

УДК:616.127-005.8+616.12-008.46+616.124.2]-085

Научные доказательства эффективности эплеренона у больных с дисфункцией левого желудочка: от инфаркта миокарда к сердечной недостаточности

С.Н. Кожухов, А.Н. Пархоменко

*ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, хроническая сердечная недостаточность

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) – одна из важных проблем здравоохранения во всем мире. Постоянное усовершенствование методов лечения инфаркта миокарда (ИМ) привело к улучшению ближайшего и отдаленного прогноза [18]. Но, несмотря на это, дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и острая сердечная недостаточность (ОСН) развиваются достаточно часто, что ассоциируется, в первую очередь, с увеличением смертности. По данным ретроспективного анализа, частота выявления ОСН у больных с ОИМ составляет более 30 % на момент госпитализации в стационар, еще у 5–8 % ОСН развивается на протяжении госпитального периода [10]. Эти данные подтверждены в таких больших регистрах, как ADHERE, EURO HART survey, NRM1 [30]. Учитывая то, что в Украине ежегодно регистрируют более 50 тыс. случаев ИМ, то количество пациентов с ОСН составляет третью часть. С одной стороны, это ложится значительным бременем на здравоохранение за счет увеличения сроков лечения, частоты осложнений, числа дней нетрудоспособности. С другой стороны, ОСН ведет к увеличению количества дней в стационаре, повышению частоты возникновения повторных ИМ и сердечно-сосудистой смерти [1].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) имеет прямое отношение к регулированию функции ЛЖ и, соответственно, к возникновению сердечной недостаточности (СН), поэтому блокада РААС является одной из самых успешных медикаментозных стратегий по улучшению исхо-

дов у этих пациентов. Фармакологические ингибиторы РААС – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II и антагонисты альдостерона (AA) – приводят к повышению выживаемости больных после перенесенного ИМ. Дополнительное использование AA в Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES), Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS), Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF) привело к статистически значимому уменьшению летальности и смертности, что подчеркивает роль AA в уменьшении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СН [27, 28, 38].

Альдостерон – важный минералокортикоидный гормон, который секретируется корой надпочечников в ответ на стимуляцию ангиотензина II, гиперкалиемию и кортикотропин. Это один из важнейших нейрогормональных медиаторов РААС в регулировании водного и калиевого баланса. Альдостерон также стимулирует рост фибробластов и синтез фибриллярного коллагена и таким образом играет важную роль в фиброзе сердца и сосудов и, соответственно, в ремоделировании ЛЖ. В настоящее время AA относят к классу I рекомендаций для пациентов с ХСН и больных с дисфункцией ЛЖ или СН после перенесенного ИМ в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Американской коллегии кардиологов / Американской ассоциации сердца [15, 20, 36].

Представленный материал раскрывает возможные механизмы положительного влияния эплеренона у пациентов с СН и систолической дисфункцией ЛЖ – как у больных хронической СН (ХСН), так и у лиц с перенесенным ИМ. Также обсуждаются практические подходы и меры предосторожности при использовании эплеренона в оптимальных дозах, основанных на доказательной медицине.

Альдостерон и его роль в патофизиологии СН. Альдостерон, воздействуя на рецепторы в эпителиальных (в первую очередь в почках) и неэпителиальных тканях (в сердце, сосудах, головном мозге), повышает артериальное давление (АД), увеличивает реабсорбцию натрия и задержку жидкости с одновременным снижением уровня калия [14]. Увеличение секреции альдостерона, в свою очередь, является ответом или на активацию РААС и повышение синтеза ангиотензина II, или на повышение уровня калия плазмы крови. Существует и местный синтез альдостерона в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, в сердечной мышце, который влияет на процессы постинфарктного ремоделирования [12].

