

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Новые клинические аспекты применения эплеренона в клинической практике

Сергей Руджерович Гиляревский^{1*}, Нана Георгиевна Бенделиани²,
Мария Владимировна Голшмид¹, Ирина Михайловна Кузьмина³

1 Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

2 Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии
им. А.Н. Бакулева. Россия, 121552, Москва, Рублевское ш., 135

3 Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского
Россия, 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., 3

Обсуждается проблема недостаточно высокой частоты применения эплеренона в клинической практике у больных, имеющих очевидные показания к данной терапии.

В статье рассматривается проблема несоответствия между убедительными доказательствами эффективности применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов у больных с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка и недостаточно частым их использованием в клинической практике при лечении таких больных, а также приводятся мнения экспертов о причинах такого несоответствия. Обсуждаются новые данные об эффективности применения антагониста минералокортикоидных рецепторов эплеренона в определенных клинических ситуациях, которые, в основном, были получены в ходе выполнения анализа в подгруппах участников крупного рандомизированного клинического исследования EMPHASIS-HF по оценке эффективности применения эплеренона по сравнению с плацебо у больных с сердечной недостаточностью и сниженной функцией левого желудочка. Кроме того, приводятся данные экспериментальных исследований на животных, которые могут указывать на плеiotропные эффекты эплеренона у больных с сосудистыми заболеваниями. Приводимые в статье новые данные об эффективности применения эплеренона в подгруппах больных сердечной недостаточностью и определенными характеристиками могут стать дополнительным основанием для привлечения внимания врачей к преимуществам его использования и, соответственно, более частого его назначения в клинической практике при лечении больных, имеющих очевидные показания к данной терапии.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, эплеренон, рандомизированное клиническое исследование, клиническая практика.

Для цитирования: Гиляревский С.Р., Бенделиани Н.Г., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Новые клинические аспекты применения эплеренона в клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4):612-620. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-612-620

New Clinical Aspects of Eplerenone Use in Clinical Practice

Sergey R. Gilyarevskiy^{1*}, Nana G. Bendeliani², Maria V. Golshmid¹, Irina M. Kuzmina³

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 125993 Russia

² A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. Roublyevskoe shosse 135, Moscow, 121552 Russia

³ Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. Bolshaya Sukharevskaya pl. 3, Moscow, 129090 Russia

The problem of the discrepancy between convincing evidences of the effectiveness of the use of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction and insufficiently frequent their use in clinical practice for the treatment of these patients is considered in the article. Experts opinions on the reasons for this discrepancy are also presented. New data on the effectiveness of the use of the mineralocorticoid receptor antagonist, eplerenone, in some clinical situations identified in the analysis of subgroups of participants in a large randomized clinical trial EMPHASIS-HF are discussed. The main goal of this study was to evaluate the efficacy of eplerenone compared with placebo in patients with heart failure and reduced left ventricular function. In addition, experimental animal studies, which may indicate the pleiotropic effects of eplerenone in patients with vascular diseases, are presented. The new data on the effectiveness of eplerenone in subgroups of patients with heart failure and certain characteristics may be an additional reason to draw the attention of physicians to the benefits of its use and, accordingly, its more frequent application in clinical practice for the treatment of patients with clear indications for this therapy.

Keywords: heart failure, eplerenone, randomized clinical trial, clinical practice.

For citation: Gilyarevskiy S.R., Bendeliani N.G., Golshmid M.V., Irina M. Kuzmina I.M. New Clinical Aspects of Eplerenone Use in Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4):612-620. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-612-620

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): sgilarevsky@rambler.ru

Received / Поступила: 09.07.2018

Accepted / Принята в печать: 17.07.2018

Введение

Применение антагониста минералокортикоидного рецептора (АМКР) эплеренона приводит к снижению риска развития осложнений и снижению смертности больных со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), а также больных с систолической дисфункцией ЛЖ и/или сердечной недостаточности (СН) вследствие перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) [1, 2]. Следует отметить, что применение АМКР приводило к снижению смертности и потребности в повторных госпитализациях, обусловленных утяжелением СН на 15-30 и 40%, соответственно.

Возникает закономерный вопрос, следует ли обсуждать эту тему еще в одной статье, посвященной клиническим аспектам применения АМКР, и, в частности эплеренона, если имеются неоспоримые доказательства эффективности использования таких средств при лечении широкого круга больных с заболеванием сердца, а обоснованность их назначения соответствует классу IA во всех клинических рекомендациях? Приходится дать положительный ответ на такой вопрос. Несмотря на имеющиеся строгие доказательства эффективности применения АМКР препараты, относящиеся к такому классу, по-прежнему недостаточно часто используют в клинической практике [3, 4]. Считается, что такая ситуация, по крайней мере, отчасти, может быть обусловлена чрезмерной обеспокоенностью врачей по поводу риска развития гиперкалиемии или ухудшения функции почек [5-8], а также необходимостью более тщательного наблюдения за уровнем калия в крови и функцией почек [8], но также и недостаточным обучением врачей, ограниченностью информации об АМКР и показаниях к их применению [5-7].

Далее в статье будут обсуждаться новые данные, которые могут стать дополнительным основанием для изменения отношения к терапии АМКР при лечении по показаниям, которые основаны на результатах крупных рандомизированных клинических исследований и закреплены в клинических рекомендациях. Кроме того, будут представлены современные доказательные данные, которые расширяют представление о терапевтических возможностях АМКР.

