

Антагонисты минералкортикоидных рецепторов: преимущества применения эплеренона (Иплерон) у больных хронической сердечной недостаточностью

А.Г. Евдокимова, Е.В. Коваленко, В.В. Евдокимов, Е.Н. Ющук, Р.И. Стрюк

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» МЗ РФ. 127473, Москва, ул.Делегатская 20/1

Резюме. В статье представлен краткий литературный обзор по применению антагонистов минералкортикоидных рецепторов (АМКР) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Важность назначения АМКР связана с негативными эффектами активации минералкортикоидных рецепторов (МР). Гиперальдостеронизм при ХСН приводит к задержке жидкости, электролитному дисбалансу, ухудшает функцию эндотелия, вызывает гипертрофию гладкомышечных клеток, способствует развитию гипертрофии и фиброзу сосудов и миокарда. Блокада МР способствует уменьшению гипертрофии левого желудочка, повышает сократительную способность миокарда, улучшает течение ХСН. Представителями АМКР являются спиронолактон и эплеренон. Применение обоих препаратов основывается на доказательной медицине, благодаря исследованиям Rales, EPHESUS и EMPHASIS-HF. Однако в клинической практике эплеренон имеет предпочтение из-за меньшего количества побочных явлений и лучшей переносимости и эффективности.

Ключевые слова: антагонисты минералкортикоидных рецепторов, альдостерон, эплеренон, хроническая сердечная недостаточность, Иплерон

Применение АМКР при различной патологии обусловлено влиянием препаратов на основные патогенетические звенья развития артериальной гипертензии (АГ), ХСН, первичного альдостеронизма. Наибольшая доказательная база клинической эффективности АМКР касается лечения больных с ХСН. Согласно результатам исследования ЭПОХА-ХСН, количество пациентов тяжелой ХСН III –IV функционального класса (ФК), требующей регулярной диуретической терапии, по сравнению с 1998 годом возросло более чем в 2,5 раза. Несмотря на увеличение применения базисных препаратов для лечения ХСН, частота использования АМКР при ХСН III –IV ФК составляет только 19,3% [1]. Важность назначения АМКР связана с негативными последствиями активации МР. Эффекты стимуляции МР реализуются за счет влияния на них стероидных гормонов – минералокортикоидов. К минералокортикоидам относятся альдостерон, дезоксикортикостерон, 18-оксикортикостерон. Альдостерон был выделен в начале 50-х годов прошлого века из экстракта коры надпочечников и установлена его химическая структура (Рисунок 1) [2].

Свое название гормон получил за наличие альдегидной группы у 18-го углеродного атома. Альдостерон преимущественно синтезируется клубочковой зоной коркового вещества надпочечников из дезоксикортикостерона под действием фермента митохондриального цитохрома р450 альдостеронсинтетазы (СYP11В2). Секреция альдостерона регулируется ренин-ангиотензиновой системой (РАС) и в меньшей степени аденокортикотропным гормоном (АКТГ). При снижении объема и скорости кровотока в афферентных артериолах увеличивается секреция ренина с последующим ростом уровня ангиотензина II, кото-

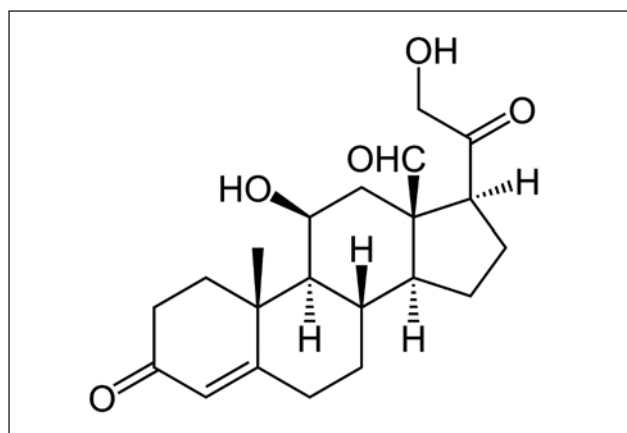


Рис. 1. Химическая структура альдостерона

рый способствует выработке альдостерона. Влияя на рецепторы, расположенные в эпителиальных клетках дистального отдела нефрона, альдостерон приводит к переносу натрия из просвета дистальных канальцев в канальцевые клетки в обмен на калий и водород с последующим увеличением объема циркулирующей крови (ОЦК). Аналогичный эффект проявляется в клетках дистального отдела толстого кишечника, прямой кишки, слюнных и потовых желез. Установлено, что альдостерон синтезируется непосредственно в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов и миокарда [3]. Альдостерон влияет не только на классические МР, принадлежащие к семейству ядерных рецепторов. Кроме этого, альдостерон оказывает действие на неэпителиальные минералкортикоидные рецепторы миокарда, сосудов, почек, гиппокампа, мозжечка, гипофиза и гипоталамуса [4,5]. Стимуляция данных МР опосредует действие альдостерона на

