

ОЦЕНКА НА ПОНОСИМОСТТА И ПРОФИЛА НА БЕЗОПАСНОСТ НА EPLERENONE И SPIRONOLACTONE ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ С РЕДУЦИРАНА ГЛОБАЛНА ФРАКЦИЯ НА ИЗТЛАСКВАНЕ – ЕДНОЦЕНТРОВО СРАВНИТЕЛНО ПРОУЧВАНЕ

Я. РАНГЕЛОВ, Д. ВАСИЛЕВА, Е. МАНОВ И Н. РУНЕВ

Кардиологично отделение, КПВБ „Проф. Ст. Киркович“, УМБАЛ „Александровска“, МУ – София

EVALUATION OF THE SAFETY AND TOLERANCE PROFILE OF EPLERENONE AND SPIRONOLACTONE IN PATIENTS WITH HEART FAILURE WITH REDUCED GLOBAL EJECTION FRACTION – MONOCENTRIC COMPARATIVE STUDY

Y. RANGELOV, D. VASILEVA, E. MANOV AND N. RUNEV

Clinic of Cardiology, Department of Internal Diseases "Prof. St. Kirkovich", UMHAT "Aleksandrovskia", Medical University – Sofia

Резюме. Целта е да се направи оценка на поносимостта и профила на безопасност на Eplerenone и Spironolactone при болни със сърдечна недостатъчност (СН) II-IV функционален клас (ФК) по New York Heart Association (NYHA) и редуцирана левокамерна фракция на изтласкване (ЛКФИ) $\leq 40\%$. Извършено е проспективно изследване, проведено от май 2016 г. до юли 2017 г., включващо 89 пациенти, 47 – на терапия със Spironolactone (28 мъже и 19 жени) на средна възраст $72 (\pm 9,9)$ години, и 42-ма – на терапия с Eplerenone (27 мъже и 15 жени) на средна възраст $68 (\pm 8,76)$ години с клинични прояви на СН II-IV ФК по NYHA при ЛКФИ $\leq 40\%$. При всички пациенти, включени в наблюдението, е добавена терапия с минерал-рецепторен антагонист (МРА). Средната използвана дневна доза за болните на Spironolactone е 40,4 mg на ден, а за тези на Eplerenone – 42,3 mg дневно. Динамиката в субективното състояние на пациентите, клиничният статус, ЛКФИ, серумният K^+ и креатининът, базисната лекарствена терапия, както и възникналите нежелани лекарствени реакции са проследени на 3-тия и 6-ия месец след започване на лечение с МРА. За оценка на състоянието на проследените пациенти са използвани: въпросници EQ 5D – версия 2012 г., за субективно състояние, клиничен преглед, 2 D-ЕхоКГ измерване на ЛКФИ по метода на Simpson, лабораторно изследване на серумен K^+ , Na^+ , креатинин, кръвна захар. Субективното усещане за промяна в начина на живот и при двете групи е подобро на 3-тия месец (от 60 на 68%) и се задържа до 6-ия месец. Средната ЛКФИ не се променя статистически значимо. Нивото на серумния K^+ в групата със Spironolactone преди лечение е $4,43 \pm 0,12$ mmol/l, след шестмесечна терапия е $4,5 \pm 0,26$ mmol/l, а в групата на Eplerenone – преди лечението е $4,58 \pm 0,26$ mmol/l, а шест месеца след терапия – $4,64 \pm 0,18$ mmol/l. Нивото на серумния креатинин в групата на Spironolactone преди лечението е $110 \pm 8,7$ μ mol/l, а след шест месеца терапия – $130 \pm 9,1$ μ mol/l, а в групата на Eplerenone средната стойност преди лечението е $92,4 \pm 7,6$ μ mol/l, а след шест месеца терапия – $96,7 \pm 6,4$ μ mol/l. Гинекомастия и мастодиния се изявяват при 4-ма (14,3%) от мъжете на терапия със Spironolactone в доза 50 mg на ден, като при 3-ма от тях (10,7%) дозата Spironolactone е редуцирана – на 25 mg дневно, а при един приемът на медикамента е преустановен. При лечение с Eplerenone независимо от дозата – 25/50 mg на ден, странични ефекти не са регистрирани. Eplerenone показва по-добър профил на безопасност и поносимост спрямо Spironolactone (вкл. при пациенти с допълнителни рискови фактори – нарушен глюкозен толеранс и захарен диабет тип 2), при съизмерими дневни дози на двата изследвани медикамента в проследените групи и независимо от възрастта, етиологията на СН, ЛКФИ и базисното лечение с ACE инхибитор/ARB и β -блокери.

Ключови думи: поносимост, безопасност, еплеренон, спиронолактон, сърдечна недостатъчност

Abstract. Objective: Comparative evaluation of the safety and tolerance profile of Eplerenone and Spironolactone in patients with heart failure (HF) II-IV class of the New York Heart Association (NYHA) and reduced left ventricular ejection fraction (LVEF \leq 40%). **Design and methods:** Prospective study conducted between May 2016 and February 2017 with 89 patients, 47 receiving therapy with Spironolactone (28 male and 19 female) at an average age of 72 (\pm 9.9) years and 42 receiving therapy with Eplerenone (27 male and 15 female) at an average age of 68 (\pm 8.76) years, with clinical manifestations of heart failure, II-IV class by NYHA, with LVEF \leq 40%. Mineral receptor antagonists (MRA) were introduced as an add-on therapy for all patients included in the monitoring. The median daily dose for the patients receiving Spironolactone was 40.4 mg/daily, and for those receiving Eplerenone – 42.3 mg/daily. The dynamics in the subjective condition of the patients, the clinical status, LVEF, serum K⁺ and creatinine, main drug therapy, as well as the registered adverse effects, were studied in the 3rd and in the 6th month after the start of the MRA treatment. The evaluation of the condition of the monitored patients involved: EQ 5D questionnaires, version 2012, for the subjective condition, clinical examination, 2-D EchoCG measurement of LVEF by the Simpson method, laboratory monitoring of serum K⁺, Na⁺, creatinine, blood glucose. **Results:** The subjective feeling of change in the way of life in both groups improved in the 3rd month (from 60 to 68%) and the level was kept in the 6th month. The median LVEF did not change considerably. The level of serum K⁺ in the group receiving Spironolactone before the treatment was 4.43 \pm 0.12 mmol/l and after the six-month therapy – 4.5 \pm 0.26 mmol/l; in the group receiving Eplerenone before the treatment it was 4.58 \pm 0.26 mmol/l and after the six-month therapy 4.64 \pm 0.18 mmol/l. The serum creatinine level in the group receiving Spironolactone before the treatment was 110 \pm 8.7 μ mol/l, after the six-month therapy it was 130 \pm 9.1 μ mol/l; in the group receiving Eplerenone the median value before the treatment was 92.4 \pm 7.6 μ mol/l, after the six-month therapy it was 96.7 \pm 6.4 μ mol/l; gynecomastia and mastodynia were registered in 4 (14.3%) of the male patients receiving therapy with Spironolactone with a daily dose of 50 mg/daily, and in 3 of them (10.7%) the Spironolactone dose was reduced to 25 mg/daily and the administration was suspended in one. Side effects were not registered in the treatment with Eplerenone, irrespective of the dose – 25/50 mg/daily. **Conclusion:** Eplerenone demonstrated better safety and tolerance profile than Spironolactone (including in patients with additional risk factors, such as impaired glucose tolerance and diabetes mellitus 2), with comparable daily doses of both studied drugs in the studied groups and independently of the age, HF etiology, LVEF and the main treatment with ACE inhibitor/ARB and β -blocker.

