

# Наукові огляди

УДК 116.12-008.64-07-085.22(048.8)

*С.В. Білецький, Т.В. Казанцева, О.А. Петринич, В.В. Бойко*

## АНТАГОНІСТИ МІНЕРАЛОКОРТИКОЇДНИХ РЕЦЕПТОРІВ У ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

**Резюме.** В огляді літератури наводяться результати досліджень щодо застосування антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів альдостерону спіронолакто-

ну і еплеренону в осіб із хронічною серцевою недостатністю.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, спіронолактон, еплеренон.

В останні десятиліття хронічна серцева недостатність (ХСН) стала найважливішою епідеміологічною та медико-соціальною проблемою в усьому світі. Найбільш частими причинами ХСН є ішемічна хвороба серця (ІХС) та інфаркт міокарда [27]. Незважаючи на очевидні успіхи останніх десятиліть в галузі вивчення патогенезу і пошуків ефективних шляхів лікування, ХСН як і раніше залишається одним із найважчих і прогностично несприятливих захворювань серцево-судинної системи.

Найбільш сучасну теорію виникнення ХСН представляє нейрогормональна модель, що одержала найбільший розвиток у 80-90-ті рр. ХХ ст. Доведено, що в реалізації компенсаторних гемодинамічних механізмів, що функціонують при серцевій недостатності, провідна роль належить гіперактивації локальних або тканинних нейрогормонів. В основному це симпато-адреналова система (САС) і її ефектори – адреналін та норадреналін і ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) і її ефектори – ангіотензин II (А II) і альдостерон [3]. На початкових етапах розвитку захворювання активація цих систем носить адаптаційний характер і спрямована на збереження достатнього серцевого викиду, системного артеріального тиску і перфузії органів і тканин. Однак тривала надмірна активація нейрогормональних систем призводить до надмірної затримки натрію і води в організмі (набряки), різкого збільшення загального периферійного опору судин, надмірного зростання перед- і післянавантаження, що веде до зниження функції серця, прогресуючого пошкодження серцевого м'яза і формування біогенної дилатації серця.

Наприкінці 80-х – початку 90-х років, зважаючи на результати класичних досліджень CONSENSUS [36], V-HeFT II [12] і SOLVD [37], саме інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) стали основою патогенетичного лікування ХСН. Показано, що у хворих на ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) іАПФ зменшують смертність та захворюваність.

Отже, наріжним каменем лікування ХСН сьогодні є використання препаратів, що гальму-

ють активність РААС і САС. Без застосування іАПФ, блокаторів рецепторів А II, бета-блокаторів і антагоністів альдостерону неприпустиме сучасне лікування хворих на ХСН [3].

Останнім часом активно обговорюється роль одного з кінцевих продуктів каскаду РААС альдостерону в патогенезі ХСН. В основному альдостерон синтезується в корі надниркових залоз. Також існує і місцевий синтез альдостерону в ендотеліальних і гладеньком'язових клітинах судин, у серцевому м'язі [33]. Встановлено наявність мінералокортикоїдних рецепторів (МКР) як в епітеліальних, так і неепітеліальних тканинах, включаючи нирки, товсту кишку, судини, головний мозок, серце і жирову тканину, які з однаковою афінністю зв'язуються як із мінералокортикоїдами, так і кортикостероїдами. Крім добре відомої дії альдостерону на нирки, включаючи реабсорбцію натрію і супутню втрату калію та іонів водню, даний гормон активує симпатичний відділ вегетативної нервової системи, збільшує вільнорадикальне окиснення, що зумовлює розвиток запалення, ремоделювання, апоптозу і фіброзу [2].

Секреція альдостерону контролюється РААС (при її активації синтез альдостерону зростає), САС, адреналокортикотропним гормоном, передсердним натрійуретичним пептидом, допаміном, рівнем каліємії [16, 18]. За фізіологічні ефекти альдостерону відповідають МКР, які наявні в епітелії ниркових каналців, ендотелії і гладеньких клітинах судин, серці, легенях, нервовій системі. До класичних ефектів активації МКР відноситься, перш за все, вплив на водно-електролітний баланс.

У хворих на ХСН концентрація альдостерону в плазмі значно зростає [7], вона може більш ніж у 20 разів перевищувати його рівні у здорових осіб [28, 38].