кардиомиоциты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, фибробласты, моноциты и лежат в основе процессов ремоделирования органов и формирования сердечно-сосудистых заболеваний. Альдостерон оказывает негативное действие на эндотелий сосудов. Снижается как продукция вазодилататоров, так и за счет активации натрий/калий – аденозинтрифосфатазы гладкомышечных клеток сосудов значительно увеличивается чувствительность клеток к действию вазоконстрикторов. Все это приводит к росту сосудистого сопротивления. Развивающаяся при этом эндотелиальная дисфункция предрасполагает к активации тромбоцитов, усилению образования ингибитора плазминогена I с увеличением риска тромбообразования. Установлено, что альдостерон стимулирует синтез коллагена I и III типов и вызывает пролиферацию фибробластов с развитием интерстициального фиброза [6]. Данный эффект не зависит от активности ангиотензина II и уровня системного артериального давления. Кроме того, альдостерон индуцирует процессы локального воспаления в эндотелии средних и мелких венечных сосудов и периваскулярных зонах миокарда. При этом характерна моноцитарно-макрофагальная инфильтрация, увеличение активности провоспалительных медиаторов, таких как циклооксигеназа-2, макрофагальный белковый хемоаттрактант 1 типа и остеоопонтин, с развитием участков ишемии и некроза миокарда. Альдостерон является одним из активных участников сердечно-сосудистого континуума и потенцирует эффекты РАС за счет увеличения экспрессии РНК ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в кардиомиоцитах с локальным образованием ангиотензина II и количества рецепторов ангиотензина II 1-го типа [6,7,8]. Альдостерон активирует симпатическую нервную систему и стимулирует реакции свободнорадикального окисления с развитием апоптоза. В итоге продолжительный гиперальдостеронизм приводит к патологическому ремоделированию и нарушению функции сердца, что потенцирует прогрессирование ХСН и ухудшает прогноз. С другой стороны, развитие фиброза миокарда с формированием электрической гетерогенности может быть причиной фатальных нарушений ритма сердца. Основные эффекты влияния альдостерона на органы-мишени представлены на рисунке 2.

Исходя из вышеперечисленного, обоснованность назначения АМКР у пациентов с ССЗ и особенно у больных с ХСН является неоспоримой. С 60-х годов прошлого века конкурентный антагонист альдостерона спиронолактон назначался в качестве диуретического средства с калийсберегающим действием при декомпенсации ХСН у больных с синдромом задержки жидкости. Препарат в дозах 100-300 мг в сутки применялся вместе с тиазидными и петлевыми диуретиками для коррекции нарушений электролитного баланса. Изменение взглядов на патогенез ХСН и установление дополнительных эффектов альдостерона вывели группу АМКР в основные лекарственные средства терапии больных ХСН II–IV ФК и фракцией выброса левого