За физиологические эффекты альдостерона отвечают минералокортикоидные рецепторы (MR), которые присутствуют в эпителии почечных канальцев, эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов, сердце, легких, нервной системе. К классическим эффектам активации MR относится, прежде всего, влияние на водно-электролитный баланс. При связывании альдостерона с этим типом MR происходят активация транскрипции ДНК и увеличение экспрессии натриевых, калиевых каналов, K^+/Na^+ -АТФазы. Существуют и мембранные (неядерные) MR. Воздействие альдостерона на них способствует активации быстрых кальциевых каналов и экспрессии протеинкиназы С. Следует отметить, что классический антагонист альдостерона спиронолактон, в отличие от эплеренона, не влияет на эти рецепторы [31]. Скорее всего, MR и являются основными его эффекторами альдостерона в альдостерон-чувствительных клетках – кардиомиоцитах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, фибробластах, моноцитах.

Установлена корреляция уровня альдостерона с массой миокарда ЛЖ, а стимуляция альдостероном гипертрофии и фиброза миокарда не связана с его влиянием на уровень АД, а определяется прямой стимуляцией рецепторов

кардиомиоцитов [35]. Терапия АА вызывает уменьшение массы миокарда ЛЖ, улучшает его насосную функцию и, что важно, приводит к уменьшению уровня мозгового натрийуретического пептида, одного из главных предикторов гипертрофии миокарда и ремоделирования ЛЖ у больных СН [7].

Еще одним механизмом, через который альдостерон может влиять на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, является формирование эндотелиальной дисфункции. Показано, что повышенный уровень альдостерона ассоциируется с повышением жесткости артерий у лиц артериальной гипертензией (АГ) [2]. У пациентов с СН лечение АА увеличивает степень вазодилатации в ответ на ацетилхолин, что связывают с повышением продукции эндогенного оксида азота [16].

Патогенетическая роль альдостерона в развитии сердечно-сосудистых заболеваний определяет значение АА в лечении этой патологии, в первую очередь в лечении АГ и СН. Наиболее известным и распространенным АА в нашей стране является спиронолактон, блокирующий как MR, так и рецепторы прогестерона и андрогены [17]. Эффективность спиронолактона у больных СН доказана в исследовании RALES [28]. Его результаты послужили основой для включения АА в рекомендации по лечению СН в качестве дополнительных средств [15]. Но применение спиронолактона ограничивается развитием побочных эффектов – гиперкалиемии, гинекомастии, импотенции [9]. Снижение частоты побочных эффектов достигается увеличением селективности АА в отношении MR.

Селективный антагонист альдостерона – эплеренон. Первым селективным АА является эплеренон (эпоксимексренон), представляющий собой 9-а, 11-а эпоксидериват спиронолактона. Эплеренон примерно в 20 раз менее активен в отношении MR, чем спиронолактон, однако в значительно меньшей степени по сравнению с последним связывается с белками плазмы, что в итоге обеспечивает сравнимый со спиронолактоном эффект в отношении MR [8].

Эплеренон связывает MR более длительно и сильно, чем их естественный агонист альдостерон, и блокирует их. При этом наблюдают увеличение концентрации альдостерона в плазме крови, особенно в начале применения препарата, впоследствии синтез альдостерона по механизму отрицательной обратной связи подавля-

ется. Сродство эплеренона к МР несколько меньше, чем у спиронолактона. Преимуществом эплеренона является его высокая селективность в отношении рецепторов альдостерона. Сродство к рецепторам прогестерона при этом составляет менее 1 %, а к андрогеновым рецепторам – менее 0,1 %. Этим объясняется лучшая по сравнению со спиронолактоном переносимость и меньшая частота развития и побочных эффектов [8].

Эплеренон разрушается печенью, период полувыведения препарата – 4–6 ч, активных метаболитов нет. Почками выводится менее 5 % препарата. Эплеренон метаболизируется цитохромом СУР3А4 [6]. 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. Не выявлено и межлекарственного взаимодействия с варфарином и дигоксином.

Пиковая концентрация в крови достигается через 1,5 ч после приема препарата. Эплеренон на 50 % связывается с белками плазмы.

Частота побочных эффектов при применении эплеренона, как правило, не превышает таковую при приеме плацебо. Такие побочные эффекты, как гинекомастия у мужчин и вагинальные кровотечения у женщин, при приеме эплеренона встречаются менее чем в 1 % случаев. Нарастание уровня калия у больных с сохраненной функцией почек наблюдают только при приеме эплеренона в дозе свыше 200 мг/сут.

