

- 30 Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L- arginine/NO-dependent mechanism / J.R. Cockcroft, P.J. Chowienzyk, S.E. Brett [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1995. - Vol. 274. - P. 1067-1071.
- 31 Pedersen M.E. The latest generation of beta-blockers: new pharmacologic properties / M.E. Pedersen, J.R. Cockcroft // Curr. Hypertens. Rep. - 2006.- Vol.8.- P.279-286.
- 32 Ritter J.M. Nebivolol: endothelium-mediated vasodilating effect / J.M.Ritter // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2001. - Vol. 38 (Suppl 3). - P.S13-S16.
- 33 Pedersen M.E. The vasodilatory beta-blockers / M.E. Pedersen, J.R. Cockcroft // Curr. Hypertens. Rep. – 2007. - Vol. 9. - P.269-277.
- 34 Effects of nebivolol versus carvedilol on left ventricular function in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function / R.M. Lombardo, C. Reina, M.G. Abignani [et al.] // Am. J. Cardiovasc. Drugs. - 2006. - Vol.6. - P.259-263.

Реферати

**КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ БЕТА-БЛОКАТОРІВ, ЩО
ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ
НЕДОСТАТНОСТІ**

Біловол О.М.

В огляді розглядаються питання клінічної фармакології β - адреноблокаторів, що призначаються пацієнтам з хронічною серцевою недостатністю. Детально обговорюються фармакологічні властивості, особливості фармакокінетики і фармакодинаміки бісопролола, карведілола, метопролола і небіволола, які забезпечують додаткові можливості в лікуванні хворих з хронічною серцевою недостатністю.

Ключові слова: β -адреноблокатори, клінічна фармакологія, хронічна серцева недостатність, лікування.

Стаття надійшла 28.12.2011 р.

**CLINICAL PHARMACOLOGY OF BETA-
BLOCKING AGENTS IN HEART FAILURE**

Bilovol A.N.

In the review questions of clinical pharmacology beta-blocking agents, which use in chronic heart failure are considered. Pharmacological effects, features of pharmacokinetics and pharmacodynamics of bisoprolol, carvedilol, metoprolol and nebivolol, providing additional opportunities in treatment of patients with chronic heart failure are in detail discussed.

Key words: beta-blocking agents, clinical pharmacology, chronic heart failure, treatment.

УДК 616.12-008.64:615

А.И. Беловол, И.И. Князькова

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

**АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ: КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И
ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

В обзоре отмечено, что антагонисты альдостерона, назначаемые дополнительно к стандартной терапии, улучшают выживаемость пациентов с тяжелой ХСН и дисфункцией левого желудочка после инфаркта миокарда. При этом обязательен динамический контроль клинических и биохимических параметров пациента. Строгое соблюдение этих рекомендаций, несомненно, будет способствовать повышению эффективности и снижению побочных эффектов антагонистов альдостерона.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, антагонисты альдостероновых рецепторов.

Ингибиторы АПФ давно являются "стандартом" в лечении систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Вместе с тем при лечении ингибиторами АПФ продемонстрирован феномен «ускользания» блокады синтеза альдостерона, который наблюдается до 40 % пациентов ХСН [2]. Альдостерон - важный медиатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, который играет важную роль в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний, а также регуляции внеклеточного объема жидкости и калия (рис.) [3]. Повышенные уровни альдостерона ведут к чрезмерной задержке натрия с увеличением внеклеточного объема, ухудшению гемодинамического состояния, а также уменьшению сердечного выброса. Снижение почечного кровотока в дальнейшем стимулирует ренин-ангиотензиновую систему, вызывая вторичный гиперальдостеронизм и дальнейшую задержку натрия. Кроме того, способствуя гипокалиемии и гипомагниемии, альдостерон увеличивает чувствительность тканей сердца к аритмиям, с соответствующим увеличением частоты внезапной смерти [3].

В эксперименте установлено, что альдостерон способствует развитию эн- дотелиальной дисфункции, стимулирует сосудистое воспаление, ишемию миокарда и некроз, увеличивает синтез коллагена в фибробластах сердца, участвует в регуляции ингибитора активатора плазминогена-1, снижает чувствительность барорецепторов, блокирует утилизацию норадреналина миокардом, увеличивает окислительный стресс и стимулирует апоптоз кардиомиоцитов [4]. В эксперименте и клинических исследованиях показано, что применение антагонистов альдостерона приводило к улучшению, а в некоторых случаях к обратимости этих патофизиологических эффектов альдостерона на сердечно-сосудистую систему [5].



Рис. Роль дисрегуляции альдостерона в патогенезе сердечнососудистых заболеваний (Struthers A.D. и MacDonald T.M. [6] с дополнениями). Сокращения: ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка; ИАП-1 - ингибитор активатора плазминогена-1.

