

Пациент с хронической сердечной недостаточностью. Выбор оптимальной терапии

Оксана Михайловна Драпкина, Дарига Уайдинична Акашева*

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

В основе современных представлений о патогенезе сердечной недостаточности лежит теория хронической гиперактивации нейрогормональных систем, в частности, симпатoadренальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой. Медикаментозное блокирование этих двух систем доказало свою эффективность в лечении сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка (<40%). Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторами, являются нейрогуморальными модуляторами, применяемыми для лечения данной категории пациентов с сердечной недостаточностью. Несмотря на высокую эффективность антагонистов минералокортикоидных рецепторов, их назначение в клинической практике остается недостаточным. Цель данной статьи – показать место антагонистов минералокортикоидных рецепторов в комплексном лечении пациента с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, эплеренон.

Для цитирования: Драпкина О.М., Акашева Д.У. Пациент с хронической сердечной недостаточностью. Выбор оптимальной терапии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(4):482-488. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-482-488>

Patient with Chronic Heart Failure. Rational Choice of Therapy

Oksana M. Drapkina, Dariga U. Akasheva*

National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10-3, Moscow, 101990 Russia

The theory of chronic hyperactivation of neurohormonal systems, in particular, sympathoadrenal and renin-angiotensin-aldosterone, is the basis of modern concepts of the pathogenesis of heart failure. The medicinal blocking of these two systems has proved to be effective in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction (<40%). Antagonists of mineralocorticoid receptors, along with angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers, are neurohumoral modulators. They are used to treat patients with heart failure with reduced ejection fraction. The prescription of mineralocorticoid receptor antagonists in clinical practice remains insufficient despite their high efficacy. Demonstration of the site of mineralocorticoid receptor antagonists in the complex treatment of a patient with chronic heart failure and diabetes type 2 is the goal of this article.

Keywords: heart failure with reduced ejection fraction, mineralocorticoid receptor antagonists, eplerenone.

For citation: Drapkina O.M., Akasheva D.U. Patient with Chronic Heart Failure. Rational Choice of Therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(4):482-488. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-482-488

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dariga-akasheva@yandex.ru

Введение

Первый блокатор альдостерона спиронолактон появился еще в 50-е годы прошлого столетия и долго оставался второстепенным калийсберегающим диуретиком в свете понятий того времени о природе сердечной недостаточности, основанной, главным образом, на гемодинамических расстройствах. Лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) за последние полвека претерпело значительные изменения в соответствии с изменениями представлений о механизмах ее развития. Так, теория хронической гиперактивации нейрогормональных систем, в частности, симпатoad-

ренальной (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС), легла в основу патогенетического лечения ХСН уже более двадцати лет.

Нейрогуморальная блокада при сердечной недостаточности

Медикаментозное блокирование САС и РААС доказало свою эффективность в лечении сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса (СННФВ) левого желудочка (ЛЖ) <40%. Данные многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали, что некоторые бета-адрено-

Received / Поступила: 20.06.2017

Accepted / Принята в печать: 21.06.2017

блокаторы и ингибиторы РААС могут успешно справляться с главной целью лечения ХСН – продлевать жизнь и улучшать ее качество.

Одним из ключевых «игроков» РААС является альдостерон. Его значение в патогенезе ХСН не ограничивается регуляцией водно-электролитного баланса: исследования как у животных, так и у людей доказали, что альдостерон является мощным стимулятором гипертрофии кардиомиоцитов и интерстициального фиброза. Эти процессы ведут к ремоделированию ЛЖ и прогрессированию ХСН. Кроме того, патологическое влияние альдостерона на сосуды и миокард реализуется в виде эндотелиальной дисфункции, нарушения сосудистой реактивности и стимуляции фиброза. Последние обусловлены снижением сосудистой антиоксидантной активности и биодоступности оксида азота, повышением оксидативного стресса и усилением воспаления, нарушением фибринолиза из-за повышения экспрессии ингибитора-1 активатора плазминогена (PAI-1) [1]. Другие неблагоприятные эффекты гиперальдостеронизма связаны с активацией симпатической нервной системы, со снижением чувствительности барорецепторов, экскрецией электролитов (K^+ , Mg^{2+}) и апоптозом кардиомиоцитов. Таким образом, клиническая польза блокады альдостероновых рецепторов выходит далеко за рамки регуляции водного баланса, и подавление патологических эффектов альдостерона может приостановить поражение органов-мишеней: сердца, сосудов, головного мозга и почек [2].