Прежде чем перейти к обсуждению указанных аспектов применения АМКР, остановимся на клинической практике использования препаратов, относящихся к такому классу, в первую очередь, эплеренона.

Недостаточно высокая частота применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов при лечении сердечной недостаточности

Возможности и условия оптимизации лекарственной терапии в современной популяции больных с хро-

нической сердечной недостаточностью (ХСН) изучали в крупном проспективном наблюдательном исследовании BIOSTAT-CHF, включавшем 25 16 больных с ХСН, у которых применялась неоптимальная терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и β -адреноблокаторами [9]. Частоту использования АМКР в клинической практике изучали в ходе выполнения ретроспективного анализа данных о 1325 участниках исследования BIOSTAT-CHF, у которых были показания к применению АМКР (т.е. при сниженной ФВЛЖ 35% и менее, рассчитанной скорости клубочковой фильтрации 30 мл/мин на 1,73 м² площади поверхности тела и более, а также при концентрации калия в крови 5 ммоль/л и менее).

Средний возраст таких больных составлял 66,1±12,2 года. Исходно АМКР назначили 56% больных. Больные, которым исходно назначили АМКР, были моложе, среди них было больше мужчин, они имели более высокую массу тела, более низкую концентрацию натрия в крови, и в анамнезе у них было чаще указание на артериальную гипертензию и назначение ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА; $p < 0,05$ для всех сравнений). Из 1049 больных, которые наблюдались в течение 9 мес, 56% исходно были назначены АМКР, и доля таких больных возросла до 63% через 9 мес наблюдения. В подгруппе больных, у которых исходно были назначены АМКР в ходе наблюдения, 16% больных стойко прекратили их прием. В то же время в подгруппе больных, у которых исходно АМКР не назначали в ходе наблюдения, 36% больных начинали прием АМКР. Наиболее высокая вероятность стойкого прекращения приема АМКР была у больных с более высокой ФВЛЖ и ХСН, соответствующей III/IV функциональному классу по классификации NYHA ($p < 0,05$ для обоих показателей). Таким образом, в ходе выполнения исследования было получено подтверждение недостаточно частого назначения АМКР у больных, имеющих определенные показания к их применению, а также частого прекращения их приема.

Сходные данные были получены при аудите качества терапии больных с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ вследствие перенесенного ИМ [10]. Несмотря на подтверждение сохраняющейся низкой ФВ ЛЖ (менее 35 или менее 40%) и наличие определенных показаний к применению АМКР и/или имплантации кардиовертера-дефибриллятора, такие вмешательства использовались лишь у 47 и 25% больных, соответственно. По мнению авторов этого исследования, выполненного в Северной Ирландии, необходимо прилагать усилия для преодоления барьера в использовании вмешательств, приводящих к снижению смертности этой тяжелой категории больных.

Новые данные о влиянии приема эплеренона на риск развития неблагоприятных исходов у больных с гипокалиемией

Следует коротко остановиться на новых данных, которые позволяют ответить на вопрос об актуальности проблемы гипокалиемии в современной кардиологической практике.

Предполагается, что гипокалиемия при госпитализации диагностируется у 3% больных и почти у 20% больных, находящихся в стационаре [11]. Следует отметить, что у больных с ХСН и больных с хронической болезнью почек (ХБП), принимающих петлевые или тиазидные диуретики, распространенность гипокалиемии может быть существенно выше [12].

Более того, результаты недавно выполненного мета-анализа, включавшего данные об 1217986 участниках 27 международных клинических исследований, свидетельствовали о U-образной зависимости между концентрацией калия в крови и риском смерти у лиц, наблюдающихся амбулаторно [13]. По сравнению со средним уровнем калия в крови $4,2 \pm 0,4$ ммоль/л отношение риска смерти для увеличения концентрации калия 5,5 ммоль/л составляло 1,22 [при 95% доверительном интервале (ДИ) от 1,15 до 1,29], а для уровня калия 3 ммоль/л достигало 1,49 (при 95% ДИ от 1,26 до 1,76).

В связи с этим представляют интерес результаты вторичного анализа данных о больных с ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка в исследовании EMPHASIS-HF, в котором оценивали взаимодействие между гипокалиемией при включении в исследование и в ходе его выполнения, и влиянием эплеренона на частоту развития неблагоприятных клинических исходов [14]. В ходе выполнения анализа, в который были включены данные о 2737 больных с ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка, оценивали риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и госпитализаций по поводу утяжеления ХСН (такие исходы были включены в основной комбинированный показатель исследования) в зависимости от наличия или отсутствия гипокалиемии (концентрация калия в крови менее 4 ммоль/л). Медиана продолжительности наблюдения составляла 21 мес. Отмечалась высокая частота выявления гипокалиемии как по данным первого обследования, так и в ходе наблюдения, которая в целом достигала 19,6 и 40,6%, соответственно. Наличие гипокалиемии в ходе выполнения исследования, по данным многофакторного анализа, сопровождалось увеличением частоты развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной показатель (отношение риска 1,26 при 95% ДИ от 1,05 до 1,52; $p=0,01$) при отсутствии статистически значимых взаимодействий с применением эплеренона. В