Значение повышенного образования альдостерона при ХСН первоначально недооценивалось с появлением ингибиторов АПФ, которые, как предполагалось, подавляют синтез альдостерона через блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на более раннем этапе. Однако, снижение содержания альдостерона в плазме крови в начале терапии ингибиторами АПФ оказалось транзитным, поскольку впоследствии образование альдостерона возрастает, что связано с эффектом ускользания альдостерона из-под лекарственного контроля. В исследовании, включавшем 14 пациентов с ХСН, через 6 недель лечения каптоприлом содержание альдостерона в плазме крови снижалось только на 20% [7]. В другом исследовании продемонстрировано постепенное увеличение содержания альдостерона в плазме крови у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, с артериальной гипертензией [8] и после острого инфаркта миокарда [9]. Даже комбинированная терапия, включающая ингибитор АПФ и антагонист рецепторов ангиотензина II, не может адекватно подавлять образование альдостерона. В исследовании RESOLVD [10] показано, что уровни альдостерона в плазме крови значительно снижались через 17 недель у пациентов, получавших комбинацию эналаприла и кандесартана, по сравнению с лицами, получавшими один из указанных препаратов, но затем возвращались к исходным значениям через 43 недели, даже при максимальных дозах обоих лекарственных средств.

Предполагаемые механизмы ускользания альдостерона из-под лекарственного контроля включают альтернативные стимулы для синтеза альдостерона (такие, как адренокортикотропный гормон и эндотелин), влияние уровней калия на его секрецию и снижение клиренса альдостерона. Кроме того, альдостерон может также синтезироваться не-АПФ-зависимыми путями, включая фермент химазу в головном мозге, сердце и кровеносных сосудах [11]. Независимо от механизма образования, альдостерон усиливает неблагоприятные свойства ангиотензина II и оказывает целый ряд отрицательных эффектов при сердечной недостаточности [6].

Взаимосвязь между уровнем альдостерона и клиническими результатами была исследована в нейрогормональной ветви исследования SAVE [12], включавшей 534 пациента с острым инфарктом миокарда, рандомизированных на прием каптоприла или плацебо. Продemonстрировано, что содержание альдостерона в плазме крови было ниже в группе пациентов, у которых не развивались сердечно-сосудистые события в течение последующих 2-х лет в сравнении с умершими и теми лицами, у которых развилась тяжелая ХСН или повторные ишемические события. Многофакторный анализ подтвердил гипотезу авторов о том, что уровни альдостерона существенно коррелируют с риском сердечнососудистых событий.

В 1960 году был синтезирован спиронолактон - неселективный конкурентный антагонист альдостероновых (минералокортикоидных) рецепторов. Установлено, что спиронолактон может также тормозить активность альдостеронсинтазы и, таким образом, уменьшать синтез альдостерона. Кроме того, он тормозит активность 5 α -редуктазы. В результате уменьшается образование α -изомера альдостерона, который обладает большей минералокортикоидной активностью, чем его β -изомер [2]. В последующем был синтезирован еще один антагонист альдостерона - эплеренон - селективный конкурентный антагонист минералокортикоидных (альдостероновых) рецепторов [13]. Другие препараты этой группы - канренон и канреноат калия в нашей стране не зарегистрированы. Сам по себе канреноат калия не активен, но в организме превращается в канренон.

Поскольку указанные препараты блокируют биологические эффекты альдостерона, поэтому их часто называют антагонистами альдостерона.

Механизм действия. В эпителиальных клетках в конечной части дистальных канальцев и системы собирательных трубочек имеются внутриклеточные минералокортикоидные рецепторы, обладающие высоким сродством к альдостерону. Вместе с рецепторами стероидных и тиреоидных гормонов, кальцитриола и ретиноидов они относятся к суперсемейству лиганд-чувствительных регуляторов транскрипции. Альдостерон через базолатеральную мембрану проникает в эпителиальную клетку и связывается с этими рецепторами, образовавшийся гормон-рецепторный комплекс переносится в ядро и взаимодействует с особыми участками

ДНК. В результате повышается синтез так называемых альдостерон-индуцируемых белков. Полагают, что они активируют натриевые каналы и Na^+ , K^+ -АТФазу в клеточной мембране, а также усиливают их синтез и встраивание в мембрану, влияют на проницаемость межклеточных контактов, повышают синтез АТФ в митохондриях [14]. Точные механизмы влияния этих белков на транспорт электролитов мало изучены. Известно, однако, что они повышают проницаемость апикальной мембраны для ионов натрия, а также активность Na^+ , K^+ -АТФазы базолатеральной мембраны. Как следствие, усиливается транспорт NaCl и возрастает отрицательный потенциал, способствующий секреции ионов калия и водорода.