желудочка (ФВ ЛЖ) <40 % для снижения риска смерти, повторных госпитализаций и улучшения клинического состояния вместе с ингибиторами-АПФ (и-АПФ) или антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРА) или ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов (АРНИ) и бета-адреноблокаторов (БАБ). Позиции АМКР укрепились, когда на фоне терапии и-АПФ установили эффект «ускользания» блокады синтеза альдостерона в течение полугода после начала терапии [9]. Назначение комбинированной терапии и-АПФ с БАБ также не приводит к стабильной длительной блокаде синтеза альдостерона. Повышение активности альдостерона при приеме и-АПФ обусловлено наличием АПФ-независимых механизмов синтеза ангиотензина II, стимуляцию МР другими лигандами. Необходимость назначения тройной нейрогуморальной терапии у больных с ХСН III-IV ФК была доказана результатами клинического исследования RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) [10]. В исследовании наблюдались 1663 больных в течение 2-х лет. Прием спиронолактона в средней дозе 27 мг/сут дополнительно к стандартной терапии ХСН у больных с III–IV ФК по NYHA и систолической дисфункцией ЛЖ привел к достоверному снижению общей смертности на 30% и уменьшению числа повторных госпитализаций на 35%. Анализ вторичных конечных точек подтвердил значимое снижение риска смерти в группе АМКР от сердечных причин и прогрессирования ХСН на 31% и 36% соответственно, а риска внезапной смерти – на 29%. Особое внимание в исследовании было уделено влиянию препарата на скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у наблюдавшихся пациентов. Снижение функции почек достоверно чаще регистрировалось в группе спиронолактона (17% против 7% в группе плацебо, $p < 0,001$). Однако регресс СКФ ассоциировался с повышенным риском смерти в группе плацебо. Поэтому исследователи сделали вывод о большей эффективности спиронолактона у больных со сниженной СКФ. Наряду с положительным влиянием на прогноз у больных с ХСН, спиронолактон, являясь производным прогестерона, влияет не только МР, но и на прогестероновые и андрогеновые рецепторы. Блокада последних может приводить к развитию болезненной гинекомастии и импотенции. Действие на прогестероновые рецепторы может сопровождаться нарушением менструального цикла, появлением гирсутизма. Частота развития нежелательных побочных эффектов на фоне приема спиронолактона по данным различных исследований, в том числе RALES, составляла 10% и напрямую была связана с дозой препарата. Развивающиеся побочные реакции приводят к отмене препарата и могут быть причиной недостаточной эффективности лечения ХСН поскольку после прекращения приема действие спиронолактона заканчивается через 3 дня.

Разрешение проблемы стало возможным после разработки и клинического внедрения селективного блокатора МР эплеренона. По химической структуре препарат представляет собой 9,11-эпокси-17-гидрокси-3-оксо-γ-лактоно-метилловый эфир (7α,11α,17α)-прегн-



Рис. 2. Основные эффекты действия альдостерона на органы-мишени

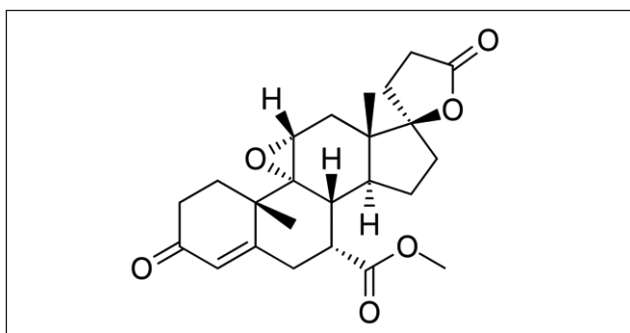


Рис. 3. Химическая структура эплеренона

4-эне-7,21-дикарбоксилую кислоту. Формула эплеренона представлена на рисунке 3 [11].

По сравнению со спиронолактоном препарат обладает меньшим сродством к МР, но за счет более низкой связи с белками плазмы проявляет сравнимый с ним антиальдостероновый эффект. Позитивной особенностью эплеренона является его более высокая селективность. Аффинность к андрогенным и прогестероновым рецепторам значительно ниже, чем у спиронолактона. Сравнительные показатели аффинности к стероидным рецепторам спиронолактона и эплеренона представлены в таблице 1 [2].

Таблица 1. Концентрации спиронолактона и эплеренона, ингибирующие 50% активности стероидных рецепторов (IC₅₀)

| Вид рецепторов | Концентрация препарата, мкмоль | |
|----------------------|--------------------------------|-----------|
| | Спиронолактон | Эплеренон |
| Минералокортикоидные | 0,002 | 0,081 |
| Андрогенные | 0,013 | 4,827 |
| Глюкокортикоидные | 2,899 | >100 |
| Прогестероновые | 2,619 | >100 |

Эплеренон хорошо переносится, повышая приверженность больного к лечению. В начале приема препарата наблюдается повышение плазменной концентрации альдостерона с последующим подавлением его синтеза по механизму отрицательной обратной связи. Эплеренон хорошо абсорбируется независимо от приема пищи. Период полувыведения составляет 3-5 часов. Метаболизм осуществляется при участии изофермента CYP3A4 цитохрома P450 [12]. Насыщение препаратом наступает примерно через двое суток после начала приема. Большая часть эплеренона экскретируется с мочой (67%), остальные 32% препарата выводятся через кишечник. Препарат следует назначать с осторожностью пожилым пациентам, пациентам с нарушением функции почек и печени. У данных категорий больных, а также у пациентов с ХСН меняется метаболизм препарата с увеличением риска развития гиперкалиемии и как следствие тяжелых нарушений ритма сердца.