Лечение СН. Первым доказательством возможности применения эплеренона для лечения пациентов с СН (II–IV функциональный класс (ФК) по NYHA) стало исследование, в котором его сопоставляли со спиронолактоном. Оценивали эффективность и безопасность эплеренона у больных со стабильным течением СН в дополнение к стандартной терапии, включавшей ингибиторы АПФ, диуретики и дигоксин. Эплеренон назначали в дозах 25, 50 и 100 мг/сут. Пациенты группы контроля получали или спиронолактон в дозе 25 мг/сут, или плацебо. Всего в исследовании участвовал 321 больной.

Через 12 нед от начала лечения и в группе эплеренона, и в группе спиронолактона отмечали значительное снижение уровня мозгового натрийуретического пептида, а также увеличение уровней альдостерона и ренина мочи по

сравнению с плацебо. Достоверными различия становились при приеме эплеренона в дозе 50 мг/сут и выше. У больных, принимавших эплеренон в дозе 100 мг в сутки, отмечали статистически значимое увеличение случаев гиперкалиемии (уровень калия выше 6 мэкв/л) – 12 по сравнению с 8,7 % в группе спиронолактона. У мужчин, получавших спиронолактон, чаще регистрировали увеличение уровня тестостерона, чем у пациентов, получавших эплеренон. По влиянию на ФК СН и массу тела спиронолактон и эплеренон не различались [25].

Таким образом, эплеренон, как и спиронолактон, эффективен у больных с симптомами СН. АА назначают в добавление к стандартной терапии СН. Рекомендуют начинать терапию с дозы эплеренона 25 мг/сут. Возможно увеличение дозы препарата до 50 мг/сут под контролем уровня калия. Основные ограничения в применении эплеренона при СН связаны с риском гиперкалиемии. Не рекомендуют назначать эплеренон больным с нарушением функции почек – снижением клиренса креатинина ниже 30 мл/мин и уровнем калия крови выше 5,0 ммоль/л. Риск гиперкалиемии также возрастает при комбинации АА с высокими дозами ингибиторов АПФ. Не рекомендуют сочетать лечение эплереноном и применение нестероидных противовоспалительных средств. Контроль уровня калия должен осуществляться на 3-и и 7-е сутки от начала лечения и 1 раз в 3 мес при постоянном назначении препарата. При диарее или другой дегидратации прием АА нужно отменять.

Результаты исследования EPHEBUS. В 2003 г. опубликованы результаты крупного международного многоцентрового плацебоконтролируемого исследования EPHEBUS, в котором изучали влияние терапии эплереноном в дополнение к стандартному лечению на прогноз больных, перенесших ОИМ, сопровождавшийся развитием СН. В испытании принимали участие 674 центра из 37 стран мира, в том числе и из Украины. Исследование охватило 6642 пациентов с ИМ, имевших признаки СН (хрипы в легких, признаки застоя при рентгенографии, третий тон при аускультации) и систолической дисфункции ЛЖ (снижение фракции выброса (ФВ) менее 40 %). Больных включали в исследование на 3-и–14-е сутки от развития ИМ при условии клинической стабилизации. Начальная доза эплеренона составляла 25 мг/сут, через 4 нед от начала терапии при уровне калия крови не боль-

ше 5 ммоль/л дозу препарата увеличивали до 50 мг/сут. Средний срок наблюдения в исследовании EPHEBUS составил 16 мес, исследование остановлено досрочно ввиду явного преимущества эплеренона. Первичными конечными точками были время до смерти от любой причины, время до смерти от сердечно-сосудистого заболевания и время до первой госпитализации по сердечно-сосудистой причине, включая СН, повторный ИМ, инсульт или желудочковые аритмии. Вторичными конечными точками были все случаи смерти от сердечно-сосудистых и любых других причин и все госпитализации. Средняя доза препарата составила 43,5 мг в сутки в группе плацебо и 42,6 мг в группе эплеренона. Результаты исследования показали, что в группе эплеренона отмечали достоверное снижение общей смертности на 15 % (14,4 % в группе эплеренона по сравнению с 16,7 % в группе плацебо), а также смертности и госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами (26,7 по сравнению с 30 %). Снижения риска возникновения смерти от сердечно-сосудистых причин достигали за счет уменьшения частоты возникновения внезапной сердечной смерти (ВСС). В группе применения эплеренона отмечено также уменьшение количества госпитализаций от сердечно-сосудистых причин, причем в основном уменьшалось количество госпитализаций по поводу СН. В целом в группе эплеренона отмечено достоверное уменьшение общего количества конечных точек – всех случаев смерти и всех госпитализаций (1730 – в группе эплеренона и 1829 – в группе плацебо). Положительный эффект от приема эплеренона – снижение общей смертности – был более выражен у лиц, имевших в анамнезе АГ, нормальный уровень креатинина на момент рандомизации, у пациентов с высоким пульсовым АД (> 45 мм рт. ст.) и у больных, принимавших ингибиторы АПФ в сочетании с β -адреноблокаторами [24].