то же время наличие гипокалиемии по данным первого обследования сопровождалось увеличением риска развития таких исходов в группе плацебо (отношение риска 1,37 при 95% ДИ от 1,05 до 1,79; $p=0,02$), но не в группе эплеренона (отношение риска 0,87 при 95% ДИ от 0,62 до 1,23; $p=0,44$; p для взаимодействия=0,04). Причем, при сравнении с плацебо прием эплеренона оказывал более выраженное защитное действие в подгруппе больных с гипокалиемией по данным первого обследования (отношение риска 0,44 при 95% ДИ от 0,30 до 0,64; $p<0,0001$), чем в подгруппе больных без гипокалиемии по данным такого обследования (отношение риска 0,69 при 95% ДИ 0,57 до 0,83; $p=0,0001$; p для взаимодействия=0,04). В подгруппе больных без гипокалиемии по данным первого обследования прием эплеренона по сравнению с плацебо приводил к снижению частоты развития гипокалиемии в ходе наблюдения (отношение риска 0,69 при 95% ДИ от 0,59 до 0,80; $p<0,001$). Результаты анализа свидетельствовали о том, что достижение концентрации калия в крови более 4 ммоль/л через 1 мес от начала терапии было 26% (от 0,6 до 51,4%) от общей эффективности применения эплеренона ($p=0,04$). Таким образом, у больных с ХСН, в целом применяющих оптимальную лекарственную терапию, но без приема эплеренона, имеется связь между наличием гипокалиемии по данным первого обследования и увеличением риска развития неблагоприятных исходов. В то же время прием эплеренона становился более выраженным в подгруппе больных с исходной гипокалиемией.

Каково же клиническое значение данных об участниках исследования EMPHASIS-HF, полученных в ходе выполнения такого анализа? Полученные результаты свидетельствовали о том, что у большого числа больных при включении в исследование и ходе наблюдения отмечалась гипокалиемия, т.е. осложнение, имеющее связь с неблагоприятным прогнозом. Следует отметить, что лишь около 10% больных при включении в исследование применяли препараты калия. В связи с этим особенно важными представляются результаты анализа, которые свидетельствуют о том, что прием АМКР эплеренона оказывал даже более выраженное защитное действие при добавлении к оптимальной терапии больных с СН и сниженной ФВ ЛЖ при наличии слабовыраженных клинических проявлений в подгруппе участников со слабовыраженной гипокалиемией при включении в исследование (в диапазоне от 3,5 ммоль/л и менее до менее 4 ммоль/л; такой диапазон уровня калия в крови отмечался у 87% больных с гипокалиемией). Более того, гипокалиемия при включении в исследование была связана с неблагоприятным прогнозом только у больных, включенных в группу плацебо. Относительно высокая распростра-

ненность гипокалиемии в исследовании EMPHASIS-HF позволяет предположить, что врачи могут быть недостаточно осведомлены о риске развития неблагоприятных исходов при наличии слабовыраженной гипокалиемии. Можно предполагать, что положительные эффекты приема эплеренона могут быть обусловлены, по крайней мере, отчасти, калийсберегающим действием, что ранее было также отмечено для больных с СН после перенесенного ИМ [15].

Новые данные о прогностическом значении и роли повышения биомаркеров в крови у больных с хронической сердечной недостаточностью

Результаты анализа части исследования EPNESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) [16], в ходе которого оценивали эффективность применения эплеренона по сравнению с плацебо у больных с острым ИМ, осложнившимся СН, впервые свидетельствовали о том, что у таких больных увеличение концентрации мозгового натрийуретического пептида (МНУП) и большого эндотелина-1 (БЭТ-1), а также дальнейшее увеличение концентрации таких биомаркеров в течение первого мес после развития ИМ были независимыми прогностическими факторами риска развития осложнений ССЗ [17]. По данным анализа, выполненного с помощью регрессионной модели Кокса, исходная концентрация МНУП ($p=0,0003$) и БЭТ-1 ($p=0,026$), а также относительные изменения МНУП в течение 1 мес ($p=0,049$) и БЭТ-1 ($p=0,045$) были независимыми прогностическими факторами риска развития неблагоприятных исходов, включенных в комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ и частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН. Добавление исходной концентрации БЭТ-1 и ее динамики к такому же для МНУП приводило к статистически значимому изменению расчетного риска по данным оценки с помощью интегрированного индекса распознавания улучшения на 5% ($p=0,01$ для основного показателя).

Почему такие данные помогли выделить подгруппу больных, перенесших ИМ, у которых имеется повышенный риск развития неблагоприятных исходов? Далее постараемся ответить на этот вопрос.

Попытки подтверждения эффективности применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов у больных с сохраненной систолической функцией сердца после инфаркта миокарда

Очевидно, что опубликование основных результатов исследования EPNESUS [16] стало основанием для применения эплеренона в дополнение к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента и β -адреноблокаторам при развитии СН со сниженной ФВ ЛЖ (до 40% или менее) после перенесенного ИМ (в от-

сутствие почечной недостаточности и гиперкалиемии), что считается теперь общепринятой тактикой [18]. Однако предпринимаются попытки подтвердить эффективность применения АМКР у больных в достаточно ранние сроки после развития ИМ передней локализации и имеющих сохраненную ФВ ЛЖ с целью улучшения прогноза. Теоретическими предпосылками к таким попыткам можно считать данные, полученные в ходе выполнения рандомизированного клинического исследования (РКИ) REMINDER (Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating The Safety And Efficacy Of Early Treatment With Eplerenone In Patients With Acute Myocardial Infarction), в которое было включено 1012 больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST). Результаты такого исследования свидетельствовали о безопасности применения эплеренона в течение первых 24 ч после развития ОИМпST, а также о его эффективности для снижения основного комбинированного показателя, которое, в основном, достигалось за счет снижения такого биологического показателя, как концентрация в крови МНУП [19]. Следует напомнить, что исследование REMINDER не имело достаточной статистической мощности для выявления влияния на смертность приема эплеренона по сравнению с плацебо, что во многом было обусловлено относительно небольшим числом смертельных исходов в изученной популяции больных.