Эффективность антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) в лечении пациентов с СНнФВ была доказана в исследованиях RALES, EPHESUS и EMPHASIS-HF. Добавление к лечению спиронолактона в первом из перечисленных исследований и эплеренона – в двух других привело к значимому снижению общей и сердечно-сосудистой смертности, а также частоты госпитализаций, связанных с обострением ХСН [3-5]. В результате этих исследований АМКР включены в обязательный (I) класс российских, европейских и американских рекомендаций по лечению СНнФВ. Они являются третьим нейрогуморальным модулятором (вместе с ингибиторами АПФ и бета-адреноблокаторами), применяемым для лечения ХСН.

Несмотря на такой высокий уровень доказанности эффективности терапии АМКР, недостаточность их использования остается одной из самых высоких среди других препаратов для лечения ХСН. Только 32% больных, подлежащих терапии АМКР, принимают их, в то время как назначение бета-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ при ХСН составляет обычно более 70% [5, 6]. Попытка разобраться в причинах недостаточной фармакотерапии АМКР представлена в недавнем исследовании Sandesh D. и соавт. [7]. В нем впервые была предложена структура из 8 барьеров, ограничивающих

применение АМКР в лечении ХСН в реальной практике. Они относятся к трем группам: пациентам, врачам и самой системе здравоохранения. Устранение этих барьеров, по мнению авторов, возможно с помощью образования и обучения не только пациентов, но и врачей, в связи с недостаточной осведомленностью и тех, и других, а также разработки систем адекватного лабораторного контроля лечения [7].

Данная статья ставит своей целью продемонстрировать на клиническом примере показания к назначению АМКР, а также эффективность и безопасность их применения у пациента с СНнФВ и сахарным диабетом (СД) 2 типа. Кроме того, предметом обсуждения станет сравнение спиронолактона с эплереноном: оба препарата равнозначно представлены в рекомендациях, но, тем не менее, эплеренон, как АМКР нового поколения, имеет преимущества в некоторых клинических ситуациях.

Описание клинического случая

Пациент К., 60 лет, обратился к кардиологу в поликлинику по месту жительства с жалобами на одышку и утомляемость при умеренной физической нагрузке.

Из анамнеза известно, что полтора года назад, без предшествующих заболеваний, перенес обширный передний инфаркт миокарда (ИМ) со снижением фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) до 30% (по данным медицинской документации). Пациенту проведено первичное чрескожное коронарное вмешательство со стентированием (стент с лекарственным покрытием) инфаркт-связанной передней нисходящей артерии. Ангиозные боли после ИМ не возобновлялись. В течение 12 мес после стентирования проводилась двойная антитромботическая терапия [ацетилсалициловая кислота (АСК) 100 мг/сут и клопидогрел 75 мг/сут] с переходом на монотерапию АСК 100 мг/сут. Кроме того, пациент в течение полутора лет постоянно принимает бисопролол 5 мг/сут и периндоприл 10 мг/сут, а также аторвастатин в дозе 40 мг/сут, назначенный во время госпитализации по поводу ИМ. Тогда же у пациента был выявлен СД 2 типа, по поводу которого в течение 2-3 мес проводилась инсулинотерапия, с последующей заменой на метформин 1000 мг/сут. В настоящее время гликемия в пределах нормы. В течение последних 3 мес стал отмечать ухудшение переносимости привычной физической нагрузки в виде утомляемости и одышки, что и явилось поводом для настоящего обращения. Возможными причинами ухудшения состояния могли быть неограниченное употребление жидкости и соли, а также бесконтрольное применение нестероидных противовоспалительных лекарственных средства (НПВС) по поводу болей в спине. Последние 2 нед по рекомендации участкового терапевта добавил к лечению фуросемид 40 мг ч/д.