В исследовании EPHEBUS показано, что эффект терапии эплереноном достигается уже на ранних сроках после ИМ. При анализе исходов на 30-е сутки после рандомизации относительный риск общей смертности снизился на 31 % (3,2 % в группе эплеренона по сравнению с 4,6 % в группе плацебо; $P=0,004$). Отмечена тенденция к уменьшению риска всех сердечно-сосудистых событий (смерти и всех случаев госпитализации) на 13 % (соответственно 8,6 и 9,9 %; $P=0,074$). При этом терапия эплереноном

достоверно снижала сердечно-сосудистую смертность на 32 % ($P=0,003$). Наблюдала выраженную тенденцию к уменьшению риска возникновения ВСС (на 37 %; $P=0,051$) [26].

Отдельно проанализирована эффективность эплеренона в наиболее тяжелой группе ($n=2106$) – у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ < 30 %). У этих больных эплеренон на 21 % снижал общую смертность ($P=0,012$) и уменьшал количество всех сердечно-сосудистых событий и госпитализаций ($P=0,001$), на 23 % снизилась сердечно-сосудистая смертность ($P=0,008$). Относительный риск ВСС уменьшился на 33 % ($P=0,01$), а смертность и количество госпитализаций по поводу ОЧН уменьшились на 25 % ($P=0,005$). Наиболее значимое снижение риска регистрировали при анализе исходов через 30 сут терапии. Риск смерти от любой причины снизился на 43 % ($P=0,002$), риск возникновения сердечно-сосудистой смерти и повторных госпитализаций – на 29 % ($P=0,006$), а риск ВСС – на 58 % ($P=0,008$) [23].

Среди больных, включенных в исследование EPHEBUS, проведено дополнительное фармакоэкономическое исследование. При этом учитывали стоимость медикаментов, затраты на амбулаторное лечение и госпитализации, а также увеличение продолжительности жизни. Оказалось, что терапия эплереноном не только предупреждает неблагоприятные исходы, но и обладает экономической эффективностью [34].

Интересно отметить, что смертность в группе плацебо и влияние эплеренона на смертность оказались меньше, чем смертность и влияние на нее спиронолактона в исследовании RALES. Это может быть связано с тем, что в целом в исследовании EPHEBUS участвовали пациенты с менее выраженной систолической дисфункцией (ФВ ЛЖ в среднем составила 33 по сравнению с 25 % в RALES). Кроме того, более низкий уровень смертности может быть связан с более широким использованием β -адреноблокаторов при СН, а также положительным влиянием процедур реваскуляризации у лиц с перенесенным ИМ.

Результаты исследования EPHEBUS, в том числе анализ риска неблагоприятных исходов в ранний период после ИМ (первые 30 дней), стали основанием для включения эплеренона в рекомендации по лечению больных с ОИМ [20]. Эплеренон необходимо назначать пациентам с ОИМ, имеющим клинические признаки СН (II–III класс по Killip) или со снижением ФВ ЛЖ

< 40 %. Прием эплеренона должен начинаться после стабилизации параметров гемодинамики и продолжаться длительно после острого ИМ в качестве средства вторичной профилактики осложнений. Как и у пациентов с СН, применение эплеренона у больных с перенесенным ИМ требует контроля уровня калия крови.

Результаты исследования EMPHASIS-HF.