В дальнейшем в ходе выполнения РКИ ALBATROSS (Aldosterone Lethal effects Blocked in Acute MI Treated with or without Reperfusion to improve Outcome and Survival at Six months follow-up) оценивали эффективность применения альдостерона по сравнению с плацебо в ранние сроки после развития ОИМпST у больных с сохраненной ФВ ЛЖ [20]. В это исследование также было включено относительно небольшое число больных ($n=1603$), что, как и в исследовании REMINDER, затрудняло получение положительных результатов вследствие недостаточной статистической мощности. Полученные в ходе выполнения исследования ALBATROSS данные также не подтвердили положительного влияния на смертность больных, госпитализированных в связи с развитием ИМ, приема спиронолактона по сравнению с плацебо в дополнение к стандартной терапии. Неблагоприятные исходы, включенные в основной комбинированный показатель общей смертности, частоты остановки кровообращения с успешной реанимацией, клинически значимых желудочковых аритмий, наличия показаний класса IA к имплантации дефибриллятора или частоты развития либо утяжеления СН в течение 6 мес наблюдения в группе АМКР и группе стандартной терапии развились у 11,8 и 12,2% больных, соответственно (отношение риска 0,97 при 95% ДИ от 0,73 до 1,28). В группе

АМКР и группе стандартной терапии умерли 1,4 и 2,1% больных, соответственно (отношение риска 0,65 при 95% ДИ от 0,30 до 1,38). По данным незапланированного поискового анализа, риск смерти от любой причины статистически значимо снижался при использовании АМКР по сравнению со стандартной терапией в подгруппе больных с ОИМпСТ (n=1229 больных): в подгруппе таких больных смертность составила 0,5 и 2,4%, соответственно (отношение риска 0,20 при 95% ДИ от 0,06 до 0,70), в отличие от подгруппы больных с ОИМбпСТ (р для взаимодействия =0,01). Частота развития гиперкалиемии с повышением уровня калия в крови более 5,5 ммоль/л в группе АМКР и группе стандартной терапии достигала 3 и 0,2%, соответственно (p<0,0001).

Несмотря на скептическое отношение отдельных экспертов к результатам мета-анализов, высказанное на страницах кардиологических журналов [21], в условиях неопределенности мнений об эффективности применения АМКР в ранние сроки после развития ОИМпСТ, во многом связанной с недостаточной статистической мощностью соответствующих РКИ, все-таки представляется обоснованным обратиться к результатам недавно выполненного мета-анализа [22].

В мета-анализ в целом было включено 10 РКИ (данные о 4147 больных) по оценке эффективности применения АМКР у больных с ОИМбпСТ в отсутствие клинических проявлений СН и ФВ ЛЖ более 40%, результаты которых были опубликованы до июня 2017 г. В ходе выполнения анализа оценивали общую смертность, частоту развития новых случаев СН, повторного ИМ и желудочковых аритмий, а также изменение ФВ ЛЖ, концентрации калия и креатинина в крови. Результаты анализа свидетельствовали о том, что применение АМКР по сравнению с контролем сопровождалось статистически значимым снижением относительного риска смерти от любой причины на 38% [в группах эплеренона и группах контроля умерли от любой причины 2,4 и 3,9% больных, соответственно; отношение шансов (ОШ) 0,62 при 95% ДИ от 0,42 до 0,91; p=0,01] при сходном риске развития повторного ИМ (ИМ развился у 1,6 и 1,5% больных, соответственно; ОШ=1,03 при 95% ДИ от 0,57 до 1,86; p=0,91), застойной СН (такой исход впервые развился у 4,3 и 5,4% больных, соответственно; ОШ=0,82 при 95% ДИ 0,56 до 1,20; p=0,31) и желудочковых аритмий (такие аритмии развились у 4,1 и 5,1% больных, соответственно; ОШ=0,76 при 95% ДИ от 0,45 до 1,31; p=0,33). Кроме того, прием АМКР по сравнению с плацебо сопровождался небольшим, но статистически значимым увеличением ФВ ЛЖ (среднее различие достигало 1,58% при 95% ДИ от 0,18 до 2,97%; p=0,03), а также небольшим

увеличением уровня калия в крови (среднее различие 0,07 мэкв/л при 95% ДИ от 0,01 до 0,13 мэкв/л; p=0,02) в отсутствие статистически значимых изменений концентрации креатинина в крови.

Таким образом, результаты мета-анализа позволяют предположить, что применение АМКР сопровождается снижением смертности больных с ОИМпСТ и ФВ ЛЖ более 40% с отсутствием клинических проявлений СН. Однако очевидно, что для подтверждения таких данных необходимо выполнение РКИ с достаточной статистической мощностью.