Всесторонне изученным в клинических исследованиях является спиронолактон. Он конкурентно ингибирует чувствительные к альдостерону натриевые каналы в дистальных канальцах и собирательных трубочках нефрона, тем самым, вызывая экскрецию натрия и свободной воды и задержку калия, а также рецепторы в других тканях. Ежедневная доза спиронолактона 25 мг оказалось эффективно блокирует рецепторы альдостерона [15], а при более высоких концентрациях спиронолактон может ингибировать биосинтез альдостерона [16].

Влияние на основные внутрипочечные функциональные показатели. Спиронолактон почти не влияет на скорость клубочковой фильтрации, почечный кровоток и канальцево-клубочковую обратную связь.

Другие эффекты. Имеются сообщения о том, что в высоких дозах спиронолактон нарушает синтез стероидов, ингибируя 11β -, 18-, 21- и 17 α -гидроксилазы, однако клинически эти эффекты почти не значимы.

Фармакокинетика. Спиронолактон всасывается примерно на 65%, активно метаболизируется (в том числе при первом прохождении через печень) до активных метаболитов - 7- α -тиометилспиролактон (ТМС), канренон, и 6- β - гидрокси-7- α -тиометилспиролактон (ГТМС) [17]. И спиронолактон и канренон - связывается с белками (более 90%), преимущественно с альбуминами. Спиронолактон полностью метаболизируется в печени, а метаболиты экскретируются с мочой и желчью. Прием пищи увеличивает биодоступность спиронолактона до 100%, клинический эффект которого неизвестен. Период полувыведения спиронолактона составляет - 1,4 часа, а активного метаболита спиронолактона - канренона - от 14 до 22 часов. Относительная антиминералокортикоидная активность метаболитов ТМС, канренона, и ГТМС составляет - 1,28, 1,10, и 0,32, соответственно, по сравнению со спиронолактоном. Назначение спиронолактона сопровождается антагонистическим действием к рецепторам андрогенов, глюкокортикоидов и прогестерона. Дозировка спиронолактона должна быть уменьшена у пожилых пациентов, в связи с выявлением у них повышения концентрации препарата в сыворотке крови [18].

Первым селективным блокатором альдостерона оказался эплеренон (эпок- симексренон), представляющий собой 9- α , 11- α эпокси-дериват спиронолактона. Эплеренон хорошо абсорбируется после приема внутрь. Прием пищи не изменяет его абсорбцию [19]. Связь эплеренона с белками плазмы составляет около 50%. Биодоступность препарата составляет 67%. Эплеренон преимущественно биотрансформируется при участии цитохрома P450 (CYP3A4) до неактивных метаболитов [13]. При этом эплеренон не ингибирует систему изоферментов цитохрома P450. Средние значения пиковых концентраций эплеренона в плазме крови достигаются примерно через 1,5 часа после перорального приема. Период полувыведения препарата составляет 4-6 часов, активных метаболитов нет.

Элиминация эплеренона осуществляется с мочой (67%) и фекалиями (32%). Только 6,8% препарата выводится в неизменном виде [2]. Период полувыведения эплеренона составляет - 4 - 6 часов.

Экспериментально установлено, что у эплеренона аффинность с минера- локортикоидными рецепторами была в 20 раз меньше, чем у спиронолактона и на половину меньше, чем у канренона. Вместе с тем в целом отмечен сравнимый со спиронолактоном эффект в отношении минералокортикоидных рецепторов [17]. Объяснение этого факта вероятно связано с действием препаратов на уровне рецепторов, поскольку эплеренон - значительно меньше связывается с белками, чем спиронолактон или канренон. Эплеренон связывает минералокортикоидные рецепторы более длительно и сильнее, чем их естественный агонист альдостерон, и блокирует их. При этом наблюдается увеличение плазменной концентрации альдостерона, особенно в начале применения препарата, а в последствии синтез альдостерона подавляется по механизму отрицательной обратной связи. Хотя сродство эплеренона к минералокортикоидным рецепторам меньше, чем у спиронолактона, он обладает высокой степенью селективности в отношении этих рецепторов, по сравнению с рецепторами андрогенов и прогестерона. Этим объясняется его лучшая, по сравнению со спиронолактоном, переносимость и меньшая частота развития побочных эффектов [13]. Метаболизм эплеренона изменяется у пациентов старших возрастных групп, при нарушениях функции почек и печени, а также при хронической сердечной недостаточности. При этих состояниях увеличивается концентрация эплеренона, что требуют более частого контроля эффектов препарата, включая гиперкалиемию.

