АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

УДК 615.254
https://doi.org/10.7816/RCF17273-77

© *А.И. Данилов, С.Н. Козлов, А.В. Евсеев*

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Смоленск

Для цитирования: Данилов А.И., Козлов С.Н., Евсеев А.В. Антагонисты альдостерона в кардиологической практике. – 2019. – Т. 17. – № 2. – С. 73–77. https://doi.org/10.7816/RCF17273-77

Поступила: 25.01.2019 Одобрена: 26.03.2019 Принята: 18.06.2019

В обзоре освещены патологические эффекты альдостерона, клиническая фармакология антагонистов альдостерона и их роль в противодействии развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты клинических исследований продемонстрировали высокую клиническую эффективность и безопасность спиронолактона и эплеренона в широком спектре кардиоваскулярного риска. Вместе с тем потенциальные нежелательные лекарственные реакции, ассоциированные с этими препаратами, ограничивают их применение у некоторых категорий пациентов. Тем не менее при условии адекватного мониторинга данных реакций, включая гиперкалиемию и острое повреждение почек, можно избежать. В ситуациях, когда имеются показания к применению спиронолактона или эплеренона, последний является препаратом выбора вследствие более низкого риска нежелательных гендерных реакций. По частоте развития других побочных лекарственных реакций, в частности гиперкалиемии, спиронолактон и эплеренон сопоставимы.

◆ **Ключевые слова:** альдостерон; верошпирон; эплеренон; сердечно-сосудистые заболевания.

ALDOSTERONE ANTAGONISTS IN CARDIOLOGY PRACTICE

© *A.I. Danilov, S.N. Kozlov, A.V. Evseev*

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

For citation: Danilov AI, Kozlov SN, Evseev AV. Aldosterone antagonists in cardiology practice. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2019;17(2):73-77. https://doi.org/10.17816/RCF17273-77

Received: 25.01.2019 Revised: 26.03.2019 Accepted: 18.06.2019

In review presents the patological effects of aldosterone, clinical pharmacology of aldosterone antagonists and their role in countering the development of cardiovascular diseases are highlighted. The results of clinical studies have demonstrated high clinical efficacy and safety of spironolactone and eplerenone in a wide range of cardiovascular risk. However, the potential adverse drug reactions associated with these drugs limit their use in some categories of patients. However, adequate monitoring of these reactions, including hyperkalemia and acute kidney injury, can be avoided. In situations where there are indications for the use of spironolactone or eplerenone, the latter is the drug of choice due to the lower risk of gender adverse reactions. The frequency of other adverse drug reactions, in particular hyperkalemia, spironolactone and eplerenone are comparable.

◆ **Keywords:** aldosterone; veroshpiron; eplerenone; cardiovascular diseases.

Сердечно-сосудистые заболевания стоят на первом месте по распространенности среди населения экономически развитых государств. Они же остаются ведущей причиной инвалидизации и смертности жителей этих стран [1].

Высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний, из которых наиболее распространены артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), в высокоразвитых промышленных странах обусловлена такими факторами, как концентрация населения в городах (урбанизация), изменение ритма жизни и увеличение эмоциональной напряженности, изменение характера работы и питания, резкое ограничение физической активности.

В развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний большое значение имеют эндогенные факторы, в частности ренин-ангиотензин-альдостероновая система [2, 3].

В соответствии с данными международных исследований рациональная терапия достоверно снижает риск смерти больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и улучшает прогноз жизни пациентов. Однако для достижения положительного эффекта в большинстве случаев необходимо одновременное назначение лекарственных препаратов нескольких фармакотерапевтических групп, что существенно повышает риск развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и стоимость терапии [14].

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АЛЬДОСТЕРОНА

Альдостерон — стероидный гормон, синтез и секреция которого происходят преимущественно в коре надпочечников под влиянием ангиотензина II. Он также содержится в стенке сосудов, головном мозге, сердце и жировой ткани, что обусловливает его местные аутокринные и паракринные эффекты.

Первыми рецепторами альдостерона, открытыми в 1960-х гг., были рецепторы в дистальных канальцах почек, взаимодействуя с которыми альдостерон увеличивает реабсорбцию ионов натрия и водорода в обмен на ионы калия, выводящиеся из организма. В результате активации данных рецепторов в условиях различных патологических процессов альдостерон вызывает антидиуретические эффекты, проявляющиеся задержкой жидкости в организме, повышением артериального давления и усилением отечного синдрома. Гораздо позже, в 1980-е гг., было доказано наличие альдостероновых рецепторов в миокарде и эндотелии сосудов [4].