В исследовании EMPHASIS-HF изучали эффективность эплеренона у пациентов с систолической СН и симптомами легкой степени (II ФК по NYHA). Включали лиц в возрасте не менее 55 лет, у которых ФВ ЛЖ была ≤ 30 % или ≤ 35 % при QRS более 130 с, и которые за 6 мес до исследования были госпитализированы по поводу сердечно-сосудистых причин, или у которых уровень мозгового натрийуретического пептида в плазме крови составлял не менее 250 пг/мл или уровень предшественника его терминального фрагмента – не менее 500 пг/мл у мужчин (750 пг/мл у женщин) [38].

Начальная доза эплеренона составляла 25 мг 1 раз в сутки. Через 4 нед дозу повышали до 50 мг 1 раз в сутки при условии, что уровень калия в плазме крови не достигал 5 ммоль/л. Или же при расчетной скорости клубочковой фильтрации 30–49 мл/(мин · 1,73 м²) начальная доза эплеренона составляла 25 мг 1 раз в 2 сут и в дальнейшем повышалась до 25 мг 1 раз в сутки.

В целом рандомизировано 2737 пациентов, которым назначены эплеренон или плацебо на фоне базового лечения диуретиками (85 %), ингибиторами АПФ (78 %), блокаторами рецепторов ангиотензина II (19 %), β -адреноблокаторами (87 %), антитромботическими препаратами (88 %), липидоснижающими средствами (63 %) и гликозидами наперстянки (27 %) [13]. Средняя ФВ ЛЖ составляла 26 %, а средняя продолжительность комплекса QRS – 122 мс. Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу СН) отмечена у 249 (18,3 %) пациентов в группе применения эплеренона и у 356 (25,9 %) – в группе плацебо (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,54–0,74; $P < 0,001$) [29].

Вторичную конечную точку (общая смертность) регистрировали у 171 (12,5 %) пациента в группе применения эплеренона и у 213 (15,5 %) – в группе плацебо (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,62–0,93; $P = 0,008$). Смерть от сердечно-сосудистых причин была зафиксирована у 147 (10,8 %) больных в группе эплеренона и у 185 (13,5 %) – в группе плацебо (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,61–0,93; $P = 0,01$).

В течение исследования гиперкалиемия (уровень калия в плазме крови $> 5,5$ ммоль/л) возникала у 158 (11,8 %) пациентов в группе применения эплеренона и у 96 (7,2 %) – в группе плацебо ($P < 0,001$). Гипокалиемия (уровень калия в плазме крови < 4 ммоль/л) в группе применения эплеренона возникала с достоверно более низкой частотой, чем в группе плацебо (38,9 % в группе эплеренона и 48,4 % в группе плацебо, $P < 0,0001$).

Роль эплеренона в профилактике ВСС. В исследовании EPHEsus использование эплеренона в дозе 25–50 мг/сут ассоциировалось с уменьшением на 21 % ($P < 0,02$) частоты возникновения ВСС и уменьшением на 15 % ($P < 0,008$) общей смертности у пациентов с СН и дисфункцией ЛЖ после перенесенного ИМ [27].

В этом исследовании 83 % больных получали ингибиторы АПФ и/или блокаторы рецепторов ангиотензина II, а 75 % пациентов применяли β -адреноблокаторы до выписки из стационара. Субанализ показал, что эплеренон также был эффективным для снижения частоты возникновения ВСС у больных с максимальной терапией, включающей ацетилсалициловую кислоту, реперфузионную терапию, статины, ингибиторы АПФ и/или блокаторы рецепторов ангиотензина II и β -адреноблокаторы. Таким образом, эплеренон обладает дополнительным эффектом для уменьшения частоты возникновения ВСС и снижения общей летальности у больных с СН по сравнению со стандартной терапией. Как известно, у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ и/или СН, первые 30 сут являются периодом повышенного риска ВСС [30]. В исследовании EPHEsus эплеренон снижал на 37 % частоту возникновения ВСС ($P < 0,051$) и на 31 % общую смертность ($P < 0,004$) именно на протяжении этого периода высокого риска [26]. Причем, чем раньше начинается терапия эплереноном, тем выше эффективность для снижения частоты возникновения ВСС. С другой стороны, у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ, ассоциированной с желудочковой асинхронией, эффективность эплеренона сопоставима с ресинхронизирующей терапией по предупреждению ВСС [5]. Но на сегодня нет убедительных доказательств эффективности ресинхронизирующей терапии в уменьшении частоты ВСС в ранний постинфарктный период, поскольку такие исследования не проводили [4].