При осмотре: состояние пациента удовлетворительное. Индекс массы тела 28 кг/м². Вены шеи не контурированы, периферических отеков нет. При аускультации над легкими выслушивается везикулярное дыхание, хрипы отсутствуют. Частота дыхания 18/мин. Левая граница относительной сердечной тупости смещена влево на 1,5 см. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Частота сокращений сердца 68/мин, дефицита пульса нет. Артериальное давление (АД) 123/76 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень перкуторно не увеличена.

Клинический и биохимический анализы крови без патологических особенностей. Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности ХС ЛПНП 1,7 ммоль/л, сывороточного калия 3,8 ммоль/л, NT-proBNP (N-концевой фрагмент мозгового натрий-уретического пропептида) 726 пг/мл, гликированный гемоглобин 6,3%, скорость клубочковой фильтрации 72 мл/мин, тропонин I – отрицательный.

Данные электрокардиографии (ЭКГ), рентгенографии органов грудной клетки и эхокардиографии (ЭхоКГ) представлены на рис. 1-3. На ЭКГ выявлены рубцовые изменения миокарда ЛЖ передней локализации, на рентгенографии органов грудной клетки – признаки венозного застоя в легких I степени. При ЭхоКГ выявлены начальные признаки легочной гипертензии: систолическое давление в легочной артерии 40 мм рт.ст.

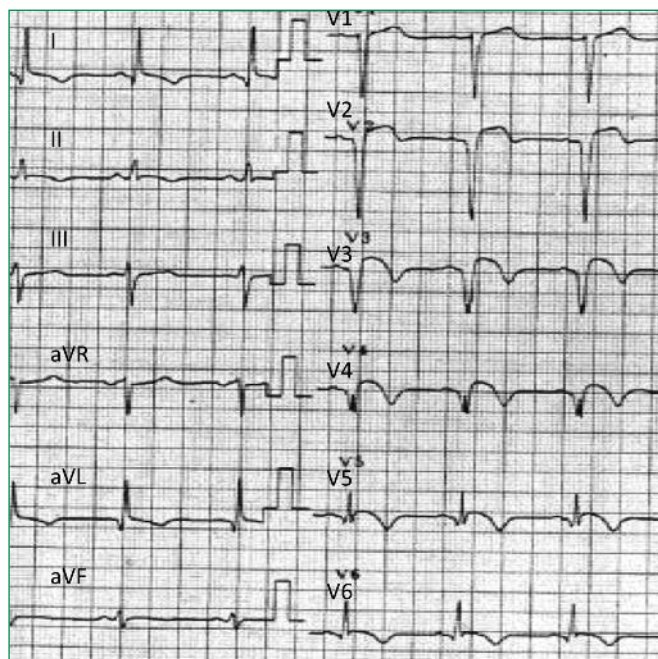


Figure 1. ECG of the patient K.

Рисунок 1. ЭКГ пациента К.

Sinus rhythm, heart rate 74 per min, the electric axis of the heart is shifted to the left, focal changes of the left ventricular myocardium of anterior localization

Ритм синусовый, ЧСС – 74 уд/мин, электрическая ось сердца смещена влево, очаговые изменения миокарда левого желудочка передней локализации

(рассчитывалось как сумма трикуспидального градиента 30 мм рт.ст. и давления в правом предсердии 10 мм рт.ст.; нижняя полая вена 2,8 см, недостаточно спадалась на вдохе). Кроме того, на ЭхоКГ визуализируются расширенные левые камеры сердца и нарушения локальной сократимости со снижением глобальной (ФВЛЖ 34%).

Диагноз. ИБС, постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда передней локализации в 2015 г.),



Figure 2. Radiography of chest organs of the patient K.

Рисунок 2. Рентгенография органов грудной клетки пациента К.