Ряд авторов продемонстрировал, что хроническая активация миокардиальных рецепторов сопровождается развитием фиброза и ремоделированием миокарда, что лежит в основе снижения фракции выброса левого желудочка и прогрессирования хронической сердечной недостаточности. Хроническая гиперактивация эндотелиальных рецепторов альдостерона ведет к ремоделированию сосудов за счет стойкого спазма сосудов, гипертрофии их мышечного слоя и гиперплазии эндотелия, что усугубляет нарушения микроциркуляции во внутренних органах. Кроме того, данный гормон активирует симпатический отдел вегетативной нервной системы, а также увеличивает свободнорадикальное окисление, что обусловливает развитие воспаления, ремоделирования, апоптоза и фиброза [5].

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТАГОНИСТОВ АЛЬДОСТЕРОНА

Спиронолактон был разработан в 1950-х гг. главным образом как калийсберегающий диуретик благодаря антагонизму в отношении минералокортикоидных рецепторов (МКР) собирательных трубочек почек. Эплеренон является химическим (9α, 119α-эпокси) производным мексренона — метаболита спиронолактона. Оба препарата обладают высокой биодоступностью при приеме внутрь [6, 7].

Пиковый уровень концентрации в плазме эплеренона достигается примерно через 1,5 ч после приема. Период полувыведения спиронолактона составляет 13,8–16,3 ч, что в значительной степени обусловлено активными метаболитами, которые продолжают оказывать эффект за пределами терапевтического окна [8].

В печени спиронолактон подвергается интенсивному метаболизму I фазы до активных метаболитов, включая канренон, канреоноат, 7α-тиометилспиронолактон и 6-гидрокси-7α-тиометилспиронолактон. При этом эффект первого прохождения клинически незначим [9].

Эплеренон метаболизируется главным образом убиквитарным ферментом CYP3A4 (и в некоторой степени CYP3A5) до неактивных метаболитов 6β-OH-эплеренона и 21-гидроксиэплеренона. Это имеет большое значение, поскольку для целевой популяции, которой может быть назначен эплеренон (пациенты с АГ и ХСН), характерно назначение нескольких сопутствующих препаратов с различными типами метаболизма, в том числе посредством высокополиморфной системы цитохрома Р-450.

Спиронолактон и эплеренон являются конкурентными антагонистами МКР. Однако спиронолактон лишен селективности в отношении МКР и также связывается с рецепторами прогестерона и андрогенов, что обусловливает его прогестагенные и антиандрогенные эффекты. В то же время эплеренон благодаря включению эпокси-группы в его молекулу отличается высокой селективностью: специфичность относительно МКР эплеренона примерно в 100 раз больше, а аффинность к рецепторам прогестерона и андрогенов в 500 раз меньше по сравнению с соответствующими показателями спиронолактона. С этой особенностью эплеренона связана относительно низкая частота гендерных НЛР [10].

ПРИМЕНЕНИЕ АНТАГОНИСТОВ АЛЬДОСТЕРОНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Антагонисты альдостерона, конкурентно блокируя рецепторы к альдостерону, оказывают диуретическое и натрийуретическое действие, сохраняя при этом ионы калия. Поскольку в дистальных отделах нефрона реабсорбируется небольшое количество натрия, диуретический эффект от применения антагонистов альдостерона незначителен. Данные нейрогуморальные эффекты антагонистов альдостерона позволяют успешно использовать их в различных клинических ситуациях.

С конца 1960-х гг. спиронолактон в дозировках 25–200 мг/сут использовали в клинической практике как калийсберегающий диуретик и применяли непосредственно в качестве диуретического средства при отечном синдроме различного генеза, а также в качестве антигипертензивного средства.

Обладая кардио- и вазопротективными свойствами, спиронолактон и в настоящее время в дозах 25–100 мг/сут довольно активно применяют при лечении системных АГ, особенно возникающих

вследствие первичного гиперальдостеронизма либо протекающих с явлениями вторичного повышения уровня альдостерона вследствие гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [6, 14].