Приблизно у 30 % хворих із систолічною дисфункцією ЛШ концентрація альдостерону в крові перевищує верхню межу норми (>15,0 нг/дл), незважаючи на прийом іАПФ [30, 23].

Упродовж багатьох років вважалося, що альдостерон діє переважно як регулятор гомеостазу

натрію, калію і води [15, 19]. Високий рівень мінералокортикоїдного гормону альдостерону пов'язувався із затримкою рідини в організмі і електролітним дисбалансом (затримкою натрію і втратою калію). Однак дослідження 1990-х рр. минулого століття і початку XXI ст. довели, що негативна роль гіперальдостеронізму при ХСН також пов'язана з розвитком фіброзу міокарда, периваскулярного запалення, дисфункції ендотелію і васкулопатії, процесами ремоделювання, індукуванням оксидативного стресу, стимуляцією апоптозу кардіоміоцитів, прогресуючим погіршенням функції серця, ризиком розвитку життєво небезпечних аритмій, провокуванням коронарної і серцевої недостатності [5, 13, 14, 17, 20].

За даними [21, 28, 34], альдостерон є одним з важливих нейрогуморальних факторів розвитку електричного ремоделювання міокарда у хворих на ХСН та в постінфарктних пацієнтів, він сприяє розвитку в них порушень реполяризації і змін функції іонних каналів мембрани міокардіоцитів, підвищує ризик виникнення життєво небезпечних шлуночкових порушень ритму. Клітинні ефекти альдостерону реалізуються через ліганд-активованій фактор транскрипції (мінералокортикоїдний рецептор), який при стимуляції входить в ядро і включає транскрипцію певних генів. У серці визначаються мінералокортикоїдні рецептори [29] і локальний синтез альдостерону у хворих на ХСН [31].

Антагоністи альдостерону близько 50 років широко використовують у лікуванні ХСН. Перший представник цієї групи – спіронолактон почали застосовувати в Україні в 70-х роках минулого століття в терапії тяжкої ХСН та резистентного набрякового синдрому [5]. З кінця 80-х років після повсюдного ствердження іАПФ як стандартного підходу до лікування ХСН ділянка застосування спіронолактону (антагоніста альдостерону) при ХСН помітно збузилася. Вважалося, що при застосуванні іАПФ реально досягти досить вираженого і стабільного пригнічення синтезу альдостерону [1].

Але з часом роль та місце антагоністів альдостерону в лікуванні ХСН змінилися. До середини 90-х років намітилася тенденція до розширення перспектив застосування антагоністів альдостерону у хворих на ХСН. Представлені переконливі докази того, що при застосуванні іАПФ лише на початковому етапі досягається транзиторне пригнічення синтезу альдостерону (що було позначено терміном «вислизання» альдостерону) [1, 10].

У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів з лікування ХСН 2012 року значно зміцнилася позиція антагоністів альдостерону [4, 8]. Розрізняють неселективний (спіронолактон) і селективний (еплеренон) антагоністи МКР альдостерону. Спіронолактон – неселективний конкурентний антагоніст МКР, який структурно схожий із прогестероном і метаболізується в печінці в активні метаболіти. Крім того, спіронолактон

діє і як антагоніст андрогенових рецепторів, слабкий антагоніст кортикостероїдних рецепторів і агоніст прогестеронових рецепторів. Така дія спіронолактону на рецептори зумовлює також розвиток його побічних ефектів, включаючи гіперкаліємію, гіпонатріємію, гінекомастію, імпотенцію, порушення менструального циклу, гірсутизм та зниження лібідо [2, 32].

Еплеренон – перший високоселективний конкурентний антагоніст МКР, що має явні переваги перед неселективним антагоністом МКР – спіронолактоном. Еплеренон володіє меншою спорідненістю до рецепторів прогестерону і андрогенових рецепторів, що багато в чому пояснює його кращу переносимість і меншу частоту розвитку ендокринологічних ускладнень (у вигляді гінекомастії та імпотенції у чоловіків або дисменореї у жінок) [22, 25].

