альдостерона (рис. 4). Частота побочных эффектов значимо не различалась между группами: наиболее частым побочным эффектом была головная боль (18,2% в группе эплеренона и 13,4% в группе эналаприла), однако кашель отмечен чаще в

Рис. 2. Дозозависимость гипотензивного эффекта эплеренона у пациентов с АГ.

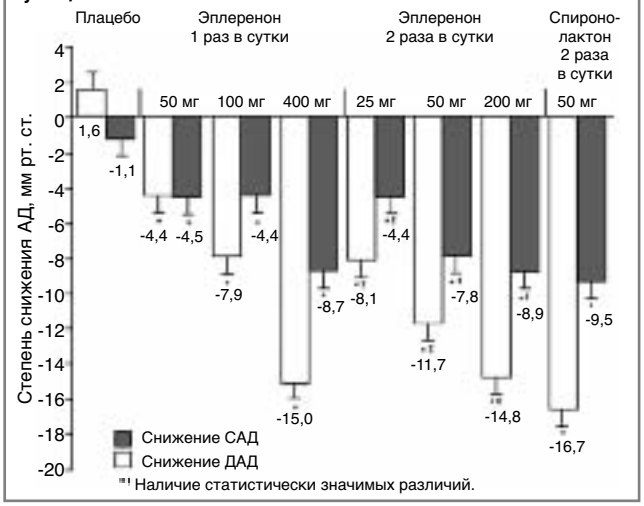

Рис. 3. Нейрогуморальное влияние эплеренона на активность ренина плазмы у пациентов с АГ.

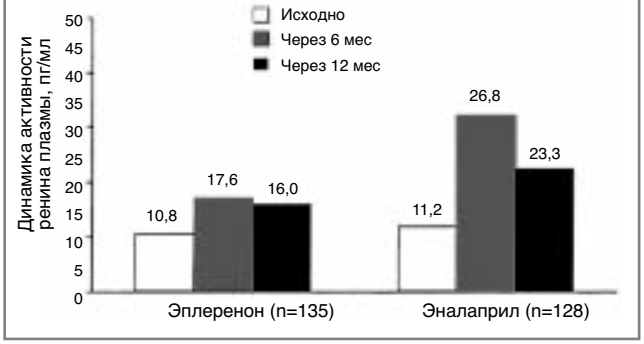

Рис. 4. Нейрогуморальное влияние эплеренона на уровень альдостерона у пациентов с АГ.

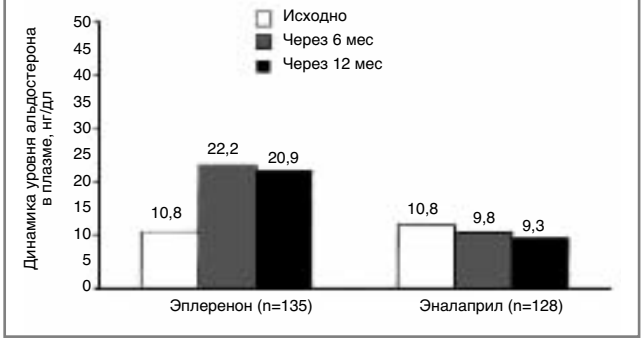

Рис. 5. Влияние эплеренона на ГЛЖ у пациентов с АГ.

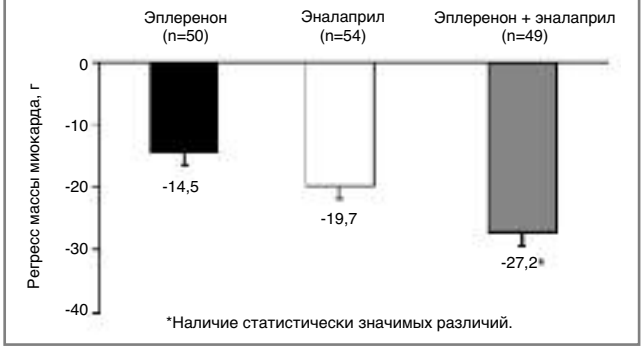

Таблица 3. Динамика уровней АД, массы миокарда и альбуминурии на фоне лечения эплереноном и эналаприлом у пациентов с АГ