Данные об отсутствии снижения эффективности применения эплеренона при сочетанном приеме с ацетилсалициловой кислотой

Результаты запланированного анализа в подгруппах больных, включенных в исследование EMPHASIS-HF, в зависимости от приема ацетилсалициловой кислоты (АСК) при включении в исследование свидетельствовали о том, что сочетанный прием с АСК не приводит к уменьшению клинических преимуществ применения эплеренона по сравнению с плацебо у больных с СН и слабовыраженными клиническими проявлениями [23]. Прежде чем перейти к обсуждению результатов анализа, попробуем ответить на вопрос, почему такие данные представляют интерес?

Возможное антагонистическое взаимодействие между АСК и ингибиторами АПФ широко обсуждалось после опубликования результатов анализа данных об участниках исследования SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) [24]. В ходе выполнения нескольких исследований были получены противоречивые данные о клинической значимости такого нежелательного взаимодействия у больных с СН [25-30]. Механизм взаимодействия между АСК и ингибиторами АПФ можно объяснить стимуляцией сосудорасширяющих простагландинов последними и подавляющим эффектом АСК в образовании таких субстанций.

Фармакологическое взаимодействие между АСК и АМКР было описано ранее [31-33]. Имеются данные о том, что спиронолактон приводит к увеличению синтеза простагландинов в мозговом слое надпочечников [31]. Сообщалось, что АСК приводит к уменьшению выраженности натрийуретического эффекта спиронолактона, возможно, за счет активной конкуренции с механизмами секреции в почечных канальцах или блокадой минералокортикоидных рецепторов [31-33]. Следовательно, клинически значимое взаимодействие между АСК и АМКР теоретически представляется возможным, и может приводить к ухудшению клинических исходов у больных с СН. Однако отсутствовали определенные данные о влиянии такого взаимодействия на клинические исходы, особенно АСК и эплеренона, т.е. селективного АМКР.

Цель анализа в подгруппах больных, включенных в исследование EMPHASIS-HF [23], в зависимости от сопутствующего приема АСК, состояла в оценке взаимодействия между применением АСК и влиянием приема эплеренона на основной комбинированный показатель эффективности (частота госпитализаций по поводу утяжеления СН и смертность от осложнений ССЗ), а также компоненты такого показателя и показатели безопасности (расчетная скорость клубочковой фильтрации, уровень систолического артериального давления и концентрация калия в крови более 5,5 ммоль/л).

Из 2737 больных, включенных в исследование EMPHASIS-HF, 1605 (58,6%) больных принимали АСК. Результаты анализа свидетельствовали о том, что преимущества приема эплеренона по сравнению с плацебо были сходными у больных, не принимавших АСК (стандартизованное отношение риска 0,59 при 95% ДИ от 0,46 до 0,75) и принимавших АСК (отношение риска 0,71 при 95% ДИ от 0,59 до 0,87; p для взаимодействия=0,19). Применение АСК статистически значимо не влияло на клинически значимые показатели безопасности применения эплеренона. Таким образом, были получены данные о том, что у больных хронической СН со сниженной систолической функцией ЛЖ и слабовыраженными клиническими проявлениями прием АСК в целом существенно не влиял на преимущества применения эплеренона, в отличие от данных, полученных ранее в ходе выполнения исследований ингибиторов АПФ.

Новые данные об эффективности применения эплеренона у больных с абдоминальным ожирением

Чрезмерное образование альдостерона влияет на риск развития неблагоприятных исходов у больных с СН и сопутствующим ожирением [34-36]. Результаты экспериментальных исследований на животных позволяли предположить, что хроническая блокада эффектов альдостерона может оказывать более выраженное положительное влияние у крыс, предрасположенных к развитию СН, при наличии ожирения. В ходе выполнения вторичного анализа данных о больных, включенных в исследование EMPHASIS-HF, оценивали ответную реакцию на прием АМКР эплеренона у больных с СН и разной выраженностью ожирения [37].

Из 2587 больных, выраженность СН у которых соответствовала II функциональному классу по классификации NYHA, в анализ данных о связи между эффектами эплеренона и окружностью талии (ОТ) были включены 2579 больных. Медиана ОТ достигала у мужчин 100 см (межквартильный диапазон – МКД от 92 до 108 см) и у женщин 94 см (МКД от 85 до

104 см). У 1295 (50,2%) больных отмечалось увеличенная ОТ (абдоминальное ожирение диагностировали при ОТ 102 или 88 см или более у мужчин и женщин, соответственно). Результаты анализа свидетельствовали о том, что в ходе наблюдения, медиана которого достигала 21 мес, статистически значимые преимущества приема эплеренона по сравнению с плацебо отмечались как в подгруппе больных с нормальной ОТ (отношение риска 0,77 при 95% ДИ от 0,61 до 0,98; $p=0,03$), так и подгруппе больных с увеличенной ОТ (отношение риска 0,48 при 95% ДИ от 0,37 до 0,63; $p<0,0001$). Такие данные позволяют предположить более высокую эффективность применения эплеренона по сравнению с плацебо в подгруппе больных с увеличенной ОТ по сравнению с подгруппой больных с нормальной ОТ (p для взаимодействия=0,01). По мнению авторов анализа полученные результаты, скорее, свидетельствуют о статистически значимом количественном, но не качественном взаимодействии между абдоминальным ожирением и выраженностью эффекта от приема эплеренона по сравнению с плацебо, так, в обеих подгруппах отмечались преимущества приема эплеренона по сравнению с плацебо, но подгруппы различались лишь по выраженности эффекта. Следует отметить, что подгруппы больных статистически значимо не различались по средней дозе эплеренона, изменениям уровня АД и концентрации калия в крови, а также частоте развития побочных эффектов.