На сегодняшний день имеются неоспоримые доказательства эффективности эплеренона у больных с ХСН. Результаты исследования REMINDER показали способность препарата уменьшать риск развития ХСН [13]. В проекте участвовало 1012 больных с острым инфарктом миокарда с подъемом

сегмента ST(ОИМпST) без клинических проявлений СН. Назначение эплеренона в дозе 25–50 мг в сутки приводило к снижению концентрации натрийуретических гормонов (BNP и N-терминальный фрагмент BNP), высокое содержание которых ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при ХСН. Уровень натрийуретических пептидов после 1 месяца наблюдения был повышен у достоверно меньшего количества больных в группе эплеренона (16%) по сравнению с группой контроля (25,9%) ($p < 0,0002$). В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании EPNESUS оценивалась эффективность эплеренона у 6 632 больных с ОИМ сроком от 3 до 14 суток с клиническими проявлениями ХСН I–IV ФК по NYHA и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 40\%$ (средняя ФВ составила 33%) [14]. Средняя доза эплеренона составила 42,6 мг в сутки. Показатели общей смертности достоверно снизились уже через месяц после начала приема препарата на 31% ($p = 0,004$), а сердечно-сосудистой смертности – на 32% ($p = 0,003$). В среднем спустя 16 месяцев наблюдения в группе эплеренона произошло значимое снижение сердечно-сосудистой смертности на 17%, ($p = 0,005$); комбинированного показателя смертности от сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) и частоты первой госпитализации по поводу ССЗ на 13%, ($p = 0,002$); частоты любой госпитализации на 8%, ($p = 0,02$); частота первой госпитализации по поводу ухудшения ХСН на 15%, ($p = 0,03$). Более выраженный эффект терапии отмечался в группе лечения пациентов с ФВ ЛЖ $< 30\%$ и симптомами ХСН [15]. На фоне приема эплеренона регистрировалось достоверно большее число случаев гиперкалиемии и повышения уровня креатинина. Однако, частота значимой гиперкалиемии (более 6 ммоль/л) составила всего 1,6%. С другой стороны, в группе эплеренона наблюдалось уменьшение частоты гипокалиемии на 4,7 % [14]. Гипокалиемия особенно часто встречается у больных с ХСН и ХБП, которые регулярно принимают диуретики, и по данным метаанализа ассоциируется с увеличением риска смерти [16]. В исследовании также была подтверждена эффективность низкой дозы (25 мг в сутки) у больных в ближайшие сроки после ИМ. Позитивные результаты были получены и в плацебо-контролируемом исследовании EMPHASIS-HF. В исследование было включено 2737 пациентов с ХСН II ФК и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ в среднем составила 26,1%) с предшествующей госпитализацией в течение 6 месяцев по какойлибо сердечно-сосудистой причине или с повышенным уровнем одного из натрийуретических пептидов: МНУП ≥ 250 пг/мл или N-терминального про-МНУП ≥ 500 пг/мл у мужчин и ≥ 750 пг/мл у женщин. Эплеренон назначался в дозе 25 мг один раз в день с последующим увеличением через 4 недели до 50 мг один раз в день под контролем уровня калия. Пациенты наблюдались в среднем 21 месяц. В процессе титрования средняя доза эплеренона составила $39,1 \pm 3,8$ мг в сутки. Согласно результатам исследова-