Группы пациентов	Снижение САД, мм рт. ст.	Снижение ДАД, мм рт. ст.	Регресс массы миокарда, г	Регресс МАУ, %
Эплеренон	-23,8	-11,9	14,5	24,9
Эналаприл	-24,7	-13,4	19,7	37,4
Эплеренон + эналаприл	-28,7	-14,4	27,2	52,6

группе эналаприла (6,5% против 2,4% в группе эплеренона). Анализ половых гормонов (тестостерон, эстрадиол, лютеинизирующий гормон) на фоне монотерапии эплереноном и эналаприлом за 12 мес не показал клинически значимых изменений.

В сравнительном исследовании с амлодипином у 270 больных АГ 1–2-й степени эплеренон в режиме монотерапии (титрование доз от 50 до 200 мг/сут) через 24 нед показал сопоставимое снижение САД (20,5 и 20,1 мм рт. ст. в группах эплеренона и амлодипина соответственно) и снижение пульсового АД (15,9 и 13,4 мм рт. ст. соответственно), хотя снижение ДАД было более выражено в группе амлодипина (6,9 мм рт. ст. против 4,5 мм рт. ст. в группе эплеренона) [11]. В подгруппе больных с микроальбуминурией (МАУ) эплеренон показал достоверно более выраженное снижение индекса альбумин/креатинин (58% против 10% в группе амлодипина; p=0,04).

В сравнительном исследовании у 551 больного АГ 1–2-й степени антигипертензивный эффект эплеренона был сопоставимым с лозартаном через 12 нед монотерапии; эффективность эплеренона была большей у пациентов с низким уровнем ренина плазмы [12]. В подгруппе больных с МАУ эплеренон показал сопоставимое с лозартаном снижение индекса альбумин/креатинин (21,6 и 18,2% соответственно).

Результаты эффективности эплеренона в лечении АГ были систематизированы в метаанализе F.Pelliccia и соавт. (11 рандомизированных клинических исследований – РКИ, n=3566) [13]. Так, в 5 РКИ в сравнении с плацебо эплеренон снижал САД на 8,07 и ДАД на 4,08 мм рт. ст. (p<0,00001); в сравнении с активным контролем эплеренон показал преимущество в снижении САД на 1,5 и ДАД на 0,54 мм рт. ст. (p<0,0001). Таким образом, было показано, что эплеренон оказывает достоверный антигипертензивный эффект, сопоставимый с другими антигипертензивными препаратами.

Влияние АМКР на органы-мишени

Значимость альдостерона, вовлеченного в функционирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, показана в развитии поражения органов-мишеней через внеэпителиальные МКР, локализованные в сердце, сосудах, почках. Альдостерон выступает медиатором прогрессирования поражения почек на фоне АГ или диабетической нефропатии опосредованно через внеэпителиальные МКР, локализованные в почках [14]. Применение АМКР на ранних стадиях нефропатии позволяет тормозить прогрессирование МАУ даже в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), причем их нефропротективный эффект не зависит от выраженности антигипертензивного действия.

Для изучения эффективности влияния эплеренона на органы-мишени у пациентов с АГ было проведено специально спланированное исследование 4E-LVH-Study. В него были включены 202 пациента с АГ и доказанной гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), проводилась оценка влияния на ГЛЖ [15]. Пациенты были рандомизированы в 3 группы: монотерапия эплереноном в дозе 200 мг/сут, эналаприлом в дозе 40 мг/сут и комбинацией эплеренона и эналаприла; при необходимости к терапии добавлялись гидрохлоротиазид или амлодипин.