Таким образом, результаты анализа данных об участниках исследования EMPHASIS-HF свидетельствовали о том, что прием эплеренона приводит к улучшению прогноза больных с СН и сниженной ФВ ЛЖ как при наличии абдоминального ожирения, так и в его отсутствие. Но, учитывая вторичный характер анализа, полученные результаты могут быть лишь основанием для выдвижения гипотезы.

Новые данные о положительных плейотропных эффектах эплеренона. Влияние эплеренона на развитие атеросклероза коронарных артерий и частоту развития рестеноза после чрескожных вмешательств на коронарных артериях

Результаты экспериментальных исследований на мышцах, предрасположенных к развитию атеросклероза, свидетельствовали о том, что применение эплеренона приводит к статистически значимому уменьшению образования атеросклеротических бляшек и выраженности инфильтрации макрофагами в отсутствие какого-либо влияния на уровень систолического АД [38], а также к уменьшению объема атеросклеротических бляшек и числа макрофагов в них [39]. Более

того, были получены данные о том, что у обезьян, в течение 9 мес получавших пищу с высоким содержанием холестерина, отмечались положительные эффекты применения эплеренона как в низкой дозе (по 30 мг на 1 кг массы тела), так и в высокой дозе (по 60 мг на 1 кг массы тела), которые проявлялись в уменьшении инфильтрации макрофагами, уменьшением объема интимы в аорте и более выраженной вазодилатацией после введения ацетилхолина [40]. Таким образом, было подтверждено защитное действие эплеренона у приматов. Считается, что антиатеросклеротические эффекты эплеренона могут быть обусловлены уменьшением свободно радикального окисления [41-43].

Более того, в ходе выполнения плацебо-контролируемого экспериментального исследования на крысах с сахарным диабетом, индуцированным путем введения стрептозотоцина, оценивали влияние эплеренона на функцию тромбоцитов [44]. Результаты исследования свидетельствовали о статистически значимом улучшении функции клеток эндотелия и снижении активации тромбоцитов, однако такие данные были получены не во всех экспериментальных исследованиях.

Кроме того, в ходе выполнения экспериментального исследования на мышах оценивали возможности профилактики развития атеросклероза, обусловленного введением альдостерона [45]. Введение альдостерона приводило к существенному увеличению концентрации супероксида, которая имела связь с развитием атеросклеротических бляшек. Применение эплеренона в сочетании с рамиприлом или лозартаном приводило практически к полному подавлению повреждений, обусловленных повышенным уровнем свободнорадикального окисления, и замедлению развития атеросклероза.

Влияние применения эплеренона на развитие гиперплазии неоинтимы изучали в ходе выполнения экспериментальных исследований на мышах и свиньях, которым выполняли ангиопластику коронарных артерий. Результаты одного из таких исследований свидетельствовали о том, что применение эплеренона по сравнению с плацебо в течение 4 нед после имплантации стента в переднюю межжелудочковую коронарную артерию приводило к статистически значимому уменьшению выраженности фиброза и образования неоинтимы в стентированном участке коронарной артерии [46]. В ходе выполнения другого исследования сравнивали эффекты применения эплеренона и спиронолактона у свиней после выполнения ангиопластики коронарных артерий [47]. Результаты такого исследования свидетельствовали о том, что применение эплеренона приводило к уменьшению содержа-

ния коллагена в неоинтимае коронарных артерий в отсутствие влияния на размер неоинтимы, в то время как использование спиронолактона не вызывало какого-либо эффекта. Влияние эплеренона по сравнению с плацебо на пролиферацию гладких мышечных клеток сосудов в области неоинтимы было подтверждено в ходе выполнения экспериментального исследования у мышей, которым после применения кортикостероидов выполняли ангиопластику бедренной артерии [48]. Полученные результаты свидетельствовали о том, что в группе эплеренона отмечалось статистически значимое уменьшение образования гладких мышечных клеток сосудов в области неоинтимы и самой неоинтимы, а также количества макрофагов.

Следует отметить, что, несмотря на большое число экспериментальных исследований на животных, указывающих на положительное влияние эплеренона на состояние сосудов, влияние эплеренона на частоту развития рестенозов коронарных артерий в ходе выполнения клинических исследований пока не изучалось.

Заключение

Очевидно, что применение АМКР эплеренона относится к базовой терапии широкого круга больных с СН и сниженной ФВ ЛЖ, так как его использование приводит к снижению смертности в такой клинической ситуации. Однако в клинической практике возможности улучшения прогноза больных с СН с помощью приема эплеренона используются недостаточно. В последнее время была получена дополнительная информация о преимуществах применения АМКР, и, в первую очередь, эплеренона в лечении больных с ССЗ. Такие данные, в основном, были получены в ходе выполнения анализа в подгруппах больных с СН, которые имеют определенные характеристики, в частности, у больных с гипокалиемией или абдоминальным ожирением. Кроме того, имеются данные, позволяющие предположить наличие плейотропных эффектов эплеренона, которые могут играть определенную роль в улучшении течения многих ССЗ. В целом все обсуждаемые в обзоре данные не только имеют самостоятельное научное и практическое значение, но и вновь привлекают внимание к эплеренону как средству базовой терапии, отказ от использования которого существенно снижает эффективность лечения широкого круга больных.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Пфайзер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by Pfizer, but it did not affect his own opinion of the authors.