Применение антагонистов альдостерона при ХСН. Результаты проведенных исследований позволили антагонистам рецепторов альдостерона значительно укрепить свою позицию. Действительно, на смену рекомендациям назначать спиронолактон при тяжелой ХСН (III и IV функционального класса по NYHA) пришло расширение показаний к применению данного класса препаратов (спиронолактон и эплеренон) при ХСН, развившейся после инфаркта миокарда с систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка $\leq 35\%$) или симптомами ХСН [20, 21]. Лечение антагонистами альдостерона должно быть начато у госпитализированных пациентов до выписки из стационара (класс I, уровень доказательности B) [20, 21]. Перед назначением антагонистов альдостерона следует провести тщательную оценку рисков, связанных с их применением. Антагонисты альдостерона назначают лицам, у которых

сохранена функция почек (содержание креатинина в сыворотке крови $\leq 2,5$ мг/дл у мужчин или $\leq 2,0$ мг/дл у женщин) и концентрация калия в сыворотке крови менее 5,0 ммоль/л [21].

При ХСН выделяют два этапа применения антагонистов альдостерона. Первый этап - при декомпенсации, когда их используют в комплексной диуретической терапии для увеличения диуреза, удаления задержки жидкости и преодоления рефрактерности к тиазидным и петлевым диуретикам. При лечении больных с тяжелой перегрузкой объемом для увеличения эффекта петлевых диуретиков применяются высокие дозы спиронолактона - 100- 300 мг/сут, назначаемые однократно утром или в два приема утром и в обед на период 1-3 недели до достижения компенсации. Как было указано выше, применение антагонистов альдостерона в таких дозировках требует более частого контроля содержания калия в сыворотке крови.

Второй этап начинается после достижения компенсации у пациентов с ХСН III и IV функционального класса по классификации NYHA, когда антагонисты альдостерона, в частности спиронолактон используется в малых дозах (25-50 мг/сут) дополнительно к ингибиторам АПФ и β -адреноблокаторам в качестве нейрогуморального модулятора, позволяющего более полно блокировать ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, улучшать течение и прогноз больных ХСН [21]. Максимальные дозы в исследованиях RALES и EPHEBUS были 50 мг спиронолактона и 50 мг эплеренона. Поскольку не доказано, что более высокие дозы более эффективны, поэтому их следует избегать.

Также обязательным является последующий тщательный контроль за клинико-биохимическими показателями пациентов для предупреждения развития побочных эффектов. Нужно помнить, что концентрация спиронолактона в плазме крови выходит на плато к третьему дню лечения и после отмены (или уменьшения дозы препарата) его концентрация и действие пропадает (снижается) через трое суток. Функцию почек и уровень калия следует измерять в течение 1 недели (по крайней мере, через 3 дня) после начала лечения, и еще раньше у пациентов высокого риска с исходной почечной дисфункцией, с уровнями калия на верхней границе нормы и сахарным диабетом. Последующий контроль должен определяться стабильностью функции почек и водным статусом, но должен осуществляться, по крайней мере, через 1, 2 и 4 недели после начала терапии и ежемесячно в течение первых 3 месяцев, а в последующем - каждые 6 месяцев.

Снижение дозировки должно проводиться, если содержание калия в сыворотке превышает 5,0 ммоль/л, но меньше 5,5 ммоль/л дозу спиронолактона (эплеренона) уменьшают вдвое, минимально - 25 мг через день с постоянным контролем биохимических показателей крови. Если уровень калия в сыворотке крови выше 5,5 ммоль/л, препарат отменяют. Если после 1 месяца терапии симптомы сохраняются и имеет место нормокалиемия, дозу спиронолактона повышают до 50 мг/сут [13].

При ухудшении функции почек - повышение креатинина в крови более 2- 2,5 мг/дл - необходимо сократить дозу спиронолактона (эплеренона) вдвое, минимально - 25 мг через день с постоянным контролем биохимических показателей крови. Дальнейшее повышение уровня креатинина крови требует отмены антагониста альдостерона, осуществления постоянного контроля электролитов крови и лечение данного состояния.

В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ХСН подчеркивается возможность повышения риска развития тяжелой гиперкалиемии при применении спиронолактона и эплеренона и указывается на необходимость отмены этих препаратов при уровне креатинина в сыворотке крови более 221 ммоль/л (2,5 мг/дл) и калия в плазме крови более 5 ммоль/л [20].

В клинической практике при невозможности частого лабораторного контроля, как в рандомизированном исследовании, разумно определить степень почечной дисфункции перед началом терапии указанными препаратами [2]. При этом клиренс креатинина менее 30 мл/мин будет противопоказанием к назначению антагонистов альдостерона. В случае назначения антагонистов альдостерона больным с нарушенной функцией почек и клиренсом креатинина более 30 мл/мин, но менее 50 мл/мин, необходимо тщательно контролировать калий в сыворотке крови, особенно у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом.