Таблица 4. Частота побочных эффектов при длительном лечении эплереноном пациентов с АГ

Побочные эффекты	Частота, %
Гиперкалиемия	1,2
Импотенция	3
Гинекомастия	0,7
Боль в грудных железах у женщин	0,7
Нарушения менструального цикла	2,5

Лечение продолжалось 9 мес, и основным исходом была динамика массы миокарда по данным магнитно-резонансной томографии. Через 9 мес лечения были получены сопоставимые результаты антигипертензивной эффективности в группах; достоверный регресс массы миокарда на фоне монотерапии и более выраженный в группе комбинации эплеренон/эналаприл; а также достоверный регресс экскреции альбумина с мочой в группах монотерапии и более выраженный в группе комбинации препаратов (табл. 3).

Изучение нефропротективного эффекта эплеренона проведено у 268 пациентов с АГ и диабетической нефропатией [16]. Пациенты были рандомизированы в 3 группы: эналаприл 20 мг, эплеренон 50 мг/эналаприл 20 мг, эплеренон 100 мг/эналаприл 20 мг. Лечение продолжалось 12 нед, и главным исходом была динамика индекса альбумин/креатинин. В конце лечения наибольшее снижение индекса альбумин/креатинин наблюдалось в группах с применением эплеренона – на 41 и 48,4% для доз 50 и 100 мг, тогда как в группе монотерапии эналаприлом снижение индекса составило лишь 7,4%. Возможными механизмами антипротеинурического эффекта эплеренона могут быть устранение профибротического и провоспалительного влияния альдостерона на эпителиальные клетки почек в независимости от уровня АД.

Эффективность АМКР в лечении ХСН

Неблагоприятное влияние альдостерона на эндотелиальные, гладкомышечные и адвентициальные слои сосудистой стенки вносит существенный вклад в патогенез дисфункции эндотелия и ремоделирования сосудов. Блокада альдостерона спиронолактоном практически удваивает биоактивность оксида азота и улучшает эндотелиальную функцию у пациентов с ХСН, которые уже лечились ИАПФ. Известно, что устранение дисфункции эндотелия улучшает прогноз сердечно-сосудистых исходов. Селективная блокада альдостерона предотвращает прогрессирование ГЛЖ, являющейся фактором риска внезапной сердечной смерти.

Несколько важных клинических исследований подтверждают кардиопротективные эффекты блокады альдостерона у пациентов с ХСН. В рандомизированном исследовании RALES изучалось влияние спиронолактона в дозе 25 мг/сут на общую заболеваемость и смертность у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, которые лечились стандартной терапией ИАПФ, петлевым диуретиком и дигоксином [17]. Это исследование было досрочно остановлено через 24 мес наблюдения из-за значительных преимуществ лечения спиронолактоном в виде снижения риска общей смертности на 30%. Это снижение смертности в значительной степени объяснялось сокращением смертности от прогрессирующей сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти. Результаты исследования RALES объяснили благоприятным эффектом препарата на миокардиальный и сосудистый фиброз в дополнение к его ожидаемой способности предотвращать задержку натрия и потерю калия.

В двух крупных метаанализах последних лет показана эффективность влияния АМКР в лечении ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ). Так, в Кохрановском метаанализе 14 РКИ (n=6428) было показано, что применение АМКР в лечении ХСН со сниженной ФВ достоверно снижает риск госпитализаций на 19%, улучшает диастолическую функцию левого желудочка, а также приводит к повышению качества жизни [18]. В метаанализе 11 РКИ (n=11 875) изучалось влияние АМКР на риск внезапной смерти у пациентов с ХСН [19]. Было показано достоверное снижение на 23% риска внезапной смерти (p=0,001), а также сердечно-сосудистой и общей смертности на 25 и 24% соответственно (p<0,001).

Таблица 5. Частота побочных эффектов со стороны половой сферы при приеме спиронолактона и эплеренона у больных с ХСН [17, 21, 22]

Препараты	Группа лечения, %	Группа контроля, %
Спиронолактон 25 мг, 24 мес (исследование RALES)		
• гинекомастия у мужчин	9	1
• боль в грудных железах у мужчин	2	0,1
Эплеренон 50 мг, 16 мес (исследование EPHESUS)		
• гинекомастия у мужчин	0,5	0,6
• импотенция	0,9	0,9
• боль в грудных железах у женщин	0,1	0,3
Эплеренон 50 мг, 21 мес (исследование EMPHASIS-HF)		
• гинекомастия и нарушения грудных желез	0,7	1

Данные результаты были учтены в новых Европейских рекомендациях по лечению ХСН 2016 г: АМКР рекомендованы для всех пациентов с симптомами ХСН со сниженной ФВ (≤35%), несмотря на применение ИАПФ и β-адреноблокаторов для снижения смертности и госпитализаций (уровень доказательности А) [20].