ния, при добавлении эплеренона к стандартной терапии ХСН достоверно снизился риск смерти по сердечно-сосудистой причине и/или госпитализации по поводу ХСН на 37% ($p < 0,001$). При отдельной оценке комбинированной конечной точки в группе эплеренона риск смерти по сердечно-сосудистой причине уменьшился на 24%, ($p = 0,01$), а число госпитализаций из-за прогрессирования ХСН на 42%, ($p < 0,001$) [17]. Высокая эффективность препарата не сопровождалась достоверным увеличением случаев гиперкалиемии, в том числе опасной (> 6 ммоль/л) и нарушением функции почек. Повышение уровня калия более 5,5 ммоль/л наблюдалось у 158 (11,8%) пациентов в группе эплеренона и у 96 (7,2%) больных в группе плацебо ($p < 0,001$). В большинстве случаев гиперкалиемия потребовала только коррекции дозы эплеренона, поскольку число пациентов, выбывших из исследования по этой причине, было сопоставимо с группой контроля и составило 1,1% и 0,9%, соответственно. Случаи гипокалиемии (калий менее 3,5 ммоль/л) достоверно чаще регистрировались в контрольной группе, чем на фоне приема эплеренона в 11% и 7,5% случаев, соответственно ($p = 0,002$). Помимо благоприятного влияния на прогноз у больных с ХСН, эплеренон обладает и антиаритмическими свойствами, снижая риск развития новой фибрилляции предсердий (ФП) у больных ХСН II ФК на 42 % [18]. Скорее всего, это обусловлено способностью препарата уменьшать выраженность фиброза миокарда и предотвращать процессы патологического ремоделирования сердца [19].

АМКР снижают риск заболеваемости и смертности не только у больных ХСН с низкой фракцией выброса (СНнФВ), но и при ХСН с промежуточной ФВ (СНпФВ), и риск повторных госпитализаций у пациентов с ХСН сохраненной ФВ (СНсФВ) [20]. На основании результатов проведенных исследований эплеренон рекомендуется при ХСН, начиная со II ФК, и больным, перенесшим ОИМ, при дисфункции ЛЖ в дозах 25–50 мг в сутки вместе с и-АПФ (БРА) или АРНИ и β -адреноблокаторами (класс рекомендаций I, доказательности A). Необходимо помнить, что отказ от назначения АМКР у больных с ХСН, даже в случае высокого риска развития гиперкалиемии и нарушения функции почек, может привести к ухудшению прогноза, увеличению риска декомпенсации, развитию электролитных нарушений на фоне регулярной терапии петлевыми и тиазидными диуретиками. В таблице 2 представлена рекомендуемая диуретическая терапия в зависимости от функционального класса ХСН [1].

Перед назначением эплеренона целесообразно оценить функцию почек с определением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уровень электролитов. Это связано с достаточно высокой распространенностью хронической болезни почек (ХБП) в популяции больных с ХСН (от 20 до 60%) [21]. После получения результатов начальная доза и этапы титрования будут определяться СКФ и уровнем калия (таблица 3) [1]. Эплеренон противопоказан

Таблица 2. Диуретическая терапия в зависимости от функционального класса ХСН

| ФК ХСН | | Рекомендуемая диуретическая терапия |
|--------|----------------------------------|---|
| I | | Не требуется назначение диуретиков |
| II | Без клинических признаков застоя | Малые дозы торасемида |
| | С признаками застоя | Петлевые (или тиазидные) диуретики + эплеренон или спиронолактон |
| III | Поддерживающее лечение | Петлевые диуретики (лучше торасемид) ежедневно в дозах, достаточных для поддержания сбалансированного диуреза + эплеренон или спиронолактон+ИКАГ ¹ |
| | Декомпенсация | Петлевые диуретики (лучше торасемид) ± тиазидные диуретики + эплеренон или спиронолактон + ИКАГ |
| IV | | Петлевые диуретики (торасемид однократно или фуросемид дважды в сутки или внутривенно капельно) ± тиазидные диуретики + эплеренон или спиронолактон + ИКАГ + при необходимости механическое удаление жидкости |

¹ИКАГ – ингибиторы карбоангидразы.

Таблица 3. Дозировки АМКР при ХСН с учетом СКФ

| Препарат | Начальная доза, мг | Средняя терапевтическая доза, мг | Коррекция дозы при снижении СКФ, мл/мин/1,73 м ² |
|---------------|--------------------|----------------------------------|---|
| Эплеренон | 12,5-25 | 25-50 | Не показан при СКФ <30 |
| Спиронолактон | 12,5-25 | 25-200 | Не показан при СКФ <10 |

при исходной гиперкалиемии, пациентам после инфаркта миокарда и с ХСН с клиренсом креатинина (КК) менее 50 мл/мин и пациентам с ХСН с КК менее 30 мл/мин.