Наряду с высокой эффективностью при системных АГ спиронолактон широко используют как средство лечения «локальной» гипертензии, обусловленной вторичным гиперальдостеронизмом, у больных с портальными циррозами печени. В комбинации с нитратами и неселективными бета-адреноблокаторами спиронолактон значительно снижает давление в системе портальной вены, уменьшая риск развития и прогрессирования варикозного расширения вен пищевода и связанных с ним фатальных кровотечений. В качестве диуретика препарат можно использовать как в виде монотерапии (при начальных явлениях асцита), так и в качестве одного из компонентов диуретической терапии при наличии выраженного или рефрактерного отечно-асцитического синдрома [8].

Антагонисты альдостерона могут быть успешно использованы и при лечении ишемической болезни сердца. В клиническом исследовании EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) было установлено, что назначение эплеренона на 3–14-й день после перенесенного острого инфаркта миокарда больным со сниженной фракцией выброса левого желудочка (<40 %) приводило к уменьшению общей смертности преимущественно за счет снижения риска внезапной смерти на 13 % (p = 0,008) [15].

В исследовании EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients: Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) было обнаружено положительное влияние эплеренона на частоту повторных госпитализаций, снижение относительного риска смертности от сердечно-сосудистых причин у больных с умеренными проявлениями ХСН. В частности, были получены данные, свидетельствующие, что применение эплеренона в дозировке 25–50 мг у пациентов с ХСН II функционального класса в возрасте до 75 лет снижает смертность, связанную с сердечно-сосудистыми заболеваниями на 37 % (p < 0,001) [16].

Однако при сравнении эффективности спиронолактона и эплеренона не было выявлено преимуществ последнего в отношении уменьшения общей и сердечно-сосудистой смертности. В частности, число пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения одного летального исхода от любых причин или от сердечно-сосудистых причин, было меньше в случае применения спиронолактона по сравнению с эплереноном [17].

Комбинация спиронолактона или эплеренона с петлевыми диуретиками не только усиливает диуретический эффект последних, позволяя снизить их дозу, но и предупреждает развитие электролитных нарушений [10, 11].

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ АНТАГОНИСТОВ АЛЬДОСТЕРОНА

В 1980–1990-е гг. после широкого внедрения в клиническую практику ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) — новых препаратов, оказывающих как гипотензивные, так и выраженные нейрогуморальные эффекты, в том числе направленные на снижение синтеза альдостерона, целесообразность применения спиронолактона была поставлена под сомнение. Основную клиническую проблему в применении антагонистов альдостерона составляли повышенный риск развития гиперкалиемии и ухудшение функции почек, что подтвердили результаты исследования CONSENSUS. Комбинация спиронолактона и эналаприла повышала риск гиперкалиемии в 3 раза и уровень креатинина в 2,3 раза по сравнению с плацебо. На этом основании был сделан вывод об опасности совместного применения ингибиторов АПФ и спиронолактона, а вопрос о выборе препарата при лечении больных ХСН был решен в пользу ингибитора АПФ [12].

Однако дальнейшие исследования не подтвердили эту точку зрения. Во-первых, были открыты новые АПФ-независимые пути образования ангиотензина II (химазы и другие ферменты), которые не могут быть полностью блокированы ингибиторами АПФ. Кроме того, в условиях длительного применения ингибиторов АПФ у больных ХСН активируются альтернативные пути стимуляции синтеза альдостерона, не связанные с ангиотензином II, а опосредованные эндотелином, антидиуретическим гормоном, гистамином, кортикотропином, а также ионами калия и магния. Выявленные активаторы синтеза альдостерона пролили свет на механизмы недостаточного контроля уровня альдостерона изолированно ингибиторами АПФ, без дополнительного назначения спиронолактона. Благодаря им удалось обосновать целесообразность применения малых доз спиронолактона (25–50 мг/сут) в комбинации с ингибитором АПФ для более полной нейрогуморальной блокады при длительном лечении больных ХСН [13].

Клинически достоверность этой гипотезы была подтверждена результатами двойного слепого плацебо-контролируемого исследования RALES (Randomized ALdactone Evaluation Study; 2000), в которое были включены более 1600 пациентов, получавших спиронолактон (в суточной дозе 25–50 мг, в среднем — 27 мг/сут) или плацебо в дополнение к терапии ингибиторами АПФ, диуретиками и сердечными гликозидами. Результаты трехлетнего наблюдения подтвердили, что применение спиронолактона позволяет достоверно снизить риск смерти на 27 % (от прогрессирования ХСН — на 28,4 %, внезапной смерти — на 25,5 %), общее число госпитализаций — на 17,7 %, а госпитализаций в результате декомпенсации ХСН — на 30,4 %. В течение всего

времени наблюдения уровень калия в плазме крови у больных значимо не изменялся. Единственной значимой НЛР терапии антагонистом альдостерона были проявления его антиандрогенных и прогестагенных свойств, приведших к развитию гинекомастии у 8,5 % больных [6, 8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенетическая роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время общепризнана. С течением времени открывают новые тканевые и гемодинамические эффекты как отдельных ее компонентов, так и конечного продукта этой цепи — альдостерона. В связи с этим применение антагонистов альдостерона при различных клинических состояниях, сопровождающихся явлениями гиперальдостеронизма, становится все более обоснованным.

Результаты клинических исследований продемонстрировали высокую эффективность и безопасность спиронолактона и эплеренона в широком спектре кардиоваскулярного риска. Потенциальные НЛР, ассоциированные с этими препаратами, ограничивают их применение у определенных категорий пациентов. Тем не менее при условии адекватного мониторинга многих НЛР, включая гиперкалиемию и острое повреждение почек, можно избежать. Применение эплеренона связано с достоверно более низким риском гендерных НЛР. Этот препарат метаболизируется высокополиморфным ферментом CYP3A4, что обусловливает потенциал значимых взаимодействий при одновременном назначении с лекарственными средствами — индукторами или ингибиторами CYP3A4.

В ситуациях, когда существуют показания к применению спиронолактона или эплеренона, последний является препаратом выбора вследствие более низкого риска гендерных НЛР. По другим МКР-ассоциированным НЛР, в частности гиперкалиемии, спиронолактон и эплеренон сопоставимы. В реальной практике решение о назначении того или иного препарата зависит от множества факторов, включая профиль безопасности, соотношение «стоимость/эффективность» и опыт клинического применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Данилов А.И., Литвинов А.В., Козлов С.Н., и др. Многоликая ацетилсалициловая кислота (к 120-летию создания антиагреганта) // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – Т. 27. – № 1. – С. 79–82. [Danilov AI, Litvinov AV, Kozlov SN, et al. Many faces acetylsalicylic acid (to the 120-th anniversary of the creation of antiaggregant). *Klinicheskaia farmakologiia i terapiia*. 2018;27(1):79-82. (In Russ.)]
2. Напалков Д.А., Жиленко А.В., Сулимов В.А. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и хроническая сердечная недостаточность // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – Т. 2. – № 4. – С. 4–7. [Napalkov DA, Zhilenko AV, Sulimov VA. Renin-angiotensin-aldosterone system and chronic heart failure. *Cardiology & cardiovascular surgery*. 2009;2(4):4-7. (In Russ.)]
3. Атрощенко Е.С. Роль альдостерона в патогенезе хронической сердечной недостаточности и эффективность применения его антагонистов // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2013. – № 3. – С. 6–15. [Atroshchenko ES. The role of aldosterone in the pathogenesis of chronic heart failure and its effectiveness as an antagonists. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e*. 2013;(3):6-15. (In Russ.)]
4. Барышникова Г.А., Аверин Е.Е. Альдостерон при артериальной гипертензии: новые терапевтические возможности // Consilium Medicum. – 2013. – Т. 15. – № 10. – С. 18–25. [Baryshnikova GA, Averin EE. Aldosterone in arterial hypertension: new therapeutic possibilities. *Consilium Medicum*. 2013;15(10):18-25. (In Russ.)]
5. Яцкевич Е.С., Снежицкий В.А. Влияние альдостерона и его антагонистов на ремоделирование миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – № 4. – С. 5–8. [Yatskevich ES, Snezhitsky VA. Influence of aldosterone and its antagonists on myocardial remodeling in patients with atrial fibrillation. *Zurnal GrGMU*. 2012;(4):5-8. (In Russ.)]
6. Рубенко О.А., Дупляков Д.В. Эффективность терапии спиронолактоном у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6. – № 2. – С. 22–28. [Rubenko OA, Duplyakov DV. Efficiency of therapy with spironolactone in patients with chronic heart failure. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2018;6(2):22-28. (In Russ.)]. https://doi.org/10.24411/2309-1908-2018-12003.
7. Карпов Ю.А. Эплеренон: улучшение прогноза у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2014. – № 2. – С. 28–37. [KarpovYA. Eplerenone: improvement of prognosis in patients with chronic heart failure of ischemic etiology. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2014;(2):28-37. (In Russ.)]
8. Павлова Т.В. Спиронолактон в терапии резистентной артериальной гипертензии // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6. – № 3. – С. 24–30. [Pavlova TV. Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2018;6(3):24-30. (In Russ.)]. https://doi.org/10.24411/2309-1908-2018-13001.
9. Исломов И.И. Место антагонистов альдостерона в лечении хронической сердечной недостаточности у пожилых // Клиническая геронтология. – 2016. – Т. 22. – № 9–10. – С. 34–36. [Islomov II. Place of antagonists of

aldosterone in treatment of chronic heart failure in the elderly. *Klinicheskaia gerontologiia*. 2016;22(9-10):34-36. (In Russ.)]

10. Ватутин Н.Т., Кравченко И.Н. Влияние антагонистов альдостерона на электрофизиологические параметры миокарда у пациентов с рецидивирующей фибрилляцией предсердий // Медицинский вестник Юга России. – 2016. – № 3. – С. 39–45. [Vatutin NT, Kravchenko IN. The effect of aldosterone antagonists on the electrophysiological parameters in recurrence atrial fibrillation. *Medicinskii vestnik Yuga Rossii*. 2016;3:39-45. (In Russ.)]. https://doi.org/10.21886/2219-8075-2016-3-39-45.
11. Соболев В.Н., Таратухин Е.О. Антагонисты минералокортикоидов: селективность дает новые возможности терапии сердечной недостаточности // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 20. – № 1. – С. 104–106. [Sobolev VN, Taratukhin EO. Mineralocorticoid antagonism: selectiveness gives more opportunities for heart failure management. *Russian journal of cardiology*. 2015;20(1):104-106. (In Russ.)]. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-01-104-106.
12. Есаян А.М., Нимгирова А.Н. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов: новые расширенные возможности для кардио- и нефропротекции // Медицинский совет. – 2018. – № 5. – С. 58–63. [Yesayan AM, Nemgirova AN. Mineralocorticoid receptor antagonists: new extended roles in cardio- and nephroprotection. *Medicinskii sovet*. 2018;(5):58-63. (In Russ.)]. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-5-58-63.
13. Кириченко А.А. Кардиопротективные эффекты эплеренона // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20. – № 1. – С. 15–20. [Kirichenko AA. Cardioprotective effects of eplerenone. *Consilium Medicum*. 2018;20(1):15-20. (In Russ.)]. https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.1.15-20.
14. Yugar-Toledo JC, Modolo R, de Faria AP, Moreno H. Managing resistant hypertension: focus on mineralocorticoid-receptor antagonists. *Vasc Health Risk Manag*. 2017;16(13):403-411. https://doi.org/10.2147/VHRM.S138599.
15. Iraqi W, Rossignol P, Angioi M, et al. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) study. *Circulation*. 2009;119(18):2471-2479. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.809194.
16. Krum H, Shi H, Pitt B, et al. EMPHASIS-HF Study Group. Clinical benefit of eplerenone in patients with mild symptoms of systolic heart failure already receiving optimal best practice background drug therapy: analysis of the EMPHASIS-HF study. *Circ Heart Fail*. 2013;6(4):711-718. https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000173.
17. Yamamoto M, Seo Y, Ishizu T, et al. Comparison of effects of aldosterone receptor antagonists spironolactone and eplerenone on cardiovascular outcomes and safety in patients with acute decompensated heart failure. *Heart Vessels*. 2019;34(2):279-289. https://doi.org/10.1007/s00380-018-1250-1.

◆ Информация об авторах

Андрей Игоревич Данилов — канд. мед. наук, ассистент кафедры клинической фармакологии. ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru.

Сергей Николаевич Козлов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологией. ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск. E-mail: snk@antibiotic.ru.

Андрей Викторович Евсеев — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, заведующий научно-исследовательским центром. ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск. E-mail: hypoxia@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Andrey I. Danilov — PhD, Assistant, Department of Clinical Pharmocology. Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru.

Sergey N. Kozlov — Dr. Med. Sci., Professor, Head, Department of Clinical Pharmacology. Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia. E-mail: snk@antibiotic.ru.

Andrey V. Evseev — Dr. Med. Sci., Professor, Head, Department of Physiology, Research Center. Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia. E-mail: hypoxia@yandex.ru.