В исследовании EPHESUS изучалась эффективность применения эплеренона в дозах 25–50 мг/сут у пациентов с острым инфарктом миокарда, имеющих ФВ≤40% (90% пациентов имели клиническую картину сердечной недостаточности) [21]. Исследование продолжалось 16 мес, и первичной конечной точкой была частота общей смертности. Результатами исследования было снижение относительного риска общей смертности в группе эплеренона на 15% (p=0,008), а также относительного риска сердечно-сосудистой смертности или госпитализаций на 13% (p=0,002).

В другом недавно завершившемся исследовании – EMPHASIS-HF эплеренон применялся у пациентов с дисфункцией левого желудочка и нетяжелыми симптомами ХСН [22]. Первичной конечной точкой были комбинированная сердечно-сосудистая смертность и госпитализации в связи с ХСН. Исследование было досрочно остановлено (медиана наблюдения составила 21 мес) ввиду доказательства преимуществ лечения эплереноном – было получено достоверное уменьшение риска наступления комбинированного исхода (кардиоваскулярная смерть или госпитализация по поводу ХСН) на 37% (p<0,001). Кроме того, терапия эплереноном приводила к снижению числа госпитализации больных с ХСН по любой причине на 23% (p<0,001); снижению риска смерти по причине прогрессирования ХСН – на 32% (p=0,05), а также к снижению риска смерти по любой причине – на 24% (p<0,008).

Результаты этих исследований позволили одобрить показание эплеренона для снижения риска смерти у больных с ХСН.

Побочные эффекты спиронолактона и эплеренона

Понимание молекулярных механизмов взаимодействия со стероидными рецепторами нашло объяснение развитию побочных эффектов со стороны половой сферы при

приеме спиронолактона. Так, спиронолактон препятствует взаимодействию дигидротестостерона с рецепторами предстательной железы, что проявляется побочным эффектом в половой сфере у мужчин (импотенция, гинекомастия) и у женщин (снижение либидо, нарушения менструального цикла). Эплеренон, являясь селективным АМКР, не оказывает клинически значимых антиандрогенных и прогестагенных побочных эффектов [23].

Изучение долгосрочной переносимости эплеренона у пациентов с АГ проводилось в исследовании у 586 пациентов; длительность лечения составила 14 мес; применялись дозы 50–200 мг/сут [24]. Завершили исследование 65,7% больных, и у 16,8% терапия была отменена из-за неэффективности. Частота побочных эффектов оказалась невысокой; побочные эффекты со стороны половой сферы отмечались редко (менее 3%); табл. 4.

В метаанализе 11 РКИ применения эплеренона для лечения пациентов с АГ относительный риск развития побочных эффектов был повышен на 37% в сравнении с плацебо, но достоверных различий по частоте серьезных побочных эффектов и гиперкалиемии в сравнении с плацебо не было [13]. При сравнении с активным контролем относительный риск побочных эффектов при применении эплеренона не отличался, кроме частоты развития гиперкалиемии (относительный риск 2,36; $p<0,05$).

В исследованиях по применению АМКР в лечении ХСН эплеренон также отличался от спиронолактона меньшей частотой развития побочных эффектов половой сферы. Так, в исследовании RALES частота гинекомастии в группе спиронолактона отмечена в 9% и в 2% приводила к отмене терапии; а в исследованиях EPHESUS и EMPHASIS-HF частота побочных эффектов половой сферы при приеме эплеренона не отличалась от группы плацебо (табл. 5).