Побочные эффекты, противопоказания. Как и другие калийсберегающие диуретики, спиронолактон и эплеренон могут вызвать угрожающую жизни гиперкалиемию. Поэтому указанные препараты противопоказаны пациентам с гиперкалиемией и с высоким риском ее развития (заболевания или прием других лекарственных препаратов, способных повысить уровень калия в сыворотке крови).

Хотя существует потенциальный риск тяжелой гиперкалиемии (концентрация калия в сыворотке крови $> 6,0$ ммоль/л) при применении антагонистов альдостерона, особенно в сочетании с ингибиторами АПФ, однако этот риск невысокий у больных с неизменной функцией почек. Например, в исследованиях RALES [15] и EPHEBUS [22], в которые пациенты с содержанием креатинина в сыворотке крови более 2,5 мг/дл или калия больше 5,0 ммоль/л не включались, не выявлено случаев смерти от гиперкалиемии почти у 4000 пациентов, получавших терапию антагонистами альдостерона. Отмечено небольшое, но статистически значимое увеличение калия в сыворотке крови у больных рандомизированных на спиронолактон по сравнению с плацебо, однако, уровень калия в сыворотке крови оставался в пределах нормального диапазона в обоих исследованиях.

Анализ динамики концентрации калия в сыворотке крови в исследовании RALES показал, что тяжелая гиперкалиемия (> 6 ммоль/л) выявлена только у 10 (1%) из 841 пациентов, получавших плацебо, и у 14 (2%) из 822 пациентов, получавших спиронолактон, с незначительным различием между группами [23]. Прекращение лечения потребовалось только у одного пациента, получавшего плацебо и трех пациентов, получавших спиронолактон.

В исследовании EPHEBUS повышение концентрации калия выше 6,0 ммоль/л также достоверно чаще встречалось в группе эплеренона (5,5% против 3,9% в группе плацебо, $p = 0,002$) [22]. Вместе с тем 32%

участников проекта имели сахарный диабет, что предрасполагает к гиперкалиемии. Следует отметить, что значительное повышение уровня калия наблюдалось, в основном, у больных, имевших исходно сниженную функцию почек, а предикторами развития серьезной гиперкалиемии был уровень калия выше 5,5 ммоль/л или клиренс креатинина ниже 70 мл/мин в первую неделю лечения.

Тот факт, что не отмечено случаев смерти вследствие гиперкалиемии в указанных исследованиях может быть частично объяснен тщательным контролем калия в сыворотке крови и корректировкой дозировки антагониста альдостерона согласно этому показателю. Однако в нескольких работах по применению антагонистов альдостерона отмечен высокий уровень серьезных побочных реакций в основном гиперкалиемия и ухудшение функции почек. Это, скорее всего, обусловлено более широким применением препаратов и недостаточным мониторингом биохимических показателей [23], поэтому очень важен грамотный подход при назначении этих лекарственных средств. Следует иметь в виду, что пациенты с сахарным диабетом имеют более высокий риск развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек. Важно также отметить, что в исследовании RALES, практически все пациенты получали петлевые диуретики, лечение которыми продолжалось при добавлении спиронолактона. Фоновый прием диуретика защищает от гиперкалиемии, а уменьшение дозировки или отмена мочегонных средств может ассоциироваться с задержкой жидкости и ухудшением течения ХСН, поскольку спиронолактон в рекомендованных низких дозах оказывает лишь незначительное диуретическое действие.

Молекула спиронолактона содержит стероидное ядро, поэтому при длительном приеме он может вызвать гинекомастию, эректильную дисфункцию у мужчин, нарушения менструального цикла у женщин, и, возможно, изменение голоса и у мужчин и женщин. В исследовании RALES у 10% мужчин, принимавших спиронолактон, наблюдалась гинекомастия (в сравнении с 1% в группе плацебо; $p < 0,001$), что объясняется афинностью спиронолактона к рецепторам прогестерона и андрогенов [15]. В то же время в исследовании EPHEsus у пациентов, рандомизированных на прием эплеренона, в последующие в среднем 16 месяцев не отмечено увеличения случаев гинекомастии, импотенции у мужчин и появления болей в молочных железах и нарушений менструального цикла у женщин, подтверждая относительную селективность эплеренона к альдостероновым рецепторам [22].

У больных циррозом печени спиронолактон может вызвать метаболический ацидоз. Иногда при его приеме могут возникнуть рвота, понос, гастрит, желудочно-кровотечение, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (противопоказание к применению спиронолактона), нарушения со стороны центральной нервной системы (головокружения, головная боль). В редких случаях могут отмечаться кожная сыпь, агранулоцитоз [17].