Несмотря на то, что АА влияют на многие механизмы, ассоциированные с ВСС, малове-

роятно, что какой-нибудь один механизм объясняет уменьшение частоты возникновения ВСС у пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ, равно как и у больных с левожелудочковой недостаточностью и СН после перенесенного ИМ. Каждый из механизмов в результате активации АА является важным в регулировании уровней ренального натрия, калия и концентрации магния в дистальных почечных канальцах. Немаловажно и то, что МР присутствуют и в других тканях, таких как миокард, сосудистая стенка, гломерулы и мозг [11]. При СН экспрессия МР в миокарде увеличивается [27]. Активация МР также прямо влияет на электрические свойства желудочков, что может быть субстратом для аритмий и ВСС [21]. Активация МР на уровне ткани сопряжена с потерей калия, апоптозом, фиброзом, гипертрофией и активацией центральной симпатической нервной системы [32]. Нарастание фиброза миокарда сопряжено с ремоделированием ЛЖ, результатом чего может быть электрическая негомогенность и нарушения ритма. На клеточном уровне альдостерон принимает участие в регулировании ряда ионных каналов, которые сопряжены с потенциалом кардиомиоцитов, в первую очередь с удлинением потенциала действия. Это ведет к аритмогенезу, причем эти изменения наступают в течение недели с момента возникновения ИМ, еще до морфологических изменений в желудочках, а использование АА может предупредить эти эффекты [22, 33]. Таким образом, очевидно, что раннее использование эплеренона препятствует развитию фиброза миокарда и соответственно ВСС. Активация МР приводит к блокированию норэпинефрина, потребляемого миокардом, что способствует увеличению циркулирующего норэпинефрина и потенцированию желудочковых аритмий. В противоположность, АА улучшают потребление норэпинефрина миокардом и снижают желудочковые нарушения ритма. Эплеренон также улучшает парасимпатическую активность, что подтверждается улучшением показателей вариабельности ритма сердца, дисперсии интервала QT и барорецепторной функции. Эти изменения также ассоциируются с увеличением биодоступности оксида азота, в результате чего увеличивается высвобождение норэпинефрина с терминалей симпатических нервных волокон, что взаимосвязано с эндотелиальной функцией и функцией тромбоцитов [19]. Имеются данные, что АА уменьшают уровень ингибитора плазминогена, улучшают

фибринолизис и предупреждают возникновение тромбозов [3]. В зависимости от обстоятельств, тот или иной из вышеперечисленных механизмов, возможно, имеет специфическую важность в предотвращении ВСС. Воздействие эплеренона на снижение частоты возникновения ВСС в ранний период после перенесенного ИМ в большей степени реализуется за счет влияния на электрическое ремоделирование миокарда, тогда как влияние на ремоделирование желудочков, фиброз и гипертрофию такое же, или даже более важно в предупреждении ВСС в отдаленном прогнозе.

Выводы

Эплеренон играет важную роль в первичной профилактике ВСС у пациентов с тяжелой ХСН и сниженной ФВ ЛЖ, равно как и у пациентов с СН после перенесенного ИМ.

