

Антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів еплеренон: вплив на серцево-судинну патологію та профіль безпеки

Механізм дії антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), до яких належить еплеренон, зумовлює їхній антигіпертензивний ефект. Після отримання результатів масштабних клінічних досліджень концепція блокади мінералокортикоїдних рецепторів стала основною парадигмою лікування пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) зі зниженою фракцією викиду (ФВ) та тих, хто переніс інфаркт міокарда (ІМ) із дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ). Також є дані щодо сприятливого ефекту ранньої терапії осіб із гострим ІМ без дисфункції ЛШ. До вашої уваги представлено огляд даних, що підтверджують ефективність еплеренону, а також показань до його застосування.

Механізм дії антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів

АМР були розроблені як антигіпертензивні препарати, механізм дії яких полягає у впливі на реабсорбцію натрію та екскрецію калію в нирках. Згодом стало зрозуміло, що їхній ефект на серцево-судинну (СС) систему набагато ширший, ніж вважалося спочатку.

Передумовою для створення АМР другого покоління еплеренону стали результати досліджень, в яких було продемонстровано здатність спіронолактону знижувати ризик загальної і СС-смертності у пацієнтів із тяжкою хронічною СН. Було також з'ясовано, що вплив на альдостеронову складову ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) дозволяє доповнити антигіпертензивний ефект інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) і протидіяти розвитку феномена «вислизання» при їхньому тривалому прийманні (The RALES Investigators, 1996; Pitt et al., 1999). Це сприяло продовженню вивчення ролі альдостерону в патогенезі СС-захворювань (ССЗ) і накопиченню даних про терапевтичний потенціал АМР, зокрема еплеренону (таблиця) (Stehg et al., 2010; Kawasaki et al., 2012; Yugar-Toledo et al., 2017).

Після проведення декількох масштабних клінічних випробувань концепція блокади мінералокортикоїдних рецепторів стала основною парадигмою лікування пацієнтів із хронічною СН зі зниженою ФВ та ІМ із дисфункцією ЛШ. Результати доклінічних досліджень підтримують антиатерогенні та судинопротекторні ефекти АМР, зумовлені різними механізмами. При цьому перевагою еплеренону над спіронолактоном є вища селективність щодо мінералокортикоїдних рецепторів, що дозволяє уникнути гормональних побічних ефектів, зокрема гінекомастії (Zwadlo, Bauersachs, 2019).

Антигіпертензивний ефект еплеренону

Проблема неконтрольованої артеріальної гіпертензії (АГ) є одним із найвагоміших чинників зменшення тривалості життя населення, тому потребує розв'язання на загальнодержавному рівні. За результатами проспективних досліджень, наявність АГ підвищує ризик загальної смертності в чоловіків у 4,5 рази, у жінок – у 2 рази; цей показник значно зростає за наявності додаткових факторів ризику, що виявляються у 99% українських пацієнтів (Кваша, Малацківська, 2007).

В оновлений та адаптований клінічний настанові щодо лікування артеріальної гіпертензії Державного експертного центру МОЗ України та Асоціації кардіологів України (2017) зазначено, що висока частота коморбідної патології в осіб із АГ призводить до органних уражень, які спричиняють фатальні й нефатальні СС-події: ІМ, СН, гострі порушення мозкового кровообігу, тяжкі порушення серцевого ритму. Тож серед головних критеріїв вибору засобів фармакотерапії АГ разом із антигіпертензивним потенціалом слід враховувати їхні органопротекторні властивості та здатність поліпшувати прогноз захворювання. Цим вимогам повністю відповідає еплеренон, множинна дія якого при ССЗ зумовлює достовірне зниження артеріального тиску (АТ) і підвищення виживаності пацієнтів, а сприятливий профіль безпеки засвідчений доказовою базою (Stehg et al., 2010; Kawasaki et al., 2012; Yugar-Toledo et al., 2017).

Так, за результатами дослідження EPHESUS, у підгрупі пацієнтів з АГ еплеренон сприяв достовірному зниженню загальної смертності на 29% порівняно із плацебо ($p < 0,0001$), а також суттєвій позитивній динаміці інших показників виживаності; причому ці ефекти не залежали від початкового рівня АТ, що, на думку авторів, свідчило про диференційований вплив еплеренону на органні ураження при АГ (Pitt et al., 2008).

Метааналіз даних 11 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) за участю 3566 пацієнтів із легкою та помірною АГ показав

ефективність і хорошу переносимість еплеренону. Препарат сприяв суттєвому зниженню систолічного АТ (САТ) (на 8,07 мм рт. ст.) і діастолічного АТ (ДАТ) (на 4,08 мм рт. ст.) порівняно із плацебо (Pelliccia et al., 2014).

У нещодавньому метааналізі п'яти РКД із загальною кількістю 1437 дорослих пацієнтів було підтверджено ефективність еплеренону в дозуванні 50–400 мг на добу. Препарат сприяв зниженню САТ на 9,21 мм рт. ст. (95% довірчий інтервал [ДІ] від -11,08 до -7,34; P при порогових значеннях 30–60% = 58%) та ДАТ на 4,18 мм рт. ст. (95% ДІ від -5,03 до -3,33; $P^2=0\%$) без різниці ефектів між дозами (дозування 25 мг/добу не приводило до статистично значущого зниження АТ). При цьому пацієнти лише трьох із п'яти досліджень повідомляли про несприятливі явища (Tam et al., 2017).

У рекомендаціях щодо лікування АГ, розроблених 2018 р. Європейським товариством кардіологів (ESC) та Європейським товариством із артеріальної гіпертензії (ESH), зазначено, що при недостатньому контролі або недодержанні пацієнтами цільового рівня АТ на терапії препаратами п'яти основних класів (іАПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II, дігидропіридинові антагоністи кальцію, тiazидні та тiazидоподібні діуретики, β -адреноблокатори) додатково доцільно використовувати інші антигіпертензивні засоби, серед яких вказано й еплеренон (Williams et al., 2018).

Застосування еплеренону при серцевій недостатності

Тривалий час найсильніші докази клінічної корисності АМР існували щодо пацієнтів із хронічною СН зі зниженою ФВ функціонального класу III (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA). У 2012 р. до настанови ESC щодо діагностики та лікування гострої та хронічної СН внесли зміни, згідно з якими АМР, зокрема еплеренон, було рекомендовано для всіх хворих із симптомами СН класу \geq II за NYHA і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ (McMurray et al., 2012).

Ефективність еплеренону при хронічній СН та значному зниженні ФВ ЛШ було підтверджено результатами масштабного клінічного випробування EMPHASISHF. Препарат сприяв достовірному зменшенню смертності від усіх причин, зокрема зупинки серця, а також частоти госпіталізації через СН (Zannad et al., 2011). Незважаючи на складність патофізіологічних процесів, клінічні ефекти еплеренону в цих пацієнтів переважно зумовлені зниженням ступеня ремоделювання ЛШ – зменшення його розмірів та поліпшенням функції завдяки пригніченню синтезу колагену та запобіганню фіброзу міокарда (Chan et al., 2007).

У подвійному сліпому багатоцентровому РКД фази ІІв ARTS-HF було продемонстровано порівнянню ефективність еплеренону та фінеренону (АМР третього покоління).

Пацієнтів із тяжкою СН та зниженою ФВ ЛШ, а також хронічною нирковою недостатністю та/або цукровим діабетом ($n=1066$, вік – 69,2–72,5 року) рандомізували для отримання протягом 90 днів терапії еплеренон (по 25 мг через день із підвищенням дози до 25 мг/добу на 30-й день та до 50 мг/добу на 60-й день) або фінеренону в різних дозуваннях (2,5; 5; 7,5; 10 або 15 мг/добу з титруванням до 5, 10, 15, 20 або 20 мг відповідно на 30-й день). Первинною кінцевою точкою була частка хворих зі зменшенням на 30% від базової лінії до 90-го дня вмісту в сироватці крові N-термінального фрагмента прогормона мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP). Зниження рівня NT-proBNP на $>30\%$ від вихідного відбулося у 37,2% пацієнтів групи еплеренону та 30,9–38,8% – фінеренону (залежно від дозування) ($p=0,42-0,88$). Несприятливі побічні ефекти, як-то підвищення концентрації калію у крові до $\geq 5,6$ ммоль/л, спостерігалися з однаковою частотою (4,3%) в усіх групах лікування (Filippatos et al., 2016).

Схожі результати були отримані в японському РКД ARTS-HF Jарап з аналогічним дизайном, де кінцеві показники безпеки включали частоту гіперкаліємії. Еплеренон сприяв значущому зниженню вмісту NT-proBNP на 23,1%; обидва препарати добре переносилися, середні зміни рівня калію в сироватці крові не відрізнялися між групами (Sato et al., 2016).

У настанові ESC (2016) з діагностики та лікування хронічної СН вказано, що еплеренон або спіронолактон рекомендовані всім симптомним хворим з HFref і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ (незалежно від того, чи приймають вони іАПФ і β -адреноблокатори) з метою зменшення смертності та частоти госпіталізацій із приводу СН (Ponikowski et al., 2016).

Ефективність еплеренону в пацієнтів з інфарктом міокарда

Метою вже згаданого подвійного сліпого РКД EPHESUS була оцінка впливу еплеренону на захворюваність та смертність осіб із гострим ІМ, ускладненим дисфункцією ЛШ (ФВ $< 40\%$) та СН від помірного до важкого ступеня. Пацієнти, які перенесли ІМ 3–14 днів тому, були рандомізовані у групи лікування еплеренон (початкова доза – 25 мг/добу зі збільшенням до 50 мг/добу; $n=3313$) або отримання плацебо ($n=3313$) на додаток до оптимальної фармакотерапії. Дослідження тривало, поки не сталося 1012 летальних випадків. Основними кінцевими точками були смерть від будь-якої причини та через СС-події або госпіталізація із приводу СН, гострого ІМ, інсульту або шлуночкової аритмії.

Під час періоду спостереження (16 місяців) відбулося загалом 478 летальних випадків смерті у групі еплеренону та 554 – плацебо: відносний ризик (ВР) 0,85; 95% ДІ 0,75–0,96 ($p=0,008$).

Із них 407 випадків у групі еплеренону та 483 – плацебо були віднесені до смертей від СС-причин (ВР 0,83; 95% ДІ 0,72–0,94; $p=0,005$). Еплеренон сприяв зниженню частоти іншої первинної кінцевої точки – смерті від СС-причин або госпіталізації з приводу СС-події (ВР 0,87; 95% ДІ 0,79–0,95; $p=0,002$), а також вторинної – смерті від будь-якої причини або госпіталізації (ВР 0,92; 95% ДІ 0,86–0,98; $p=0,02$). Також спостерігалось зниження частоти раптової смерті від СС-причин (ВР 0,79; 95% ДІ 0,64–0,97; $p=0,03$). Таким чином, еплеренон сприяв зменшенню загальної летальності, через СС-події та частоти раптової серцевої смерті на 15, 17 і 21% відповідно. Частота серйозної гіперкаліємії становила 5,5% у групі еплеренону і 3,9% – плацебо ($p=0,002$), гіпокаліємії – 8,4 та 13,1% відповідно ($p < 0,001$) (Pitt et al., 2003).

Тож результати дослідження підтвердили, що додавання еплеренону до оптимальної медикаментозної терапії знижує захворюваність і смертність пацієнтів після гострого ІМ, ускладненого дисфункцією ЛШ та СН.

На момент отримання даних дослідження EPHESUS, які довели клінічну ефективність еплеренону в пацієнтів із СН після гострого ІМ, цінність застосування еплеренону після ІМ без супутньої СН ще очікувала підтвердження. Також результати дозволили припустити, що ранній початок лікування еплеренон чинить позитивніший ефект порівняно з більш пізнім. Це було підтверджено в подвійному сліпому багатоцентровому РКД REMINDER, яке дозволило оцінити потенційну користь раннього призначення еплеренону порівняно із плацебо щодо зменшення захворюваності та смертності через СС-події після ІМ з підйомом сегмента ST. У межах цього дослідження 1012 пацієнтів із гострим ІМ з підйомом сегмента ST та без СН в анамнезі були рандомізовані для отримання еплеренону (в дозі 25–50 мг/добу) або плацебо на додаток до стандартної терапії. Лікування розпочали протягом 24 годин після появи симптомів. Первинною кінцевою точкою була комбінація смертності від СС-причин, повторної госпіталізації або тривалого початкового перебування у стаціонарі з діагнозом СН, стійкої шлуночкової тахікардії чи фібриляції, ФВ $\leq 40\%$ або підвищення вмісту BNP/NT-proBNP у крові через ≥ 1 місяць після рандомізації. Випробування показало, що додавання еплеренону до схеми терапії під час гострої фази ІМ з підйомом сегмента ST було безпечним, добре переносилося та сприяло зниженню частоти первинної кінцевої точки впродовж періоду спостереження (13 місяців), головним чином завдяки значущому зниженню рівня BNP/NT-proBNP (Montalescot et al., 2014).

Згідно з рекомендаціями ESC (2017) щодо лікування пацієнтів з ІМ з підйомом сегмента ST, терапія еплеренон рекомендована пацієнтам із дисфункцією ЛШ (ФВ $< 40\%$) та СН (Ibanez et al., 2018).

Показання для застосування еплеренону

Терапія селективним блокатором альдостеронових рецепторів еплеренон (на вітчизняному фармацевтичному ринку представлений препаратом Еплетор виробництва ПАТ НВЦ «Боршагівський хіміко-фармацевтичний завод», який випускається у таблетованій формі по 25 і 50 мг) дозволяє суттєво поліпшити прогноз при лікуванні пацієнтів із хронічною СН, знизити ризик госпіталізації, виникнення тяжких ускладнень та смерті. Перевагою препарату є висока селективність, що зумовлює хорошу переносимість та розширює можливості використання.

Показання до застосування препарату:

- доповнення до стандартної терапії із застосуванням β -блокаторів з метою зниження ризику захворюваності та летальності, пов'язаних із ССЗ, у стабільних пацієнтів з дисфункцією ЛШ (ФВ $\leq 40\%$) і клінічними ознаками СН після нещодавно перенесеного ІМ;
- доповнення до стандартної оптимальної терапії з метою зниження ризику захворюваності та летальності, пов'язаної з ССЗ, у дорослих пацієнтів із СН ІІ ФК (хронічної) за класифікацією NYHA і дисфункцією ЛШ (ФВ $\leq 30\%$).

Підготувала **Наталія Купко**

Таблиця. Ураження органів-мішеней при підвищенні рівня альдостерону		
Орган-мішень	Механізм розвитку уражень	Фактори ризику ССЗ
Нирки	Затримання Na^+ , екскреція K^+ і Mg^{2+}	Збільшення об'єму циркулюючої крові, гіпертензія, протеїнурія
Судини	Оксидативний стрес, зниження рівня NO, активація синтезу колагену I і II типу, посилення міграції імунних клітин в судинну стінку, активація клітин $\text{CD}4^+$ T, індукція диференціювання T-хелперів, синтез прозапальних цитокінів	Ендотеліальна дисфункція, вазоконстрикція, підвищення жорсткості судинної стінки
Серце	Кардіальний фіброз, апоптоз кардіоміоцитів, порушення електролітного балансу кардіоміоцитів, активація синтезу колагену I і II типу, підвищення експресії мРНК АПФ і збільшення синтезу ангіотензину II	Ремоделювання міокарда, нейрогормональна активація, порушення збудливості та провідності, розвиток аритмій
ЦНС	Підвищення активності локальної РААС, стимуляція симпатичних впливів	Дисфункція барорецепторів, порушення вегетативної регуляції судинного тону

Примітка: Адаптовано за: Yugar-Toledo et al., 2017; Ніколаєнко, 2018.

ЕПЛЕТОР

ДОВЕДЕНА БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ
ВИРОБНИЦТВО ЗА СТАНДАРТАМИ GMP

СЕЛЕКТИВНИЙ БЛОКАТОР
МІНЕРАЛОКОРТИКОЇДНИХ
РЕЦЕПТОРІВ
АЛЬДОСТЕРОНУ



**ЗМЕНШЕННЯ РИЗИКУ
УСКЛАДНЕНЬ ТА ЛЕТАЛЬНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ
З ГОСТРОЮ ТА ХРОНІЧНОЮ СН ПІСЛЯ ІМ**

Коротка інформація* про лікарський засіб Еплетор. Склад: 1 таблетка містить 25 мг; 50 мг еплеренону. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Калійзберігаючі діуретики. Антагоністи альдостерону. Код АТХ C03D A04. Фармакологічні властивості. Еплеренон запобігає зв'язуванню альдостерону – ключового гормону ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Показання. Доповнення до стандартного лікування із застосуванням β-блокаторів, у пацієнтів з фракцією викиду лівого шлуночка ≤ 40 % та клінічними ознаками СН після ІМ. Доповнення до стандартної терапії у пацієнтів із СН II класу та фракцією викиду лівого шлуночка ≤ 30. Протипоказання. Підвищена чутливість, клінічно значуща гіперкаліємія. Спосіб застосування: 25 мг 1 раз на добу з подальшим титруванням дози протягом 4 тижнів до досягнення цільової дози 50 мг 1 раз на добу. Побічні реакції: пієлонефрит, еозинфілія, гіпотиреоз, гіперкаліємія, гіпонатріємія, дисліпідемія, безсоння, артеріальна гіпотензія, фібриляція передсердь, кашель, холецистит, м'язові спазми, порушення функції нирок. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41-23; (044) 497-71-40, www.bcrr.com.ua *Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування РП № UA/12623/01/01; UA/12623/01/02 від 08.12.2017 року. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.