У пациентов групп риска желательно начинать терапию эплереноном с минимальной рекомендованной дозы (25 мг/сутки) под тщательным мониторингом электролитов и функции почек. Увеличение дозы проводить в течение 4 недель от начала терапии в зависимости от уровня калия сыворотки. При калии менее 5 ммоль/л дозу повышают до поддерживающей (50 мг/сут), а при уровне калия от 5 до 5,4 ммоль/л доза препарата не меняется. Гиперкалиемия от 5,5–5,9 ммоль/л требует временной отмены препарата или уменьшения дозы и кратности приема (1 раз через день). Согласно проведенным исследованиям эффективность препарата сохраняется даже при сниженной дозировке.

У пациентов с ХСН и уровнем калия сыворотки более 5,0 ммоль/л, креатинином сыворотки более 221 мкмоль/л (>2,5 мг/дл), расчетной СКФ (рСКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м² АМКР рекомендуется назначать с 12,5 мг в сутки. При этом повышение дозы следует рассмотреть не ранее чем через 4–8 недель от начала терапии. Контроль уровней креатинина и калия в сыворотке крови следует проводить через 1 и 4 недели после начала терапии или коррекции дозы, затем – на 8 и 12-й неделе и через 6, 9 и 12 месяцев. В последующим осуществляется динамическое наблюдение 1 раз в 4 месяца. Если прием АМКР привел к повышению уровня калия более 5,5 ммоль/л, уровня креатинина более 221 мкмоль/л (>2,5 мг/дл) или снижению рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м², то дозу препарата необходимо уменьшить в 2 раза. Критериями отмены АМКР у больных с ХСН являются повышение уровня калия более 6,0 ммоль/л, креати-

нина более 310 мкмоль/л (3,5 мг/дл), снижение рСКФ менее 20 мл/мин/1,73 м² [1].

Начиная лечение больного с ХСН, следует помнить, что только комплексный подход и назначение всех групп препаратов патогенетической терапии приведут к успеху. АМКР – один из основных компонентов базисной терапии ХСН. АМКР – обязательная составляющая терапии отечного синдрома при декомпенсации ХСН. При этом вначале препараты назначаются в больших дозах с целью коррекции возможных электролитных нарушений и гиперактивации РААС на фоне увеличенных доз активных диуретиков (петлевых, тиазидных). Также на этом этапе АМКР позволяют предотвратить развитие ранней рефрактерности к диуретической терапии. После регресса синдрома задержки жидкости АМКР принимаются в средней терапевтической дозе длительно с регулярным контролем уровня калия, СКФ. Отсутствие у эплеренона нежелательных побочных эффектов, связанных с блокадой прогестероновых и андрогенных рецепторов, наличие предсказуемого дозозависимого действия и значительная доказательная база ставят его на приоритетные позиции при выборе АМКР для лечения больных с ХСН.

Немаловажную роль в выборе лекарственного средства играет не только клиническая эффективность, хорошая переносимость препарата, но и экономическая доступность. В июле 2019 года в России появился западноевропейский эплеренон с доказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату, зарегистрированный под торговым названием Иплерон. Иплерон (компания ЕСКО ФАРМА) производится в Испании по стандартам GMP в стандартных дозировках 25 мг и 50 мг. Благодаря высокому качеству и более доступной цене, Иплерон обеспечит лучшую приверженность пациентов к лечению.