В арсенале практикующего врача имеется селективный АА эплеренон, позволяющий блокировать активность альдостерона и отличающийся лучшей, чем спиронолактон, переносимостью. Эплеренон применяют у пациентов с ХСН, а также у больных, перенесших ИМ, как средство вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Пархоменко О.М., С.М.Кожухов, О.І. Іркін. Гостра серцева недостатність у хворих на інфаркт міокарда в умовах сучасного лікування: особливості перебігу, вплив на коротко- та довготривалі прогнози // Укр. кардіол. журн.– 2009.– № 5.– С. 17–24.
2. Aroor A.R., Demarco V.G. et al. The role of tissue Renin-Angiotensin-aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness // *Front. Endocrinol.*– 2013.– Vol. 4.– P. 161.
3. Bodary P.F., Sambaziotis C., Wickenheiser K.J. et al. Aldosterone promotes thrombosis formation after arterial injury in mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006.– Vol. 26.– P. 233.
4. Bursi F., Weston S.A., Redfield M.M. et al. Systolic and diastolic heart failure in the community // *JAMA.*– 2006.– Vol. 296.– P. 2209–2216.
5. Cleland J.G., Daubert J.C., Erdmann E. et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure // *New Engl. J. Med.*– 2005.– Vol. 352.– P. 1539–1549.
6. Cook C.S., Berry L.M., Kim D.H. et al. Involvement of CYP3A in the metabolism of eplerenone in humans and dogs: differential metabolism by CYP3A4 and CYP3A5 // *Drug Metab. Dispos.*– 2002.– Vol. 30 (12).– P. 1344–1351.
7. D'Alessandro R., Masarone D., Buono A. et al. Natriuretic peptides: molecular biology, pathophysiology and clinical implications for the cardiologist // *Future Cardiol.*– 2013.– Vol. 4.– P. 519–534.
8. Dhillon S. Eplerenone: a review of its use in patients with chronic systolic heart failure and mild symptoms // *Drugs.*– 2013.– Vol. 73 (13).– P. 1451–1462.
9. Eschalier R., McMurray J.J., Swedberg K. et al. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high-risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of EMPHASIS-HF study subgroups // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 62 (17).– P. 1585–1593.
10. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association // *Circul.*– 2014 – Vol. 129 (3).– P. 28–292.
11. Hu X., Funder J.W. The evolution of mineralocorticoid receptors

// Mol. Endocrinol.– 2006.– Vol. 20.– P. 1471–1478.

12. Iqbal J., Parviz Y., Pitt B. et al. Selection of a mineralocorticoid receptor antagonist for patients with hypertension or heart failure // Eur. J. Heart Fail.– 2014.– Vol. 16 (2).– P. 143–150.
13. Krum H., Shi H., Pitt B. et al. 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.– Vol. 6 (4).– P. 711–718.
14. McMachon E. Recent studies with eplerenone, a novel selective aldosterone receptor antagonist // Curr. Opin. Pharmacol.– 2001.– Vol. 1.– P. 190–196.
15. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur. Heart J.– 2012.– Vol. 33.– P. 1787–1847.
16. Mulatero P., Milan A., Williams T.A., Veglio F. Mineralocorticoid receptor blockade in the protection of target organ damage // Cardiovasc. Hematol. Agents. Med. Chem. 2006.– Vol. 4 (1).– P. 75–91.
17. Nagarajan V., Chamsi-Pasha M., Tang W.H. The role of aldosterone receptor antagonists in the management of heart failure: an update // Cleve Clin. J. Med.– 2012.– Vol. 79 (9).– P. 631–639.
18. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update // Eur. Heart J.– 2014.– Vol. 35 (42).– P. 2950–2959.
19. Nicoletti A., Mandet C., Challah M. et al. Mediators of perivascular inflammation in the left ventricle of renovascular hypertensive rats // Cardiovasc. Res. 1996.– Vol. 31.– P. 585–595.
20. O'Gara P., Kushner F., Ascheim D. et al. ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines // Circulation.– 2013.– Vol. 127.– P. e362–e425.
21. Ouvrard-Pascaud A., Sainte-Marie Y., Benitah J.P. et al. Conditional mineralocorticoid receptor expression in the heart leads to life-threatening arrhythmias // Circul.– 2005.– Vol. 111.– P. 3025–3033.
22. Perrier E., Kerfant B.G., Lalevee N. et al. Mineralocorticoid receptor antagonism prevents the electrical remodeling that precedes cellular hypertrophy after myocardial infarction // Circul.– 2004.– Vol. 110.– P. 776–783.
23. Pitt B., Gheorghiadu M., Zannad F. et al. Evaluation of eplerenone in the subgroup of EPHEsus patients with baseline left ventricular ejection fraction $\geq 30\%$ // Eur. J. Heart Fail.– 2006.– Vol. 8 (3).– P. 295–301.
24. Pitt B., Remme W., Zannad F. et al. M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // New Engl. J. Med.– 2003.– Vol. 348.– P. 1309–1321.
25. Pitt B., Roniker B. Eplerenone, a novel selective aldosteron