References / Литература

- Zannad F, McMurray J.J., Krum H., et al; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364:11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492.
- Pitt B., Williams G., Remme W., et al. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2001;15:79-87.
- Albert N.M., Yancy C.W., Liang L., et al. Use of aldosterone antagonists in heart failure. *JAMA.* 2009;302:1658-65. doi: 10.1001/jama.2009.1493.
- Fonarow G.C., Yancy C.W., Hernandez A.F., et al. Potential impact of optimal implementation of evidence-based heart failure therapies on mortality. *Am Heart J.* 2011;161:1024-30.e3. doi: 10.1016/j.ahj.2011.01.027.
- Dev S., Lacy M.E., Masoudi F.A., Wu W.C. Temporal trends and hospital variation in mineralocorticoid receptor antagonist use in veterans discharged with heart failure. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e002268. doi: 10.1161/JAHA.115.002268.
- Vardeny O., Claggett B., Anand I., et al; Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) Investigators. Incidence, predictors, and outcomes related to hypo- and hyperkalemia in patients with severe heart failure treated with a mineralocorticoid receptor antagonist. *Circ Heart Fail.* 2014;7:573-9. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001104.
- Rossignol P., Dobre D., Gregory D., et al. Incident hyperkalemia may be an independent therapeutic target in low ejection fraction heart failure patients: insights from the HEAAL study. *Int J Cardiol.* 2014;173:380-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.02.034.
- Pitt B., Rossignol P. Potassium lowering agents: Recommendations for physician and patient education, treatment reappraisal, and serial monitoring of potassium in patients with chronic hyperkalemia. *Pharmacol Res.* 2016;118:2-4. doi: 10.1016/j.phrs.2016.07.032.
- Ferreira J.P., Rossignol P., Machu J.L., et al. Mineralocorticoid receptor antagonist pattern of use in heart failure with reduced ejection fraction: findings from BIostat-CHF. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1284-93. doi: 10.1002/ehfj.900.
- Mailey J., Nicholl D. A retrospective audit of mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) and device therapy following myocardial infarction (MI) complicated by left ventricular (LV) systolic dysfunction. *Heart* 2017;103(Suppl 5):A2.1-A2. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311726.3.
- Unwin R.J., Luft F.C., Shirley D.G. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:75-84. doi: 10.1038/nrneph.2010.175.
- Nilsson E., Gasparini A., Arnlov J., et al. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *Int J Cardiol.* 2017;245:277-84. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.07.035.
- Kovesdy C.P., Matsushita K., Sang Y., et al; CKD Prognosis Consortium. Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis. *Eur Heart J.* 2018;39:1535-42. doi: 10.1093/eurheartj/ehy100.
- Rossignol P., Girerd N., Bakris G., et al. Impact of eplerenone on cardiovascular outcomes in heart failure patients with hypokalaemia. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:792-9. doi: 10.1002/ehfj.688.
- Lastra G., Sowers J.R. Obesity and cardiovascular disease: role of adipose tissue, inflammation, and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2013;15:49-57. doi: 10.1515/hmbci-2013-0025.
- 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. doi: 10.1056/NEJMoa030207.
- Olivier A., Girerd N., Michel J.B., et al; EPHEsus Investigators. Combined baseline and one-month changes in big endothelin-1 and brain natriuretic peptide plasma concentrations predict clinical outcomes in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: Insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHEsus) study. *Int J Cardiol.* 2017;241:344-50. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.018.
- Ibanez B., James S., Agewall S., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39:119-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- Montalescot G., Pitt B., Lopez de Sa E., et al; REMINDER Investigators. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study. *Eur Heart J.* 2014;35:2295-302. doi: 10.1093/eurheartj/ehu164.
- Beygui F., Cayla G., Roule V., et al. Early Aldosterone Blockade in Acute Myocardial Infarction: The ALBATROSS Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1917-27. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.033.
- Packer M. Are Meta-Analyses a Form of Medical Fake News? Thoughts About How They Should Contribute to Medical Science and Practice. *Circulation.* 2017;136:2097-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030209.
- Dahal K., Hendrani A., Sharma S.P., et al. Aldosterone Antagonist Therapy and Mortality in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Without Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2018 May 21. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.0850.
- Chin K.L., Collier T.J., Pitt B., et al. Aspirin does not reduce the clinical benefits of the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms: an analysis of the EMPHASIS-HF study. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:1175-81. doi: 10.1002/ehfj.485.
- Al-Khadra A.S., Salem D.N., Rand W.M., et al. Antiplatelet agents and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:419-25. doi: 10.1016/S0735-1097(97)00502-0.
- Nguyen K.N., Aursnes I., Kjekshus J. Interaction between enalapril and aspirin on mortality after acute myocardial infarction: subgroup analysis of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *Am J Cardiol.* 1997;79:115-9. doi: 10.1016/S0002-9149(96)00696-0.
- Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A., et al, on behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction — results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med.* 1992;327:669-677. doi: 10.1056/NEJM199209033271001.