Signs of venous stasis in lungs (1st degree)

Признаки венозного застоя легких I степени

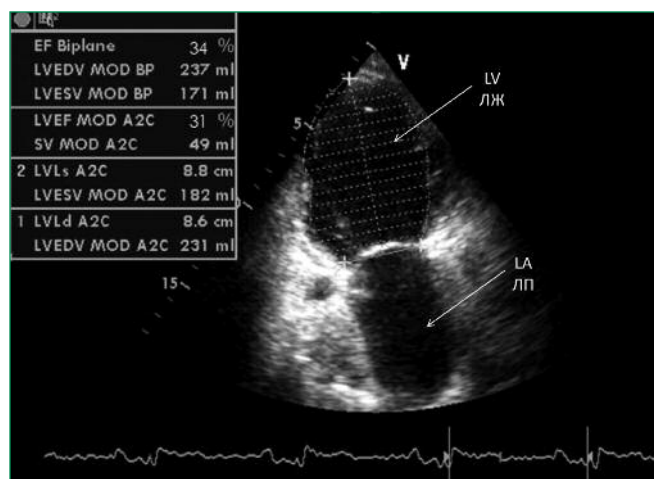


Figure 3. Echocardiogram of the patient K.

Рисунок 3. Эхокардиограмма пациента К.

An increase in the left chambers of the heart, left atrium 4.4 cm (volume index 44 ml/m²), left ventricular end diastolic diameter 6.4 cm, left ventricular end diastolic volume 212 ml, left ventricular ejection fraction of 34%. Akinesia of the apical segments of all the walls of the left ventricle, hypokinesia of the middle segments - the septum and the anterior wall

LV - left ventricle, LA - left atrium

Увеличение левых камер сердца, левое предсердие 4,4 см (индекс объема 44 мл/м²), конечный диастолический размер 6,4 см, конечный диастолический объем 212 мл, фракция выброса левого желудочка 34%. Акинезия верхушечных сегментов всех стенок левого желудочка, гипокинез средних сегментов – перегородки и передней стенки

ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие

стентирование передней нисходящей артерии (2015 г.). Сахарный диабет 2 типа (целевой уровень HbA1c <7%). Хроническая сердечная недостаточность, IIA стадия, 2 ФК.

Лечение. Пациенту были даны рекомендации по изменению образа жизни, более подробное описание которых представлено в обсуждениях. Дополнительно к принимаемым препаратам (АСК 100 мг/сут, аторвастатин 40 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, периндоприл 10 мг/сут) рекомендовано применение эплеренона (Инспра®) 25 мг/сут. Ежедневная доза фуросемида составила 20 мг (утром). В качестве гипогликемической терапии пациент продолжил прием метформина 1000 мг/сут.

На фоне проводимого лечения состояние больного улучшилось: уменьшились одышка, повысилась толерантность к физической нагрузке.

Контрольное обследование через 1,5 мес. Жалоб у пациента не было, привычные нагрузки переносил без одышки и утомляемости. Была проведена проба с 6-минутной ходьбой, пациент прошел 500 м за 6 мин, что явилось объективизацией клинического улучшения его состояния – перехода из второго функционального класса ХСН в первый. Контрольная рентгенография грудной клетки не обнаружила признаков венозного застоя в легких. Вес пациента снизился на 1,7 кг. Уровень сывороточного калия составил 4,3 ммоль/л. При ЭхоКГ отмечена положительная динамика: систолическое давление в легочной артерии нормализовалось до 30 мм рт.ст. (нижняя полая вена прежних размеров, но спадалась на вдохе >50%). Остальные структурно-функциональные показатели сердца были без существенных изменений: сохранялось расширение левых отделов сердца, ФВЛЖ 34% (по Симпсону). Учитывая отсутствие признаков застоя по малому кругу кровообращения, решено было отказаться от петлевого диуретика и оставить АМКР эплеренон (Инспра®) в составе описанной терапии. Рекомендован мониторинг уровня калия и креатинина сыворотки крови, целевая доза эплеренона – 50 мг/сут.

Вопросы для обсуждения ведения данного пациента с СНнФВ:

- ✓ Тип, стадия (степень) сердечной недостаточности
- ✓ ИБС, ПИКС как причина сердечной недостаточности
- ✓ Стандартная терапия СНнФВ
- ✓ Показания для назначения АМКР 1,5 года назад в острой стадии инфаркта миокарда
- ✓ Показания для назначения АМКР в настоящее время
- ✓ Эплеренон или спиронолактон

Обсуждение

Для выбора оптимального лечения пациента с сердечной недостаточностью необходимо определить ее

тип в зависимости от ФВЛЖ. В данном случае, это ХСН с низкой ФВЛЖ (<40%), или систолическая дисфункция ЛЖ. Лишь для этой категории пациентов на сегодняшний день разработана терапия, способная влиять на продолжительность и качество жизни.

Кроме того, важно определить причину ХСН. У нашего пациента – это ИБС, перенесенный в 2015 г. обширный ИМ передней локализации. Для пациентов с ИБС, как причиной ХСН, имеет принципиальное значение проведение максимальной (по возможности) реваскуляризации миокарда. В данном случае была выполнена полная реваскуляризация миокарда ЛЖ: стентирование инфаркт-связанной передней нисходящей артерии при однососудистом поражении. Ангинозный синдром у пациента не возобновлялся, тропонин I на фоне появления одышки отрицательный. Вторичная профилактика статинами высокой интенсивности (аторвастатин 40 мг/сут) и антиагрегантами (АСК 100 мг/сут) показана ему пожизненно. Кроме того, пациент принимает бета-адреноблокаторы и ингибиторы АПФ, целевые дозы которых у него практически достигнуты.

Несмотря на то, что обсуждение ведения пациента начато с медикаментозной терапии, необходимо в первую очередь обратить внимание на коррекцию факторов образа жизни, которые усугубляют у него ХСН. Прежде всего, ограничить потребление жидкости до 2 л/день (до 1,5 л/день во время эпизодов задержки жидкости) и соли до 3 г/день. Учитывая повышенный вес пациента, дислипидемию и СД 2 типа, было бы целесообразно направить его к диетологу, чтобы помочь ему спланировать соответствующую диету. Кроме того, стабилизация ХСН пациента позволяет рекомендовать ему регулярные аэробные физические нагрузки (например, ходьба от 10 до 30 мин ежедневно). Физическая активность повышает функциональные возможности пациента, уменьшает симптомы и частоту госпитализаций из-за обострения ХСН (класс рекомендаций I, уровень доказанности A) [8].

Необходимо регулярно проверять все используемые пациентом лекарства и избегать тех, которые могут усугубить ХСН. В нашем случае – это бесконтрольный прием НПВС. Недавно опубликованное исследование случай-контроль, вложенное в когортное (*nested case-control*), показало, что у пациентов, которые использовали НПВС в течение предшествующих 14 дней, частота госпитализаций, связанных с ХСН, была на 19% выше в сравнении с пациентами, которые не принимали НПВС >183 дней (отношение шансов 1,19; 95% доверительный интервал 1,17-1,22) [9]. Кроме того, у нашего пациента НПВС повышают риск желудочно-кишечных кровотечений на фоне совместного применения с АСК.

В результате назначения петлевых диуретиков у пациента регрессировали признаки венозного застоя

в легких. Диуретики, за исключением АМКР, являются мощным симптоматическим средством лечения ХСН, но не влияют на прогноз. По крайней мере, доказательств тому нет: больших проспективных исследований с диуретиками (не АМКР) при ХСН не проводилось.

Что касается АМКР, то показания к их назначению у пациента К. были еще 1,5 года назад, когда на фоне острого ИМ у него значительно снизилась ФВЛЖ (до 30%). Так, исследование EPNESUS убедительно доказало, что в ранние сроки ИМ с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ <40%) добавление эплеренона к стандартной терапии снижает риск общей смертности на 15% и внезапной смерти – на 21% [4]. Причем, положительное влияние эплеренона развивается очень быстро – уже к 30-му дню терапии [10]. Более того, наибольшую пользу от этого препарата получают пациенты с ФВЛЖ ≤30% и симптомами ХСН [11]. Таким образом, необходимость назначения эплеренона с первых дней острого ИМ, сопровождающегося значительным снижением ФВЛЖ, совершенно очевидна. Терапия эплереноном улучшает у этих пациентов прогноз, уменьшает риск внезапной смерти и прогрессирование ХСН [4].