Вплив антагоністів альдостерону на клінічний перебіг і прогноз пацієнтів з ХСН вивчався в клінічних дослідженнях – RALES, EPHEBUS, EMPHASIS-HF. У 1999 році були опубліковані дані подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study), що стало, без сумніву, поворотним етапом для формування сучасних поглядів на місце антагоністів альдостерону в лікуванні ХСН. У це дослідження увійшли 1663 пацієнти з тяжкою ХСН (фракція викиду ЛШ <35 %), які вже отримували іАПФ, петльові діуретики, дигоксин,  $\beta$ -адреноблокатори. На додаток до цієї стандартної терапії пацієнти були рандомізовані на прийом малої дози спіронолактону (25 мг/добу) або плацебо. Результати RALES показали значне поліпшення прогнозу в групі спіронолактону порівняно з групою плацебо, внаслідок чого дослідження було припинено достроково, через 24 місяці після початку. Смертність у групі спіронолактону виявилася на 30 % нижче, ніж у групі плацебо. Крім того, при використанні спіронолактону мало місце зниження частоти госпіталізацій внаслідок погіршення ХСН (на 35 %), зменшення вираженості клінічних проявів ХСН [1, 3, 11].

У дослідження EPHEBUS (2003 рік) увійшло 6632 хворих у терміні від 3 до 14 днів від початку інфаркту міокарда за умови наявності систолічної дисфункції ЛШ і клінічних проявів ХСН. Призначення селективного антагоніста рецепторів альдостерону – еплеренону – у невеликій дозі (25-50 мг/добу) на додаток до вже використовуваної «оптимальної» терапії дозволяло чітко поліпшити серцево-судинний прогноз. Додавання еплеренону до лікування протягом тільки 30 днів дозволяло знизити частоту раптової смерті на 59 %. Переносимість еплеренону в дослідженні EPHEBUS була хорошою. Застосування еплеренону не супроводжувалося появою таких (властивих Спіронолактону) побічних ефектів, як гінекомастія, мастодія, патологічні вагінальні кровотечі. У групі хворих, які отримували еплеренон, нижче, порівняно з групою плацебо, була

частота гіпокаліємії і вище – гіперкаліємії (транзиторної і нефатальної) [1, 3, 26].

У 2010 році результати дослідження EMPHASIS-HF переконливо показали, що додавання еплеренону до стандартної терапії пацієнтів з помірними симптомами ХСН (II ФК NYHA) будь-якого генезу або систолічною дисфункцією ЛШ з ФВ ЛШ <30 % або 30-35 % призводило до зниження ризику загальної смертності, смертності унаслідок ХСН і числа госпіталізацій через загострення СН. У цілому на тлі прийому еплеренону ризик появи основного комбінованого показника несприятливих клінічних результатів – смерті від ССЗ/госпіталізації з приводу СН – зменшився на 37 % ( $p < 0,0001$ ), а госпіталізації з будь-якої причини – на 23 % ( $p < 0,0001$ ) [25].

Згідно з Рекомендаціями Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих [9], призначення на тривалий термін спіронолактону показане пацієнтам із вираженою (III-IV ФК за NYHA) ХСН, які вже отримують іАПФ,  $\beta$ -адреноблокатори та діуретики. Тривалий прийом іншого антагоніста альдостерону – еплеренону – показаний з тією ж метою пацієнтам після інфаркту міокарда із систолічною дисфункцією ЛШ, що мають ознаки ХСН або супутній цукровий діабет.

Слід пам'ятати про необхідність ретельного спостереження за рівнем електролітів у крові при одночасному прийомі антагоністів МКР і іАПФ або блокаторів рецепторів А II [24, 35]. Не рекомендується поєднувати лікування еплереноном і застосування нестероїдних протизапальних засобів. При діареї або іншій дегідратації прийом антагоністів альдостерону потрібно скасовувати [6].