- The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet.* 1993;342:821-8. doi: 10.1016/0140-6736(93)92693-N.
- Aumégat V., Lamblin N., De Groote P., et al. Aspirin does not adversely affect survival in patients with stable congestive heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Chest.* 2003;124:1250-8.
- Masoudi F.A., Wolfe P., Havranek E.P., et al. Aspirin use in older patients with heart failure and coronary artery disease: national prescription patterns and relationship with outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:955-62. doi: 10.1016/j.jacc.2004.07.062.
- Teo K.K., Yusuf S., Pfeffer M., et al, for the ACE Inhibitors Collaborative Group. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet.* 2002;360:1037-43. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11138-X.
- Papanicolaou N., Lefkos N., Massourides E., et al. Interaction between aldosterone and renomedullary prostaglandins. Competitive action between aspirin and spironolactone. *Experientia.* 1977;33:1632-5.
- Tweeddale M.G., Ogilvie R.I. Antagonism of spironolactone-induced natriuresis by aspirin in man. *N Engl J Med.* 1973;289:198-200.
- Ramsay L.E., Harrison I.R., Shelton J.R., Vose C.W. Influence of acetylsalicylic acid on the renal handling of a spironolactone metabolite in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1976;10:43-8.
- De Pergola G., Nardecchia A., Giagulli V.A., et al. Obesity and heart failure. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2013;13:51-7. doi: 10.2174/1871530311313010007.
- Kenchaiah S., Pocock S.J., Wang D., et al. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation.* 2007;116:627-36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.679779.
- Schocken D.D., Benjamin E.J., Fonarow G.C., et al. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 2008;117:2544-65. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.188965.
- Olivier A., Pitt B., Girerd N., et al. Effect of eplerenone in patients with heart failure and reduced ejection fraction: potential effect modification by abdominal obesity. Insight from the EMPHASIS-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1186-97. doi: 10.1002/ehfj.792.
- Deuchar G.A., McLean D., Hadoke P.W., et al. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 deficiency accelerates atherosclerosis and causes proinflammatory changes in the endothelium in apoE^{-/-} mice. *Endocrinology.* 2011;152:236-46. doi: 10.1210/en.2010-0925.
- Kratz M.T., Schirmer S.H., Baumhake M., Bohm M. Improvement of endothelial function in a murine model of mild cholesterol-induced atherosclerosis by mineralocorticoid antagonism. *Atherosclerosis.* 2016;251:291-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.018.
- Takai S., Jin D., Muramatsu M., et al. Eplerenone inhibits atherosclerosis in nonhuman primates. *Hypertension.* 2005;46:1135-9. doi: 10.1161/01.HYP.0000184640.81730.22.
- Rajagopalan S., Duquaine D., King S., et al. Mineralocorticoid receptor antagonism in experimental atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105:2212-6.
- Schafer N., Lohmann C., Winnik S., et al. Endothelial mineralocorticoid receptor activation mediates endothelial dysfunction in diet-induced obesity. *Eur Heart J.* 2013;34:3515-24. doi: 10.1093/eurheartj/ehz095.
- Suzuki J., Iwai M., Mogi M., et al. Eplerenone with valsartan effectively reduces atherosclerotic lesion by attenuation of oxidative stress and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:917-21. doi: 10.1161/01.ATV.0000204635.75748.0f.
- Schupp N., Queisser N., Wolf M., et al. Aldosterone causes DNA strand breaks and chromosomal damage in renal cells, which are prevented by mineralocorticoid receptor antagonists. *Horm Metab Res.* 2010;42:458-65. doi: 10.1055/s-0029-1243253.
- Keidar S., Kaplan M., Pavlotzky E., et al. Aldosterone administration to mice stimulates macrophage NADPH oxidase and increases atherosclerosis development: a possible role for angiotensin-converting enzyme and the receptors for angiotensin II and aldosterone. *Circulation.* 2004;109:2213-20. doi: 10.1161/01.CIR.0000127949.05756.9D.
- Wakabayashi K., Suzuki H., Sato T., et al. Eplerenone suppresses neointimal formation after coronary stent implantation in swine. *Int J Cardiol.* 2006;107:260-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.03.078.
- Ward M.R., Kanellakis P., Ramsey D., Funder J., Bobik A. Eplerenone suppresses constrictive remodeling and collagen accumulation after angioplasty in porcine coronary arteries. *Circulation.* 2001;104:467-72.
- Iqbal J., Macdonald L.J., Low L., et al. Contribution of endogenous glucocorticoids and their intravascular metabolism by 11beta-HSDs to postangioplasty neointimal proliferation in mice. *Endocrinology.* 2012;153:5896-905. doi: 10.1210/en.2012-1481.

About the Authors:

Sergey R. Gilyarevskiy – MD, PhD, Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Nana G. Bendeliani – MD, PhD, Senior Researcher, Scientific-Advisory Department, Institute of Coronary and Vascular Surgery, Consultative and Diagnostic Center, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery

Maria V. Golshmid – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Irina M. Kuzmina – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Emergency Cardiology, Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine

Сведения об авторах:

Гиляревский Сергей Руджерович – д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и терапии, РМАНПО

Бенделиани Нана Георгиевна – д.м.н., с.н.с., научно-консультативное отделение, Институт коронарной и сосудистой хирургии (ИКиСХ), Консультативно-диагностический центр, НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева

Голшмид Мария Владимировна – к.м.н., доцент, кафедра клинической фармакологии и терапии, РМАНПО

Кузьмина Ирина Михайловна – к.м.н., в.н.с., отделение неотложной кардиологии, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского