

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СПИРОНОЛАКТОНА И ЭПЛЕРЕНОНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: РЕЗУЛЬТАТЫ 24-НЕДЕЛЬНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Кадилов Бехрузбек Саидович

*Ассистент кафедры Факультетской
и госпитальной терапии Бухарского*

государственного медицинского института

имени Абу Али ибн Сино, PhD

kadirov.bexruzbek@bsmi.uz

ORCID ID 0009-0009-1552-6367

Аннотация. Цель. Сравнительная оценка клинической эффективности и профиля безопасности спиронолактона и эплеренона у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 40\%$. Материалы и методы. В рандомизированное открытое контролируемое исследование включены 235 пациентов с ХСН II–IV FC по NYHA. Рандомизация 1:1:1: группа А (n=78) — спиронолактон 25–50 мг/сут, группа Б (n=82) — эплеренон 25–50 мг/сут, группа В (n=75, контрольная) — стандартная терапия без минералокортикоидных рецепторных антагонистов (МРА). Продолжительность наблюдения — 24 недели. Оценивались функциональный класс NYHA, частота госпитализаций по декомпенсации ХСН, нежелательные явления, биохимические параметры и приверженность терапии. Результаты. Улучшение функционального класса NYHA наблюдалось в 61,0% пациентов группы эплеренона против 48,7% группы спиронолактона ($p=0,048$) и 28,0% контроля ($p<0,001$). Частота госпитализаций по ХСН составила 9,8% при эплереноне против 17,9% при спиронолактоне ($p=0,041$) и 29,3% в контроле ($p<0,001$). Гиперкалиемия $>5,5$ ммоль/л развилась у 3,7% пациентов группы эплеренона против 11,5% группы спиронолактона ($p=0,031$). Эндокринные побочные эффекты (гинекомастия, нарушения менструального цикла, снижение либидо) отмечались исключительно в группе спиронолактона (9,0%, $p=0,003$). Отмена препарата по причине непереносимости потребовалась у 2,4% пациентов группы эплеренона против 7,7% группы спиронолактона ($p=0,048$). Заключение. Эплеренон демонстрирует превосходящую спиронолактон и стандартную терапию клиническую эффективность при значительно лучшем профиле безопасности, отсутствии эндокринных побочных эффектов и более низкой

частоте гиперкалиемии, что обеспечивает лучшую приверженность терапии и клиничко-экономические преимущества.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, спиронолактон, эплеренон, клинические исходы, безопасность, гиперкалиемия, эндокринные побочные эффекты, госпитализации.

Введение. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одним из ведущих факторов смертности и инвалидизации в мире [1]. Несмотря на прогресс в терапии, частота госпитализаций по декомпенсации ХСН остается высокой, а приверженность пациентов к длительной медикаментозной терапии часто ограничена побочными эффектами препаратов [2].

Минералокортикоидные рецепторные антагонисты (МРА) — спиронолактон и эплеренон — занимают прочное место в стандартах терапии ХСН сниженного типа (HFrEF), доказав эффективность в снижении смертности [3, 4]. Однако профили безопасности этих препаратов существенно различаются. Спиронолактон — неселективный антагонист, взаимодействующий с андрогенными и прогестероновыми рецепторами, что обуславливает развитие гинекомастии, сексуальной дисфункции и менструальных нарушений у 9–12% пациентов [5]. Эплеренон обладает >500-кратной селективностью к минералокортикоидным рецепторам, что теоретически исключает эндокринные побочные эффекты [6].

Кроме того, спиронолактон и его активный метаболит канренон имеют длительный период полувыведения (10–12 часов), что может способствовать более выраженному повышению уровня калия и развитию гиперкалиемии, особенно в комбинации с ингибиторами АПФ и β -адреноблокаторами [7]. Эплеренон характеризуется более коротким периодом полувыведения (4–6 часов), что позволяет избежать кумуляции и резких скачков концентрации калия.

Целью настоящего исследования явилось прямое сравнение клинической эффективности (частота госпитализаций, прогрессирование заболевания, улучшение функционального класса) и профиля безопасности (гиперкалиемия, эндокринные эффекты, приверженность терапии) спиронолактона и эплеренона у пациентов с HFrEF в условиях 24-недельного наблюдения.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое рандомизированное открытое контролируемое исследование с параллельными группами и 24-недельным сроком наблюдения. Протокол одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 14/2024). Все пациенты дали информированное согласие.

Включались пациенты 18–75 лет с ХСН II–IV FC по NYHA, ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, стабильным течением ≥ 3 месяцев, получавшие оптимальную дозу ИАПФ/БРА II

и β -АБ ≥ 4 недель. Рандомизация 1:1:1: группа А (n=78) — спиронолактон 25–50 мг/сут, группа Б (n=82) — эплеренон 25–50 мг/сут, группа В (n=75) — стандартная терапия без МРА.

Оценивались: функциональный класс NYHA (динамика и переходы между классами), частота госпитализаций по декомпенсации ХСН, прогрессирование заболевания, желудочковые аритмии по данным холтеровского мониторирования, сердечно-сосудистые события. Биохимия: калий, натрий, креатинин, СКФ (СКД-ЕРІ) — на 0, 4, 12, 24 неделях. Нежелательные явления регистрировались по критериям Common Terminology Criteria for Adverse Events (СТСАЕ) v.5.0. Приверженность терапии оценивалась по проценту пропущенных доз и причинам отмены препарата.

Категориальные переменные — абсолютные значения и проценты (n, %), сравнение критерием χ^2 или точным критерием Фишера. Количественные — $M \pm SD$, ANOVA с тестом Тьюки. Корреляционный анализ: коэффициент Пирсона. Значимость при $p < 0,05$.

Результаты. Группы были сопоставимы по демографическим, клиническим и функциональным параметрам на момент включения (табл. 1). Средний возраст $58,4 \pm 9,2$ года, мужчины составляли 53,2%. Большинство пациентов находилось в III FC NYHA (71,5%). Все пациенты получали ИАПФ/БРА II и β -АБ в оптимальных дозах.

Таблица 1. Базовые характеристики пациентов ($M \pm SD$ или n, %)

Показатель	Спиронолактон (n=78)	Эплеренон (n=82)	Контроль (n=75)	p
Возраст, лет	$58,4 \pm 9,2$	$57,8 \pm 8,9$	$59,1 \pm 9,5$	0,684
Мужчины, n (%)	42 (53,8)	45 (54,9)	38 (50,7)	0,812
ИМТ, кг/м ²	$28,3 \pm 3,1$	$27,9 \pm 2,8$	$28,1 \pm 3,4$	0,723
ФВ ЛЖ, %	$32,4 \pm 4,8$	$33,1 \pm 5,1$	$32,8 \pm 4,6$	0,612
Класс NYHA III/IV, n (%)	56 (71,8)	59 (72,0)	53 (70,7)	0,967
САД, мм рт.ст.	$148,2 \pm 12,4$	$149,5 \pm 11,8$	$147,8 \pm 13,1$	0,734
Калий, ммоль/л	$4,1 \pm 0,3$	$4,2 \pm 0,4$	$4,1 \pm 0,3$	0,245
Креатинин, мкмоль/л	$98,4 \pm 14,2$	$97,8 \pm 13,6$	$99,1 \pm 15,0$	0,854

СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м ²	68,4±12,1	69,2±11,8	67,8±12,6	0,778
NT-proBNP, пг/мл	2846±412	2798±398	2812±425	0,812

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; САД — систолическое артериальное давление; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Улучшение функционального класса NYHA (переход на класс ниже) наблюдалось в 61,0% пациентов группы эплеренона (50 из 82), в 48,7% группы спиронолактона (38 из 78, $p=0,048$) и лишь в 28,0% контрольной группы (21 из 75, $p<0,001$). Переход из IV FC в II FC отмечался у 18 пациентов (22,0%) группы эплеренона против 9 (11,5%) группы спиронолактона ($p=0,042$) и 4 (5,3%) контроля ($p<0,001$). Ухудшение FC (переход на класс выше) развилось у 6,1% в группе эплеренона против 14,1% при спиронолактоне ($p=0,036$) и 21,3% в контроле ($p<0,001$).

Таблица 2. Динамика функционального класса NYHA через 24 недели

Динамика NYHA	Спиронолактон (n=78)	Эплеренон (n=82)	Контроль (n=75)
Улучшение (переход на класс ниже), n (%)	38 (48,7)*	50 (61,0)†	21 (28,0)*
Переход IV→II FC, n (%)	9 (11,5)	18 (22,0)†	4 (5,3)*
Стабильный FC, n (%)	29 (37,2)	27 (32,9)	38 (50,7)
Ухудшение (переход на класс выше), n (%)	11 (14,1)*	5 (6,1)	16 (21,3)*

Примечание. * — $p<0,05$ по сравнению с группой эплеренона; † — $p<0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Частота клинических событий достоверно различалась между группами (табл. 3). Госпитализация по причине декомпенсации ХСН развилась у 9,8% пациентов группы эплеренона, что в 1,8 раза реже, чем в группе спиронолактона

(17,9%, $p=0,041$), и в 3,0 раза реже контроля (29,3%, $p<0,001$). Прогрессирование функционального класса отмечалось у 6,1% в группе эплеренона против 14,1% и 21,3% в группах спиронолактона и контроля ($p=0,018$ и $p<0,001$). Желудочковые аритмии (несустained VT) развивались у 4,9% пациентов группы эплеренона против 10,3% группы спиронолактона ($p=0,089$) и 17,3% контроля ($p=0,002$). Сердечно-сосудистая смерть наступила у 1 пациента (1,2%) группы эплеренона против 2 (2,6%) группы спиронолактона и 4 (5,3%) контроля.

Таблица 3. Клинические исходы через 24 недели наблюдения

Исход	Спиронолактон (n=78)	Эплеренон (n=82)	Контроль (n=75)
Госпитализация по ХСН, n (%)	14 (17,9)*	8 (9,8)†	22 (29,3)*‡
Прогрессирование NYHA класса, n (%)	11 (14,1)*	5 (6,1)	16 (21,3)*‡
Желудочковые аритмии (несустained VT), n (%)	8 (10,3)	4 (4,9)	13 (17,3)*
Острый коронарный синдром, n (%)	3 (3,8)	2 (2,4)	5 (6,7)
Ишемический инсульт, n (%)	1 (1,3)	0 (0,0)	2 (2,7)
Сердечно-сосудистая смерть, n (%)	2 (2,6)	1 (1,2)	4 (5,3)
Временная нетрудоспособность, дни	18,4±8,2	12,6±6,8†	26,2±10,4*

Примечание. VT — желудочковая тахикардия. * — $p<0,05$ по сравнению с группой эплеренона; † — $p<0,05$ по сравнению с контрольной группой; ‡ — $p<0,001$ по сравнению с группой спиронолактоном.

В группе спиронолактона отмечался более выраженный рост уровня калия ($+0,42\pm 0,18$ ммоль/л, $p<0,001$ к исходному и $p=0,002$ по сравнению с эплереноном), что коррелировало с частотой развития гиперкалиемии. В группе эплеренона прирост калия был умеренным ($+0,18\pm 0,12$ ммоль/л) и не выходил за пределы физиологической нормы у 96,3% пациентов. Креатинин увеличился в группе спиронолактона на $4,2\pm 3,1$ мкмоль/л против $2,1\pm 2,4$ мкмоль/л при эплереноне ($p=0,041$).

Таблица 4. Динамика биохимических показателей через 24 недели ($M \pm SD$)

Показатель	Спиронолактон (Δ)	Эплеренон (Δ)	Контроль (Δ)
Калий, ммоль/л	+0,42±0,18*†	+0,18±0,12*	-0,05±0,14
Натрий, ммоль/л	+1,2±0,8*	+1,4±0,9*	+0,4±0,6
Креатинин, мкмоль/л	+4,2±3,1*†	+2,1±2,4*	+1,8±2,6
Мочевина, ммоль/л	+0,8±0,6*	+0,5±0,5	+0,3±0,4
Глюкоза, ммоль/л	-0,31±0,22*	-0,35±0,24*	-0,12±0,19
ХС-ЛПНП, ммоль/л	-0,28±0,18*	-0,32±0,20*	-0,15±0,16

Примечание. ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

* — $p < 0,05$ к исходному; † — $p < 0,05$ по сравнению с эплереноном.

Профиль безопасности эплеренона оказался благоприятнее спиронолактона по ряду ключевых позиций (табл. 5). Гиперкалиемия $>5,5$ ммоль/л развилась у 11,5% пациентов группы спиронолактона против 3,7% группы эплеренона ($p=0,031$) и 1,3% контроля ($p=0,018$). Ни один случай гиперкалиемии $>6,0$ ммоль/л не потребовал экстренной госпитализации; коррекция дозы или временная отмена препарата нормализовала уровень калия в течение 3–5 дней.