Таким образом, при длительном лечении антагонистами альдостерона необходим мониторинг клинических и лабораторных показателей с целью раннего выявления побочных эффектов.

Противопоказания к назначению антагонистов альдостерона [20]:

Содержание калия в плазме крови $> 5,0$ ммоль/л;

Креатинин крови > 220 мкмоль/л ($\approx 2,5$ мг/дл);

Гипокалиемия вследствие приема диуретиков или гиперкалиемия при приеме препаратов калия;

Комбинация ингибитора АПФ и антагониста рецепторов ангиотензина II;

Состояния, сопровождающиеся гиперкальциемией, гипонатриемией.

Лекарственные взаимодействия.

Комбинация антагонистов альдостерона с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и другими калийсберегающими диуретиками может привести к развитию гиперкалиемии. Нестероидные противовоспалительные средства в сочетании с калийсберегающими средствами приводит к риску развития гиперкалиемии у пациентов с нарушенной функцией почек. Спиронолактон может повышать концентрацию дигоксина в сыворотке крови и увеличивать риск развития его побочных эффектов. Сочетание спиронолактона с непрямыми антикоагулянтами (производными кумарина) снижает эффективность последних.

При совместном применении эплеренона с препаратами, ингибирующими фермент СYP3A4 может развиваться значительное фармакокинетическое взаимодействие. Такое взаимодействие может наблюдаться при совместном применении с эритромицином, верапамилом, кетоконазолом и флуконазолом, которое приводит к повышению концентрации эплеренона в крови. Слабое нарастание концентрации эплеренона наблюдается при употреблении грейпфрутового сока. Эплеренон не влияет на другие системы цитохромов. Поэтому при совместном применении с лозартаном, амиодароном, метопрололом, симвастатином и другими препаратами, метаболизирующимися печенью, не требуется коррекции дозировок.

В контролируемых клинических исследованиях убедительно показаны благоприятные эффекты β -блокаторов у пациентов с тяжелой ХСН [15,24]. В этой связи представляется важным взаимодействие β -адреноблокаторов у пациентов, уже принимающих антагонисты альдостерона.

В ряде исследований показано, что предварительное лечение спиронолактоном оказывает существенное влияние на степень симпатической активации, что таким образом могло бы изменить величину благоприятных эффектов β -адренергической блокады у пациентов с ХСН. Kinugawa T. и соавт. предполагают, что у пациентов с ХСН спиронолактон может стимулировать симпатическую нервную систему [25]. В противоположность этому в других исследованиях постулируется, что спиронолактон уменьшает степень симпатической активации посредством ингибирования индуцированной альдостероном барорефлекторной дисфункции [26], что снижает

центральную симпатическую активацию [27], и таким образом уменьшает уровни норадреналина в миокарде [28]. В результате уменьшения токсичности, связанной с симпатической активацией при хронической сердечной недостаточности снижается степень эффективности от дополнительного назначения β -адреноблокаторов. Предварительное лечение антагонистом альдостерона спиронолактоном может уменьшить задержку жидкости, благодаря натрийуретическому действию, которое может появляться на начальном этапе терапии β -блокаторами, а также потенцировать гипотензивный эффект последних [29].

В большинство клинических исследований, выполненных с β -адреноблокаторами при ХСН не включались пациенты, принимающие антагонисты альдостерона. Как было отмечено выше, в исследовании RALES только 11% пациентов получали β -адреноблокаторы. Однако, в исследовании COPERNICUS, включавшем 2289 пациентов с тяжелой ХСН, рандомизированных на прием β 1-, β 2-/ α 1-аадреноблокатора карведилола или плацебо [24], большинство пациентов до начала исследования уже получали спиронолактон. При post hoc анализе пациенты были разделены в подгруппы в зависимости от исходного приема спиронолактона. Так, 445 пациентов уже находились на терапии этим препаратом и 1844 пациентов не получали спиронолактон. Продемонстрировано, что благоприятные эффекты карведилола не зависели от наличия в схеме терапии спиронолактона. Следует отметить, что пациенты не рандомизировались на прием спиронолактона, но получали лечение препаратом согласно назначению врача. А это означает, что у пациентов, получавших спиронолактон, была более тяжелая степень ХСН, чем у тех, кому это препарат не назначался.

При этом, несмотря на более тяжелое состояние, у таких пациентов прогноз был не хуже, возможно, вследствие благоприятного влияния спиронолактона на выживаемость [15]. Таким образом, карведилол оставался клинически эффективным в исследовании COPERNICUS у пациентов с тяжелой ХСН, когда добавлялся к фоновому приему спиронолактона у пациентов, получавших ингибитор АПФ (или антагонист рецепторов ангиотензина II). У пациентов с тяжелой ХСН, в связи с имеющейся симпатической активацией, применение спиронолактона должно быть дополнительным к терапии β -адреноблокаторами.