В 2015 г. нашему пациенту в острой фазе ИМ с ФВЛЖ 30% эплеренон назначен не был, несмотря на наличие показаний к его применению, таковые показания сохраняются и сейчас: ФВЛЖ 34% с симптомами ХСН, соответствующими 2 ФК.

Клиническое исследование EMPHASIS-HF показало, что при систолической СН (ФВЛЖ <35%) с легкой выраженностью симптомов (2 ФК) применение эплеренона в качестве третьего нейрогормонального модулятора в течение ~21 мес сопровождалось значимым снижением риска сердечно-сосудистой смертности плюс госпитализации из-за ХСН на 37% и риска общей смертности – на 24%. Для предотвращения одного летального исхода необходимо было пролечить эплереноном 33 больных. Эплеренон отлично зарекомендовал себя в длительной терапии ХСН, снижая риск повторных госпитализаций, связанных с декомпенсацией, на 42%. Важно отметить, что в средней дозе 39,1 мг/сут эплеренон не вызывал значимого увеличения частоты гиперкалиемии, в том числе, и опасной (>6 ммоль/л), и нарушения функции почек [12].

Последующие *post-hoc* анализы EMPHASIS-HF показали преимущества терапии эплереноном в особых клинических ситуациях. Так, был проведен анализ прогностического значения гипокалиемии (<4 ммоль/л), выявленной в начале или ходе исследования. Она ухудшала исходы (сердечно-сосудистая смертность плюс госпитализации по поводу обострения ХСН) у пациентов, которые принимали оптимальную терапию ХСН без эплеренона. С другой стороны, гипокалиемия усиливала терапевтический эффект эплеренона: его назначение в сравнении с плацебо улучшало прогноз у больных с исходной гипокалиемией. Из этого следует, что необходимо уделять больше внимания выявлению даже умеренной гипокалиемии у пациентов с ХСН [13].

У нашего пациента исходный уровень калия был 3,8 ммоль/л, на фоне лечения эплереноном он повысился до 4,3 ммоль/л. Ему, безусловно, показан дальнейший контроль уровня калия и креатинина крови, особенно в первые 1-2 мес лечения (во избежание гиперкалиемии и снижения почечной функции). Но умеренное снижение уровня калия крови на старте терапии эплереноном, согласно данным дополнительного анализа исследования EMPHASIS-HF, позволяет рассчитывать на долгосрочные «дивиденды» этой терапии – на улучшение прогноза.

В другом субанализе EMPHASIS-HF изучалась не только гипо-, но и гиперкалиемия с нарушением почечной функции. Действительно, применение эплеренона (в сравнении с плацебо) повышало уровень калия в крови и снижало функцию почек. Но эти побочные эффекты никак не влияли на конечный результат лечения эплереноном – снижение смертности (при условии тщательного мониторинга уровня калия и креатинина крови и коррекции дозы препарата в зависимости от данных лабораторного контроля) [15].

Еще один дополнительный анализ EMPHASIS-HF тоже имеет отношение к обсуждаемому случаю. Известно, что у пациентов с ХСН, особенно с расширенными предсердиями (как у нашего пациента), повышен риск развития фибрилляции предсердий (ФП). Теоретическим обоснованием проведения данного субанализа стал тот факт, что АМКР, будучи ингибиторами фиброза, могут тормозить ремоделирование предсердий, и тем самым снизить риск развития ФП. Действительно, результаты субанализа показали, что добавление эплеренона к стандартной терапии пациентов с СНнФВ и легкой выраженностью симптомов ХСН снизило риск развития ФП на 42% (отношение шансов 0,58; 95% доверительный интервал 0,35-0,96; $p=0,034$) [14]. Таким образом, мы вправе рассчитывать и на этот благоприятный отсроченный эффект эплеренона у данного пациента.