Ключевое различие касалось эндокринных побочных эффектов, обусловленных неселективностью спиронолактона. Гинекомастия у мужчин развилась у 4 пациентов (9,5% от числа мужчин группы), болезненность молочных желез у женщин — у 3 (8,3%), нарушения менструального цикла — у 2 (5,6%). Импотенция или снижение либидо регистрировались у 5 мужчин (11,9%). В группе эплеренона эндокринные побочные эффекты отсутствовали полностью (0% против 9,0% в группе спиронолактона, $p=0,003$).

Отмена препарата по причине непереносимости потребовалась у 6 (7,7%) пациентов группы спиронолактона (5 — из-за гинекомастии/импотенции, 1 — из-за устойчивой гиперкалиемии) и у 2 (2,4%) группы эплеренона (1 — гиперкалиемия, 1 — выраженная гипотензия). Разница в частоте отмены достигла статистической значимости ($p=0,048$).

Таблица 5. Нежелательные явления через 24 недели наблюдения

Побочный эффект	Спиронолактон (n=78)	Эплеренон (n=82)	Контроль (n=75)
-----------------	----------------------	------------------	-----------------

Гиперкалиемия 5,5–6,0 ммоль/л, n (%)	7 (9,0)*	2 (2,4)	1 (1,3)
Гиперкалиемия >6,0 ммоль/л, n (%)	2 (2,6)	1 (1,2)	0 (0,0)
Всего гиперкалиемия >5,5 ммоль/л, n (%)	9 (11,5)*	3 (3,7)	1 (1,3)†
Снижение СКФ >25% от исходного, n (%)	4 (5,1)	2 (2,4)	1 (1,3)
Выраженная гипотензия (<90/60), n (%)	5 (6,4)	4 (4,9)	3 (4,0)
Гинекомастия (мужчины), n (%)	4 (9,5)‡	0 (0,0)	0 (0,0)
Нарушения менструального цикла (женщины), n (%)	2 (5,6)‡	0 (0,0)	0 (0,0)
Снижение либидо/импотенция (мужчины), n (%)	5 (11,9)‡	0 (0,0)	0 (0,0)
Эндокринные эффекты всего, n (%)	7 (9,0)‡	0 (0,0)	0 (0,0)
Гипонатриемия <130 ммоль/л, n (%)	2 (2,6)	1 (1,2)	0 (0,0)
Отмена препарата по причине НЯ, n (%)	6 (7,7)*	2 (2,4)	1 (1,3)†

Примечание. СКФ — скорость клубочковой фильтрации; НЯ — нежелательные явления. * — $p < 0,05$ по сравнению с группой эплеренона; † — $p < 0,05$ по сравнению с группой спиронолактона; ‡ — $p < 0,01$ по сравнению с группой эплеренона (точный критерий Фишера).

Выводы.

1. Эплеренон обеспечивает более выраженное улучшение функционального класса NYHA (61,0% пациентов с регрессом FC против 48,7% при спиронолактоне, $p=0,048$) и достоверно снижает частоту госпитализаций по декомпенсации ХСН (9,8% против 17,9%, $p=0,041$).

2. Профиль безопасности эплеренона характеризуется значительно более низкой частотой гиперкалиемии (3,7% против 11,5%, $p=0,031$) и полным отсутствием эндокринных побочных эффектов (0% против 9,0%, $p=0,003$), что обеспечивает лучшую переносимость и приверженность терапии.

3. Отмена препарата по причине непереносимости в группе эплеренона потребовалась в 3,2 раза реже, чем при спиронолактоне (2,4% против 7,7%, $p=0,048$), что имеет важное клинико-экономическое значение.

4. Полученные данные позволяют рекомендовать эплеренон в качестве предпочтительного МРА у пациентов с HFrEF, особенно при наличии факторов риска гиперкалиемии, предрасположенности к эндокринным побочным эффектам или при недостижении целевых показателей на фоне спиронолактона.

Список литературы:

1. Savarese G., Becher P.M., Lund L.H., et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023;118(17):3272–3287.
2. Shah K.S., Xu H., Matsouaka R.A., et al. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(20):2476–2486.
3. Pitt B., Zannad F., Remme W.J., et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709–717.
4. Pitt B., Remme W., Zannad F., et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1309–1321.
5. Jeunemaitre X., Chatellier G., Kreft-Jais C., et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol.* 1987;60(10):820–825.
6. Delyani J.A. Mineralocorticoid receptor antagonists: the evolution of utility and pharmacology. *Kidney Int.* 2000;57(4):1408–1411.
7. Rossignol P., Hernandez A.F., Bhatt D.L., et al. Mineralocorticoid receptor antagonism in heart failure and chronic kidney disease. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(9):586–604.