Заключение

Таким образом, антагонисты альдостерона, назначаемые дополнительно к стандартной терапии, улучшают выживаемость пациентов с тяжелой ХСН и дисфункцией левого желудочка после инфаркта миокарда. При этом обязателен динамический контроль клинических и биохимических параметров пациента. Строгое соблюдение этих рекомендаций, несомненно, будет способствовать повышению эффективности и снижению побочных эффектов антагонистов альдостерона.

Литература

1. Беловол А.Н. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при хронической сердечной недостаточности: от фармакологических свойств к клиническим рекомендациям / А.Н.Беловол, И.И.Князькова // Здоров'я України.- 2010. Кардіологія. - №1.- С.92-94.
2. Беловол А.Н. Терапевтические эффекты блокады альдостерона / А.Н.Беловол, И.И.Князькова // Ліки України. - Серпень 2007.- С. 3-9
3. McMahon E.G. Eplerenone, a new selective aldosterone blocker / E.G. McMahon// Curr. Pharm. Des.- 2003.- Vol.9(13).- P.1065-1075.
4. Struthers A.D. Aldosterone blockade in cardiovascular disease/A.D.Struthers//Heart.- 2004,-Vol.90.-P. 1229-1234.
5. Cohn J.N. Cardiovascular Effects of Aldosterone and Post-Acute Myocardial Infarction Pathophysiology / J.N.Cohn, W.Colucci // Am. J. Cardiol. - 2006.- Vol.97.- N 10 (suppl. 1).- P.4-12.
6. Struthers A.D. Review of aldosterone and angiotensin-II-induced target organ damage and prevention / A.D.Struthers, T.M.MacDonald // Cardiovasc. Res. - 2004,-Vol.61.-P.663-670.
7. Captopril in heart failure. A double blind controlled trial / J.G.Cleland, HJ.Dargie, G.P.Hodsman et al.// Br. Heart J.- 1984,- Vol.52.- P.530-535.
8. Sato A. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy / A.Sato, T.Saruta // J. Int. Med. Res. -2001,- Vol.29.- P. 13-21.
9. Evidence of a partial escape of renin-angiotensin-aldosterone blockade in patients with acute myocardial infarction treated with ACE inhibitors / C.Borghi, S.Boschi, E.Ambrosioni et al. // J. Clin. Pharmacol. - 1993,- Vol.33.- P.40-45.
10. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators / R.S.McKelvie, S.Yusuf, D.Pericak et al. // Circulation. - 1999,- Vol.100.- P. 1056-1064.
11. Urata H. Mechanisms of angiotensin II formation in humans / H.Urata, H.Nishimura, D.Ganten // Eur. Heart J. - 1995,- Vol.16(Suppl N).- P.79-85.
12. Two-year time course and significance of neurohumoral activation in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study / P.Vantrimpont, J.L.Rouleau, A.Ciampi et al. // Eur. Heart J. -1998.- Vol.19.- P. 1552-1563.
13. 13 Руководство по кардиологии / Под ред. Ковалеико.-К.; МОРИОН, 2008- 1424 с
14. Karin M. New twists in gene regulation by glucocorticoid receptor: is DNA binding dispensable / M.Karin // Cell.-1998.- Vol.93.- P.487-90.
15. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators / B.Pitt, F.Zannad, W.J.Remme et al. //N. Engl. J. Med. - 1999.- Vol.341.- P.709-717.
16. The Pharmacological Basis of Therapeutics / J.G.Hardman, L.E.Limbird, P.B.Molinoff et al. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996,- P.706-711.
17. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под общей редакцией А.Г.Гилмана, редакторы Дж.Хардман и Л.Лимберд. Пер. с англ.- М., Практика, 2006.-1648 с.
18. Muhlberg W. Pharmacokinetics of diuretics in geriatric patients / W. Muhl- berg // Arch. Gerontol. Geriatr. -1989.- Vol. 9.- P.283-90.