Лучшим доказательством безопасности любого препарата является оценка его применения в группах ослабленных пациентов, «готовых» к развитию осложнений лечения в силу их преклонного возраста и/или сопутствующей патологии. Такими группами с повышенным риском развития гиперкалиемии и/или ухудшения функции почек в субанализе EMPHASIS-HF стали пациенты ≥75 лет, с сахарным диабетом, скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² и систолическим артериальным давлением <123 мм рт.ст. Даже у этого контингента больных лечение эплереноном

реноном оказалось эффективным и безопасным при условии тщательного мониторинга калиемии и функции почек [15]. Нашему пациенту с СД 2 типа мы уже рекомендовали лабораторный мониторинг, особенно, в первое время. Таким образом, данный субанализ призван уменьшить опасения по поводу побочных эффектов АМКР и улучшить ситуацию с их недостаточным применением.

И последний вопрос: почему эплеренон, а не спиронолактон? Современные рекомендации по лечению ХСН не отдают предпочтений ни одному из них. Прямых (head-to-head) сравнительных исследований при ХСН практически не проводилось, тем не менее, эплеренон – АМКР второго поколения, дериват спиронолактона – высокоселективен к минералокортикоидным рецепторам и не имеет, в отличие от своего предшественника, сродства к рецепторам прогестерона и андрогена. Это обуславливает отсутствие у него побочных эффектов спиронолактона: гинекомастии, эректильной дисфункции, гирсутизма, дисменореи, аменореи, маточных кровотечений (в менопаузе) и мастодинии.

Другой побочный эффект спиронолактона был обнаружен при СД 2 типа: повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) и усугубление эндотелиальной дисфункции [16]. Прямое сравнение его с эплереноном у пациентов с СД 2 типа показало, что спиронолактон не только повышает уровень HbA1c, но и снижает уровень адипонектина и повышает сывороточный кортизол, в то время как эплеренон таких эффектов не проявил. Таким образом, это преимущество эплеренона позволяет считать его лучшим выбором не только при СД 2 типа, но и у пациентов, склонных к СД 2 типа, – с висцеральным ожирением и метаболическим синдромом [17].

Но главным побочным эффектом для обоих АМКР является, все-таки, гипергликемия и снижение почечной функции. Несмотря на то, что оба препарата, являясь одноклассниками, имеют одинаковые класс-эффекты, необходимо учитывать их различия, связанные с разной степенью аффинности к минералокортикоидным рецепторам, разной фармакокинетикой (спиронолактон имеет более длительный период полужизни), разным профилем побочных эффектов. Так, Pitt B. и Zannad F. высказали предположение, что замена эплеренона на более дешевый спиронолактон у пациентов с легкой выраженностью симптомов ХСН может привести к повышению риска гиперкалиемии и почечной дисфункции и снижению положительных эффектов, полученных при применении эплеренона. То есть, соотношение риск/польза одинаковых доз 25-50 мг/сут двух АМКР – спиронолактона и эплеренона – далеко не одинаково. Поэтому важно при их назначении четко следовать показаниям и дозам, определенным в соответствующих клинических исследованиях [18]. Это

одно из условий, которое позволит избежать серьезных побочных эффектов препаратов.

Кому же назначать АМКР при хронической ХСН? Всем пациентам с сохраняющимися симптомами ХСН (ФК 2-4) и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, несмотря на стандартную терапию ингибиторами АПФ и бета-адреноблокаторами, при отсутствии противопоказаний (гиперкалиемия >5 ммоль/л и СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) [8].

Какова доза АМКР для лечения ХСН? Для обоих препаратов (спиронолактона и эплеренона) 25 мг/сут – начальная, и 50 мг/сут – целевая. Как назначать? Сначала определить исходный уровень калия в крови и СКФ, при отсутствии противопоказаний начать (в стационаре или вне его) с 25 мг/сут, и рассматривать увеличение дозы до целевой через 4-8 нед. На 1-4 нед лечения провести лабораторный контроль: если уровень калия $>5,5$ ммоль/л или СКФ <30 мл/мин/1,73 м², уменьшить дозу АМКР вдвое (например, 25 мг/через сут), и повторить анализы в ближайшее время. При повышении калия >6 ммоль/л или снижении СКФ <20 мл/мин/1,73 м² препарат отменить. При условии продолжения лечения – контроль за лабораторными показателями каждые 4 мес [19]. У пациентов с СД 2 типа и/или хронической болезнью почек лабораторный контроль следует осуществлять чаще.