Заключение

Представленный обзор клинических данных показывает важную роль АМКР в лечении АГ, ХСН, а также в достижении органопротекции при сердечно-сосудистых и почечных заболеваниях. Селективная блокада МКР эплереноном позволяет достигать благоприятных клинических эффектов при наименьшей частоте побочных эффектов, что существенно улучшает переносимость терапии.

Для повышения доступности использования в клинической практике селективных АМКР и взаимозаменяемости эплеренона на российском рынке имеется препарат-генерик Эспиро (компания «Польфарма»).

Литература/References

1. Garthwaite SM, McMahon EG. The evolution of aldosterone antagonists. Mol Cell Endocrinol 2004; 217: 27–31.
2. Mihailidou AS, Funder JW. Nongenomic effects of mineralocorticoid receptor activation in the cardiovascular system. Steroids 2005; 70 (5–7): 347–51.
3. Sica DA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mineralocorticoid blocking agents and their effects on potassium homeostasis. Heart Failure Reviews 2005; 10: 23–9.
4. Pitt B, Gheorghiade M, Zannad F et al. Evaluation of eplerenone in the subgroup of EPHESUS patients with baseline left ventricular ejections fraction ≤30%, Eur J Heart Fail 2006; 8: 295–301.
5. Seferovic PM, Pelliccia F, Zivkovic I et al. Review mineralocorticoid receptor antagonists, a class beyond spironolactone – focus on the special pharmacologic properties of eplerenone. Int J Cardiol 2015; 200: 3–7.
6. Williams B, MacDonald TM, Morant S et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet 2015; 386: 2059–68.
7. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013; 34: 2159–219.
8. Weinberger MH, Roniker B, Krause SL, Weiss RJ. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. Am J Hypertens 2002; 15: 709–16.
9. White WB, Carr AA, Krause S et al. Assessment of the novel selective aldosterone blocker eplerenone using ambulatory and clinical blood pressure in patients with systemic hypertension. Am J Cardiol 2003; 92: 38–42.
10. Williams GH, Burgess E, Kolloch RE et al. Efficacy of eplerenone versus enalapril as monotherapy in systemic hypertension. Am J Cardiol 2004; 93 (8): 990–6.
11. White WB, Duprez D, St Hillaire R et al. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. Hypertension 2003; 41: 1021–6.
12. Flack JM, Oparil S, Pratt JH et al. Efficacy and tolerability of eplerenone and losartan in hypertensive black and white patients. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1148–55.
13. Pelliccia F, Patti G, Rosano G et al. Efficacy and safety of eplerenone in the management of mild to moderate arterial hypertension: systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol 2014; 177 (1): 219–28.
14. Epstein M. Aldosterone receptor blockade and the role of eplerenone: evolving perspectives. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 1984–92.
15. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. Circulation 2003; 108: 1831–8.
16. Epstein M, Williams GH, Weinberger M et al. Selective Aldosterone Blockade with Eplerenone Reduces Albuminuria in Patients with Type 2 Diabetes. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 940–51.
17. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999; 341: 709–17.
18. Chen Y, Wang H, Lu Y et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized clinical trials. BMC Medicine 2015; 13: 10.
19. Bapoje SR, Bahia A, Hokanson JE et al. The Effects of Mineralocorticoid Receptor Antagonists on the Risk of Sudden Cardiac Death in Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Circ Heart Fail 2013; 2.
20. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016.
21. 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.
22. Zannad F, McMurray JJV, Krum H et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011; 364 (1): 11–21.
23. Danjuma MI, Mukherjee I, Makaronidis J, Osula S. Converging Indications of Aldosterone Antagonists (Spironolactone and Eplerenone): A Narrative Review of Safety Profiles. Curr Hypertens Rep 2014; 16: 414.
24. Burgess E, Lacourciere Y, Ruilope LM et al. Assessment of the long-term safety and efficacy of the selective aldosterone blocker eplerenone in patients with essential hypertension. Clin Ther 2003; 25: 2388–404.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Леонова Марина Васильевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клин. фармакологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: anti23@mail.ru

Алимова Эльмира Эрфановна – канд. мед. наук, доц. каф. клин. фармакологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Еремина Юлия Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. клин. фармакологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»