- receptor antagonist (SARA): dose – finding study in patients with heart failure // J. Am. Coll. Cardiol.– 1999.– Vol. 33.– P. 188A–189A.
26. Pitt B., White H., Nicolau J. et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure // J. Am. Coll. Cardiol.– 2005.– Vol. 46 (3).– P. 425–431.
27. Pitt B., Remme W., Zannad F. et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // New Engl. J. Med.– 2003.– Vol. 348.– P. 1309–1321.
28. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators // New Engl. J. Med.– 1999.– Vol. 341.– P. 709–717.
29. Rogers J.K., McMurray J.J., Pocock S.J. et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms: analysis of repeat hospitalizations // Circul.– 2012.– Vol. 126 (19).– P. 2317–2323.
30. Steg P.G., Dabbous O.H., Feldman L.J. et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) // Circul.– 2004.– Vol. 109.– P. 494–499.
31. Struthers A., Krum H., Williams G.H. A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone // Clin. Cardiol.– 2008.– Vol. 31 (4).– P. 153–158.
32. Struthers A.D. Impact of aldosterone on vascular pathophysiology // Congest. Heart Fail.– 2002.– Vol. 8.– P. 18–22.
33. Suzuki S., Ohkusa T., Sato T. et al. Effects of aldosterone on the gap junction channel protein connexin 43 in neonatal rat ventricular myocytes // J. Cardiac. Fail.– 2006.– Vol. 12.– P. S165.
34. Szucs T.D., Holm M.V., Schwenkglens M. et al. Cost-effectiveness of eplerenone in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction – an analysis of the EPHEsus study from a Swiss perspective // Cardiovasc. Drugs Ther.– 2006.– Vol. 20 (3).– P. 193–204.
35. van den Berg T.N., Rongen G.A., Fröhlich G.M. et al. The cardio-protective effects of mineralocorticoid receptor antagonists // Pharmacol. Ther.– 2014.– Vol. 142 (1).– P. 72–87.
36. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 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 // J. Am. Coll. Cardiol.– 2013.– Vol. 62 (16).– P. 147–239.
37. Yoshida M., Ma J., Tomita T. et al. Mineralocorticoid receptor is overexpressed in cardiomyocytes of patients with congestive heart failure // Congest. Heart Fail.– 2005.– Vol. 11.– P. 12–16.
38. Zannad F., McMurray J.J., Krum H. et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms // New Engl. J. Med.– 2011.– Vol. 364 (1).– P. 11–21.

Поступила 12.01.2015 г.

Наукові докази ефективності еплеренону у хворих з дисфункцією лівого шлуночка: від інфаркту міокарда до серцевої недостатності

С.М. Кожухов, О.М. Пархоменко

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

Альдостерон відіграє важливу патофізіологічну роль у післяінфарктному ремоделюванні серця і розвитку серцевої недостатності. Відповідно блокатори рецепторів альдостерону, зокрема еплеренон, широко використовують для лікування серцевої недостатності після перенесеного інфаркту міокарда та у хворих на хронічну серцеву недостатність. У статті висвітлено клінічні докази ефективності еплеренону в пацієнтів із серцевою недостатністю та перспективи використання препарату.

Ключові слова: інфаркт міокарда, гостра серцева недостатність, дисфункція лівого шлуночка, хронічна серцева недостатність.

Scientific evidence of efficiency of eplerenone in patients with left ventricular dysfunction: from myocardial infarction to heart failure

S.M. Kozhukhov, O.M. Parkhomenko

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Aldosterone plays a major pathophysiological role in post-myocardial infarction cardiac remodeling and heart failure. Therefore blockers of the aldosterone receptors such as eplerenone have gained widespread use in the treatment of myocardial infarction with heart failure and chronic heart failure. The article outlines the clinical evidence on the efficacy of eplerenone in heart failure and clinical perspectives for its use.

Key words: myocardial infarction, congestive heart failure, left ventricular dysfunction, chronic heart failure.