Заключение

Представленная в статье ситуация «неназначения» АМКР пациенту с СНнФВ весьма типична для реальной практики. Пациенты с СНнФВ, принимающие ингибиторы АПФ и бета-адреноблокаторы, часто имеют гиперкалиемию и снижение почечной функции, и добавление к лечению АМКР может усугубить у них и то, и другое. Тем не менее, результаты проведенных исследований показали, что опасения по поводу побочных эффектов АМКР (особенно, нового поколения – эплеренона) преувеличены, и избежать их можно с помощью грамотного лабораторного контроля.

Польза АМКР при сердечной недостаточности неоспорима, и связана с их множественными плеiotропными эффектами, главный из которых – антифибротический. Эти препараты не только уменьшают симптомы ХСН у пациентов с низкой ФВЛЖ (это происходит не сразу – через несколько нед или мес их применения), но также снижают частоту госпитализаций, связанных с обострением ХСН, а самое главное – продлевают жизнь.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией Пфайзер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Assistance in the publication of the article was provided by Pfizer Company that did not affect the authors' own opinion.

References / Литература

1. Weber K.T. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1689-97.
2. Maron B.A., Leopold J.A. Aldosterone receptor antagonists: effective but often forgotten. *Circulation.* 2010;121:934-9.
3. Pitt B., Zannad F., Remme W.J., et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341:709-17.
4. 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.
5. Zannad F., McMurray J.J.V., Krum H., et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364:11-21.
6. Curtis L.H., Mi X., Qualls L.G., et al. Transitional adherence and persistence in the use of aldosterone antagonist therapy in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2013;165:979-86.
7. Dev S., Hoffman T.K., Kavalieratos D., et al. Barriers to Adoption of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Patients With Heart Failure: A Mixed-Methods Study. *Am Heart Assoc.* 2016;5:e002493.
8. 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). *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
9. Arfe A., Scotti L., Varas-Lorenzo C., et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ.* 2016;354:i4857.
10. 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;46(3):425-31.
11. Pitt B., Gheorghiade M., Zannad F., et al. Evaluation of eplerenone in the subgroup of EPHESUS patients with baseline left ventricular ejection fraction $\leq 30\%$. *Eur J Heart Fail.* 2006;8(3):295-301.
12. Zannad F., McMurray J.J., Krum H., et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11-21.
13. Swedberg K., Zannad F., McMurray J.J., et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(18):1598-603.
14. Eschalier R., McMurray J.J.V., Swedberg K., et al. Safety and Efficacy of Eplerenone in Patients at High Risk for Hyperkalemia and/or Worsening Renal Function Analyses of the EMPHASIS-HF Study Subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1585-93.
15. Rossignol P., Dobre D., McMurray J.J.V., et al. Incidence, Determinants, and Prognostic Significance of Hyperkalemia and Worsening Renal Function in Patients With Heart Failure Receiving the Mineralocorticoid Receptor Antagonist Eplerenone or Placebo in Addition to Optimal Medical Therapy Results From the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Circ Heart Fail.* 2014;7:51-8.
16. Davies J.L., Band M., Morris A., Struthers A.D. Spironolactone impairs endothelial function and heart rate variability in patients with Type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2004;47:1687-94.
17. Yamaji M., Tsutamoto T., Kawahara C., et al. Effect of eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin A1(c) levels in patients with chronic heart failure. *Am Heart J.* 2010;160:915-21.
18. Pitt B., Zannad F. Eplerenone: is it time to add this drug to current heart failure therapy? *Ther Adv Chronic Dis.* 2012;3(1):5-9.
19. 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). *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.

About the Authors:

Oksana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Acting Director, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Dariga U. Akasheva – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, и.о. директора НМИЦПМ

Акашева Дарига Уайдинична – к.м.н., в.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, НМИЦПМ