Key words: tolerability, safety, Eplerenone, Spironolactone, heart failure

ВЪВЕДЕНИЕ

Исхемичната болест на сърцето (ИБС) (при 70% от случаите), клапната сърдечна болест (в 10%), кардиомиопатиите (в 10%), миокардитите и артериалната хипертония са сред основните етиологични фактори за развитие на систолна левокамерна дисфункция [1] – систолна СН [2]. При нея пониженият сърдечен минутен обем води до органна хипоперфузия, с последващо активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS) [3], която е първичен компенсаторен механизъм, водещ до повишаване на камерното преднатоварване, миокардния контрактилитет и сърдечната честота, с цел подобряване на кръвоснабдяването и овладяване на клиничните прояви [4]. При нелекувана СН обаче плазмените нива на алдостерон са сигнификантно повишени [5] и се асоциират с нарушения в синтеза на азотен оксид, вазоконстрикция, ендотелна дисфункция [6], възпаление и фиброза в съдовата система [7], камерна хипертрофия, миокардна фиброза с отлагане на колаген [8], съответно ремодели-

ране на сърдечния мускул [9], повишена смъртност. Медикаменти, потискащи активността на RAAS – инхибитори на ангиотензин-конвертиращ ензим (ACEI) [10] и ангиотензин-рецепторни блокери (ARB) [11], могат да възпрепятстват образуването на алдостерон. Това блокиране обаче е непълно и нетрайно поради факта, че ангиотензин II се произвежда и от независими (не-ACE) метаболитни пътища, с неповлияно от ACE инхибицията образуване на алдостерон. Затова в клиничната практика са въведени антагонисти на алдостероновия рецептор (AAP) [12] (разположен в бъбреци, сърце и кръвоносни съдове), известни още като минерал-рецепторни антагонисти (MPA) [13]. Данните от три големи клинични проучвания (RALES [14], EPHESUS [15] и EMPHASIS-HF [16]) доказват ползата от добавяне на MPA (**Eplerenone** и **Spironolactone**) към лечението с ACE инхибитори, ARB и бета-блокери [17] при пациенти с хронична СН и ЛКФИ < 40%. Тези изпитвания са залегнали в основата на препоръките на Европейското кардиологич-

но дружество (ESC) от 2012 г., актуализирани през 2014 г. [18]. В проучването **RALES** при болни с изострена хронична СН III-IV ФК по NYHA [19] с ЛКФИ < 35% приемът на Spironolactone се асоциира със значимо намаление на смъртността – с 30%, а на рехоспитализациите – с 35%. В **EPHESUS** са проследени пациенти в подострия стадий на миокарден инфаркт, усложнен със систолна ЛКФИ \leq 40% и прояви на СН, както и болни със захарен диабет тип 2 и ЛКФИ \leq 40%, но без клиника на СН. Доказва се ползата от Eplerenone, свързана с намаляване на смъртността с 15%. В изпитването **EMPHASIS-HF** са обхванати пациенти с лека до умерена степен хронична СН (NYHA II ФК) и ЛКФИ \leq 35%, при които терапията в доза до 50 mg дневно Eplerenone се съпътства от намаляване на сърдечно-съдовата смъртност с 24%, а хоспитализациите по повод СН – с 42%.

Цел

Да се направи сравнителна оценка на поносимостта и профила на безопасност на Eplerenone и Spironolactone при български пациенти с прояви на СН II-IV ФК по NYHA и редуцирана глобална фракция на изтласкване (ЛКФИ \leq 40%).

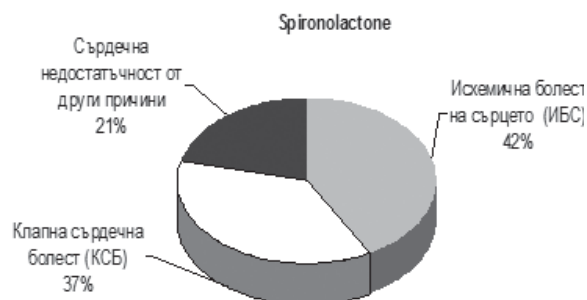
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В това проспективно проследяване са включени последователно 89 пациенти, 47 от които на терапия със **Spironolactone** (28 мъже и 19 жени) на средна възраст 72 (\pm 9,9) години и 42-ма – на лечение с **Eplerenone** (27 мъже/15 жени) на средна възраст 68 (\pm 8,76) години, за периода от май 2016 г. до юли 2017 г., постъпили в Кардиологичното отделение на КПВБ „Проф. Ст. Киркович“, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет – София, за лечение на сърдечна недостатъчност II-IV ФК по NYHA и систолна левокамерна дисфункция (ЛКФИ \leq 40%).