### Література

1. Антагонисты альдостерона в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью и постинфарктных больных / А.Э. Багрий, А.И. Дядык, Е.В. Щукина [и др.] // Серц. недостатність. – 2010. – № 1. – С. 32-43.
2. Гиляревский С.Р. Роль антагонистов рецепторов альдостерона в профилактике и лечении сердечно-сосудистых и почечных заболеваний: реальность и перспективы / С.Р. Гиляревский, М.В. Голшмид, И.М. Кузьмина // Рус. мед. ж. – 2014. – № 23. – С. 1689-1693.
3. Дзяк Г.В. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как краеугольный камень лечения хронической сердечной недостаточности / Г.В. Дзяк, Л.И. Васильева // Серц. недостатність. – 2009. – № 1. – С. 18-30.
4. Жарінов О.Й. Еволюція рекомендацій з медикаментозного та хірургічного лікування серцевої недостатності / О.Й. Жарінов // Мед. світу. – 2012. – Т. XXIII, Ч. 41. – С. 5-10.
5. Жарінов О.Й. Спіронолактон у сучасній кардіологічній практиці: відомі та нові факти / О.Й. Жарінов // Здоров'я України. – 2016. – № 1 (44). – С. 31-33.
6. Кожухов С.Н. Научные доказательства эффективности эплеренона у больных с дисфункцией левого желудочка: от инфаркта миокарда к сердечной недостаточности / С.Н. Кожухов, А.Н. Пархоменко // Укр. кардіол. ж. – 2015. – № 1. – С. 105-111.

7. Курята О.В. Маса тіла та рівні альдостерону, лептину у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду / О.В. Курята, Ю.С. Кушнір // Сучас. мед. технології. – 2014. – № 1. – С. 12-16.
8. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрий [та ін.] // Режим доступу: [http://ukrsn.com/рекомендації-3-діагностики\\_та\\_лікування-371/](http://ukrsn.com/рекомендації-3-діагностики_та_лікування-371/).
9. Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих (скорочений варіант) // Східноєвроп. ж. внутр. та сім. медицини. – 2015. – № 1. – С. 65-71.
10. Способны ли ингибиторы АПФ эффективно контролировать активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при длительном лечении хронической сердечной недостаточности? / В.Ю. Мареев, А.А. Скворцов, С.М. Челмакина [и др.] // Кардиология. – 1999. – № 2. – С. 27-34.
11. Ташук В.К. Нові підходи до діагностики та лікування серцевої недостатності / В.К. Ташук, О.С. Полянська, О.І. Гулага // Бук. мед. вісник. – 2014. – Т. 18, № 2 (70). – С. 159-161.
12. A comparison of enalapril with hydralasine – isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure / J.N. Cohn, G. Johnson, S. Ziesche [et al.] // New Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 325, № 5. – P. 303-310.
13. Aldosterone directly induces myocyte apoptosis through calcineurin-dependent pathways / A. Mano, T. Tatsumi, J. Shiraishi [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 110, № 3. – P. 317-323.
14. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart / R. Rocha, A.E. Rudolph, G.E. Friedrich [et al.] // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2002. – Vol. 283, № 5. – H1802-1810.
15. Aldosterone receptor antagonists: current perspectives and therapies / J.L. Guichard, D. Clark, D.A. Calhoun [et al.] // Vasc. Health Risk. Manag. – 2013. – Vol. 9. – P. 321-331.
16. Aldosterone remodels human endothelium / H. Oberleithner, C. Riethmuller, T. Ludwig [et al.] // Acta Physiol. – 2006. – Vol. 187, № 1-2. – P. 305-312.
17. Aldosterone stimulates matrix metalloproteinases and reactive oxygen species in adult rat ventricular cardiomyocytes / M.K. Rude, Duhaney, G. Kuster [et al.] // Hypertension. – 2005. – Vol. 46, № 3. – P. 555-561.
18. Aldosterone, mineralocorticoid receptors, and vascular inflammation / A. Fiebeler, D.N. Muller, E. Shagdarsuren [et al.] // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2007. – Vol. 16, № 3. – P. 134-142.
19. Cohn J.N. Cardiovascular effects of aldosterone and post-acute myocardial infarction pathophysiology / J.N. Cohn, W. Colucci // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 97, № 10. – P. 4-12.
20. Conditional mineralocorticoid receptor expression in the heart leads to life-threatening arrhythmias / A. Ouvrard-Pascaud, Y. Sainte-Marie, J.P. Benitah [et al.] // Circul. – 2005. – Vol. 111, № 23. – P. 3025-3033.
21. DeMello W.C. Beneficial effect of eplerenone on cardiac remodeling and electrical properties of the failing heart / W.C. DeMello // J. Renin-Angiotensin-Aldosterone System. – 2006. – Vol. 7, № 1. – P. 40-46.
22. Dhillon S. Eplerenone: a review of its use in patients with chronic systolic heart failure and mild symptoms / S. Dhillon // Drugs. – 2013. – Vol. 73, № 13. – P. 1451-1462.
23. Elevated plasma aldosterone levels despite complete inhibition of the vascular angiotensin-converting enzyme in chronic heart failure / U.P. Jorde, T. Vittorio, S.D. Katz [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106, Issue 9. – P. 1055-1057.
24. EPHEsus Investigators. Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study