Литература

1. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Беграмбекова Ю. Л., Васюк Ю. А. и др. Кардиология. 2018;58(S6). DOI: 10.18087 / cardio. 2475 // Klinicheskierekomendacii OSSN-RKO-RNMOT. Serdechnayanedostatochnost': hronicheskaya (HSN) i ostrayadekompensirovannaya (ODSN). Mareev V. YU., Fomin I. V., Ageev F. T., Begrambekova YU. L., Vasyuk YU. A. idr. Kardiologiya. 2018;58(S6). DOI: 10.18087 / cardio. 2475
2. Garthwaite S.M., McMahon E.G. The evolution of aldosterone antagonists. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 217: 27–31.
3. Duprez D. et al. Aldosterone and vascular damage / *Curr. Hypertens.Rep.* – 2000. – Vol. 2. – P. 327-334.
4. Mangelsdorf D. J. et al. Overview: The nuclear receptor superfamily: The second decade / *Cell.* – 1995. – Vol. 83. – P. 835-839.
5. Le Menuet D. Transgenic mouse models to study human mineralocorticoid receptor function in vivo / *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 57, N 4. – P. 1299-1306.
6. Weber K.T., Brilla C.G., Janicki J.S. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors // *Cardiovasc Res.* 1993. Vol. 27. P. 341-348.
7. Brilla C.G., Zhou G., Weber K.T. Aldosterone-mediated stimulation of collagen synthesis in cultured cardiac fibroblasts // *J. Hypertension.* – 1992. – Vol.10. – P. 7.
8. Delcayre C., Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodelling. The role of aldosterone // *J. Mol. Cell. Cardiology.* – 2002. – Vol. 34. – P. 1577-1584.
9. Lee A.F.C., MacFadyen R.J., Struthers A.D. Neurohormonal reactivation in heart failure patients on chronic ACE inhibitor therapy: a longitudinal study // *Eur J Heart Fail.* 1999. Vol. 1. P. 401-406.
10. Pitt B, Zannand F, Remme W, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*1999;341:709-17.
11. Delyani J, Myles K, Funder J, et al. Eplerenone (SC 66110), a highly selective aldosterone antagonist. *Am J Hypertens* 1998;11:94A.
12. Cook CS, Berry LM, Kim DH, et al. Involvement of CYP3A in the metabolism of eplerenone in humans and dogs: differential metabolism by CYP3A4 and CYP3A5. *DrugMetabDispo.* 2002;30 (12):1344–1351.
13. Montalescot G., Pitt B., Lopez de Sa E., et al. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: The Randomized Double-Blind Reminder Study. *EuropeanHeartJournal*, 2014; 35(34):2295-302.
14. 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.
15. Pitt B, Gheorghiade M, Zannad F, Anderson JL, van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A et al. Evaluation of eplerenone in the subgroup of EPHESUS patients with baseline left ventricular ejection fraction ≤30 %. *European Journal of Heart Failure.* 2006;8 (3):295–301.
16. 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.
17. Zannad F, McMurray JJV, Drexler H, et al. Rationale and design of the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Eur J HeartFail.* 2010;12 (6):617–622.
18. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H et al. Eplerenone and Atrial Fibrillation in Mild Systolic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 2012;59(18):1598–603. DOI:10.1016 / j. jacc. 2011.11.063.
19. Udelson JE, Feldman AM, Greenberg B, Pitt B, Mukherjee R, Solomon HA et al. Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study Evaluating the Effect of Aldosterone Antagonism With Eplerenone on Ventricular Remodeling in Patients With Mild-to-Moderate Heart Failure and Left Ventricular SystolicDysfunction. *Circulation: Heart Failure.* 2010;3 (3):347–53.DOI:10.1161 / CIRCHEARTFAILURE. 109.906909.
20. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2016;37 (5):455–62. DOI:10.1093 / eurheartj/ ehv464.
21. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Рабочая группа членов Правления Научного общества нефрологов России. Руководитель группы А.В. Смирнов. Левша, СПб, 2012; 54. / Nacional'nyerekomendacii. Hronicheskayabolezn' pochek: osnovnyepriincipyskrininga, diagnostiki, profilaktiki i podhody k lecheniyu. RabochayagruppachlenovPravleniyaNauchnogoobshchestvanefrologovRossii. Rukovoditel' gruppy A.V. Smirnov. Levsha, SPb. 2012; 54[inRussian]



ЭПЛЕРЕНОН

ИПЛЕРОН

ПОМОЩЬ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ



Улучшает выживаемость пациентов с сердечной недостаточностью (снижение риска смерти на 24%)¹



Снижает число госпитализаций на 42%³



Улучшает функцию миокарда и уменьшает выраженность фиброза миокарда^{1,2}



ГИПОТЭФ

ГИПОТензивный ЭФфект ГАРАНТИРОВАН ✓

Идеально подходит для стартовой терапии артериальной гипертензии у работающего пациента с САД 140-180 мм рт. ст. и склонностью к тахикардии

- ✓ Гарантированный гипотензивный эффект
- ✓ Отличная переносимость без риска гипотонии
- ✓ Удобный прием: 1-2 таблетки в сутки
- ✓ Доказанная органопroteкция
- ✓ Улучшает мозговое кровообращение и когнитивные функции

Единственная
Низкодозовая
Четырехкомпонентная
Нейропротективная
Гипотензивная
Комбинация

винпоцетин 2,5 мг
эналаприл 5 мг
метопролол 25 мг
индапамид 0,75 мг



На правах рекламы