Таблица 1. Сравнителна оценка на проследената група пациенти

Медикамент	Spironolactone	Eplerenone
Брой пациенти	47	42
Средна възраст	72 (\pm 9,9)	68 (\pm 8,76)
Мъже (бр., %)	28 – 59,6%	27 – 64%
Жени (бр., %)	19 – 40,4%	15 – 36%

Разпределението на пациентите от двете групи според етиологията на хроничната СН е представено на фиг. 1 и фиг. 2.



Фиг. 1. Процентно съотношение на етиологичните фактори за левокамерна систолна дисфункция при пациенти на терапия със Spironolactone



Фиг. 2. Процентно съотношение на етиологичните фактори за левокамерна систолна дисфункция при пациенти на терапия с Eplerenone

В групата на Spironolactone като етиологичен фактор за левокамерна систолна дисфункция преобладават пациентите с ИБС (42%), последвани от тези с КСБ (37%), докато при лицата на терапия с Eplerenone най-честата причина за хронична СН е КСБ (52%), а делът на ИБС е по-малък – 28%.

От пациентите на Spironolactone 14 (29,8%) са с нарушен глюкозен толеранс или захарен диабет тип 2, а в групата на Eplerenone 30 (71,4%) са с този допълнителен рисков фактор.

Включващи критерии:

- Пациенти с хронична СН II-IV ФК по NYHA при систолна левокамерна дисфункция (ЛКФИ \leq 40%), независимо от етиологията на базисното лечение с ACE инхибитори, ARB и β -блокери, които според препоръките на ESC от 2012/2014 г. са показани за добавяне на MRA.

- Пациенти със захарен диабет и прояви на СН без изразена симптоматика, но с ЛКФИ $\leq 40\%$.

- Информирано съгласие за участие в изследването.

Изключващи критерии:

- Серумен $K^+ > 5.0$ mmol/l.
- Серумен креатинин $> 2,5$ mg/dL (139 μ mol/l) при мъже или $> 2,0$ mg/dL (111 μ mol/l) при жени (или скорост на гломерулна филтрация [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²)

- Нежелание от страна на пациентите да участват или невъзможност да бъдат проследени за периода на изследването, независимо от причините.

При болните, подходящи за включване в настоящето проследяване, е направена динамична оценка на:

- **Клиничното състояние** – субективното усещане за промяна в качеството на живот, оценено с въпросник EQ 5D – версия 2012 г.

- **2D-ЕхоКГ измерване на ЛКФИ** по метода на Simpson.

- **Лабораторни показатели:** K^+ , Na^+ , серумен креатинин, кръвна захар.

- **Базисната лекарствена терапия** – АСЕ инхибитор/АРВ, β -блокер, както и нуждата от бримков диуретик (Torasemide/Furosemide) - е представена на табл. 2.

Таблица 2. Сравнителна оценка на базисната лекарствена терапия при болни с левокамерна систолна СН

Медикамент	Spironolactone	Eplerenone
Базисна лекарствена терапия:		
АСЕ или АРВ (бр. – %)	46 – 98%	40 – 95%
АСЕ инхибитор (бр. – %)	24 – 52%	21 – 53%
Мъже (бр.)	15	14
Жени (бр.)	9	7
АРВ (бр. – %)	22 – 48%	19 – 47%
Мъже (бр.)	12	11
Жени (бр.)	10	8
β-блокер (бр. – %)	35 – 76%	30 – 75%
Мъже (бр.)	23	21
Жени (бр.)	12	9
Бримков диуретик (бр. – %)	47 – 100%	42 – 100%
Torasemide (бр. – %)	35 – 74%	35 – 83%
Мъже (бр.)	20	23
Жени (бр.)	15	12
Furosemide (бр. – %)	12 – 26%	7 – 7%
Мъже (бр.)	8	4
Жени (бр.)	4	3