19. Nolan P.E. Integrating traditional and emerging treatment options in heart failure/ P.E.Nolan // Am J Health-Syst Pharm.-2004,- Vol. 61(suppl 2).- P.S14-22.
20. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) / Task Force Members, K.Dickstein, A.Cohen-Solal, G.Filippatos et al.// Eur. Heart J.- 2008,-Vol. 29(19).- P.2388-2442.
21. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and management of heart failure in adult: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation / M.Jessup, W.T.Abraham, D.E.Casey et al. // Circulation. -2009,- Vol.119.-P.1977-2016.
22. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction / B.Pitt, W.Remme, F.Zannad et al. // N. Engl. J. Med. - 2003,- Vol.348.- P.1309-1321.
23. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study / D.N.Juurink, M.M.Mamdani, D.S.Lee et al. // N. Engl. J. Med. - 2004,- Vol.351.-P.543-551
24. Effect of Carvedilol on survival in severe chronic heart failure / M.Packer, A.J.Coats, M.B.Fowler et al. for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. //N. Engl. J. Med.- 2001.- Vol.344.- P.1651-1658.
25. Effects of spironolactone on exercise capacity and neurohormonal factors in patients with heart failure treated with loop diuretics and angiotensin-converting enzyme inhibitor / T.Kinugawa, K.Ogino, M.Kato et al. // Gen. Pharmacol.- 1998.- Vol.31.- P.93-99.
26. Yee K.M. Circadian variation in the effects of aldosterone blockade on heart rate variability and QT dispersion in congestive heart failure / K.M.Yee, S.D.Pringle, A.D.Struthers //J. Am. Coll. Cardiol.- 2001.- Vol. 37,- P. 1800-1807.
27. Central mineralocorticoid receptor blockade improves volume regulation and reduces sympathetic drive in heart failure / J.Francis, R.M.Weiss, S.G.Wei et al. //Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.- 2001,- Vol.281.- P.H2241-H2251.
28. Effect of spironolactone on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with dilated cardiomyopathy / S.Kasama, T.Toyama, H.Kumakura et al. //J. Am. Coll. Cardiol.- 2003.- Vol.41.- P.574-581.
29. Sackner-Bernstein J.D. Use of carvedilol in chronic heart failure: challenges in therapeutic management / J.D.Sackner-Bernstein // Prog. Cardiovasc. Dis. - 1998,- Vol. 41(1 Suppl 1).- P.53-58.

Реферати

АНТАГОНІСТИ АЛЬДОСТЕРОНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ: КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ І ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕ- ДОСТАТНОСТІ

Біловол О.М., Князькова І.І.

В огляді відмічено, що антагоністи альдостерону, що призначаються додатково до стандартної терапії, покращують виживаність пацієнтів з важкою ХСН і дисфункцією лівого шлуночку після інфаркту міокарду. При цьому обов'язковий динамічний контроль клінічних і біохімічних параметрів пацієнта. Строге дотримання цих рекомендацій, поза сумнівом, сприятиме підвищенню ефективності і зниженню побічних ефектів антагоністів альдостерону.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, антагоністи альдостеронових рецепторів.

Стаття надійшла 4.01.2012 р.

ALDOSTERONE RECEPTOR ANTA-GONISTS: CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTIC EFFICIENCY IN CHRONICAL HEART FAILURE

Bilovol A.N., Knyazkova I.I.

In the review it is marked, that additional assignment of aldosterone receptor antagonists to standard therapy improves survival rate of patients with heavy HF type and left ventricle dysfunction after myocardial infarction. Thus the dynamic control of clinical and biochemical parameters of the patient is obligatory. Close adherence to these recommendations will promote increase of efficiency and decrease drug side effect of aldosterone receptor antagonists.

Key words: heart failure, aldosterone receptor antagonists.

УДК [616.31+617.52]:616.98–08

К.С. Іщенко, Т.П. Скрипнічкова, Л.Г. Павленко, С.Ю. Білоконь
ВДНЗ України “Українська медична стоматологічна академія”, м. Полтава

ГЕРПЕТИЧНА ІНФЕКЦІЯ ПЕРШОГО ТИПУ НА СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ПОРОЖНИНИ РОТА ТА ШКІРІ ОБЛИЧЧЯ: СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ

Базуючись на результатах власних досліджень і спостережень, враховуючи літературні дані, авторами запропоновані патогенетично обґрунтовані, диференційовані схеми лікування герпетичних уражень слизової оболонки порожнини рота та шкіри обличчя залежно від нозологічної форми, стадії розвитку захворювання і віку пацієнта.

Ключові слова: вірус герпесу, слизова оболонка порожнини рота, шкіра обличчя.

За літературними даними, найчастіше герпетичні ураження слизової оболонки порожнини рота та шкіри обличчя викликає вірус простого герпесу I типу (альфа-вірус) [3, 5]. Однак, незважаючи на значну кількість досліджень, проблема лікування цієї патології вивчена недостатньо, що, на думку фахівців, пов'язане із здатністю збудників розмножуватись всередині клітин і приймати участь в їх метаболізмі, а симптоми хвороби з'являються саме після фази максимального розмноження вірусів [4, 5, 9, 10].