- (EPHESUS) / B. Pitt, G. Bakris, L.M. Ruilope [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118, Issue 16. – P. 1643-1650.
25. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms / F. Zannad, J.J. McMurray, H. Krum [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364, № 1. – P. 11-21.
  26. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction / B. Pitt, W. Remme, F. Zannad [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348, № 14. – P. 1309-1321.
  27. 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 / J.J. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14, Issue 8. – P. 803-869.
  28. High Plasma Aldosterone Levelson Admission Are Associated With Deathin Patients Presenting With Acute STElevation Myocardial Infarction / F.Beygui, J.P. Collet, J.J. Benoliel [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114, Issue 24. – P. 2604-2610.
  29. Mineralocorticoid receptor over expression in embryonic temcell-derived cardiomyocytes in creases their beating frequency / D. Le Menuet, M. Munier, G. Meduri [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2010. – Vol. 87, Issue 3. – P. 467-475.
  30. Pitt B. «Escape» of aldosterone production in patients with left ventricular dysfunction treated with an angiotensin converting enzyme inhibitor: implications for therapy / B. Pitt // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 1995. – Vol. 9, Issue 1. – P. 145-149.
  31. Renin-angiotensin-aldosterone system and natriuretic peptide system – reference to cardiovascular disease / H. Yasue, Y. Mizuno, E. Harada [et al.] // *Nippon Rinsho*. – 2004. – Vol. 62, Suppl 9. – P. 164-169.
  32. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high-risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of EMPHASIS-HF study subgroups / R. Eschalier, J.J. McMurray, K. Swedberg [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62, № 17. – P. 1585-1593.
  33. Selection of a mineralocorticoid receptor antagonist for patients with hypertension or heart failure / J. Iqbal, Y. Parviz, B. Pitt [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2014. – Vol. 16, Issue 2. – P. 143-150.
  34. Selective aldosterone blockade suppresses atrial tachyarrhythmias in heart failure / S.C. Shroff, K. Ryu, N.L. Martovitz [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2006. – Vol. 17, № 5. – P. 534-541.
  35. The Adequacy of Laboratory Monitoring in Patients Treated With Spironolactone for Congestive Heart Failure / K.B. Shah, K. Rao, R. Sawyer [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46, Issue 5. – P. 845-849.
  36. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) // *New Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 316, № 23. – P. 1429-1435.
  37. The SOLVD Investigators: Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure / J.N. Cohn, G. Johnson, S. Lieshe [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325, № 5. – P. 293-302.
  38. Weber K.T. Aldosterone in congestive heart failure / K.T. Weber // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345, № 23. – P. 1689-1697.

## АНТАГОНИСТЫ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*С.В. Билецкий, Т.В. Казанцева, О.А. Петринич, В.В. Бойко*

**Резюме.** В литературном обзоре приводятся результаты исследований по применению антагонистов минералокортикоидных рецепторов альдостерона спиронолактона и эплеренона у лиц с хронической сердечной недостаточностью.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, спиронолактон, эплеренон.

## MINERALOCORTICOID RECEPTOR ANTAGONISTS FOR TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE (REVIEW OF LITERATURE)

*S.V. Biletskyi, T.V. Kazantseva, O.A. Petrynich, V.V. Boyko*

**Abstract.** The review of literature presents the results of investigations on the use of mineralocorticoid receptor antagonists of aldosterone, such as spironolactone and eplerenone in patients with chronic heart failure.

**Key words:** chronic heart failure, spironolactone, eplerenone.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.С. Полянська

*Buk. Med. Herald.* – 2017. – Vol. 21, № 1 (81). – P. 196-199

Надійшла до редакції 28.12.2016 року