При всички пациенти, включени в изследването, е добавена терапия с МРА (Spironolactone или Eplerenone). В групата на Spironolactone 18 (38,3%) приемат 25 mg/дн., а 29 (61,7%) – 50 mg/дн., докато от тези на Eplerenone 13 (30,95%) са на 25 mg /дн., а 29 (69,05%) – 50 mg/дн. Постигнатата средна дневна доза на болните на Spironolactone е 40,4 mg/дн., а за пациентите на Eplerenone е 42,3 mg/дн.

Таблица 3. Сравнителна оценка на прицелната и постигнатата средна доза на МРА

Медикамент	Spironolactone	Eplerenone
Терапия с МРА – прицелна доза		
25 mg на ден (бр. – %)	18 – 38,3%	13 – 30,95%
50 mg на ден (бр. – %)	29 – 61,7%	29 – 69,05%
Постигнатата средна доза (mg/дн.)	40,4	42,3

Визити за оценка на динамиката в субективното състояние, клиничния статус, инструменталните и лабораторните показатели, базисната лекарствена терапия, както и на възникналите нежелани лекарствени реакции са осъществени на 3-тия и 6-ия месец след започване на лечение с МРА.

Статистическият анализ на данните е извършен с пакет SPSS версия 16.0 за Windows и включва следните статистически методи:

А) Описателни:

- Вариационен анализ на количествени промени (минимална, максимална, средна стойност, стандартно отклонение)

- Честотен анализ на качествените промени (номинални и рангови), включващ абсолютни и относителни честоти в проценти.

Б) Методи за проверка на хипотези:

- Непараметрични: χ^2 за качествени категорични променливи, Gamma-тест – за ординални променливи

- Параметрични: Т-тест на Student–Fisher за независими извадки.

При всички тестове за статистически значимо е прието $p < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

- **Субективното усещане за промяна в качеството на живот** показва подобрение и при двете групи още на 3-тия месец след за-

почване на терапията с МРА (от 60 на 68%) и задържане до 6-ия месец от проследяването.

- Средната ЛКФИ не се променя статистически значимо за периода на 6-месечното проследяване.

Таблица 4. Сравнителна оценка на динамиката в левокамерната ФИ, измерена по метода на Simpson

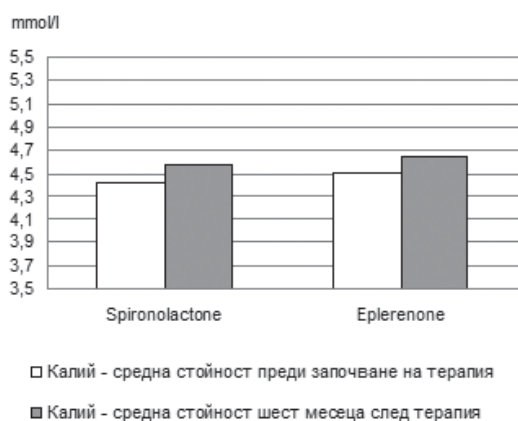
Медикамент	Средна стойност на ЛКФИ преди терапия в %	Средна стойност на ЛКФИ след терапия в %	p
Spironolactone	35.4% ± 0,6%	36,8% ± 0,8%	N.S.
Eplerenone	36,7% ± 0,5%	38,05% ± 0,9%	N.S.

- Средната стойност на нивото на серумния K⁺ в групата със Spironolactone преди лечение е 4,43 ± 0,12 mmol/l. Шест месеца след терапия е 4,5 ± 0,26 mmol/l. В групата на Eplerenone – средната стойност преди начало-

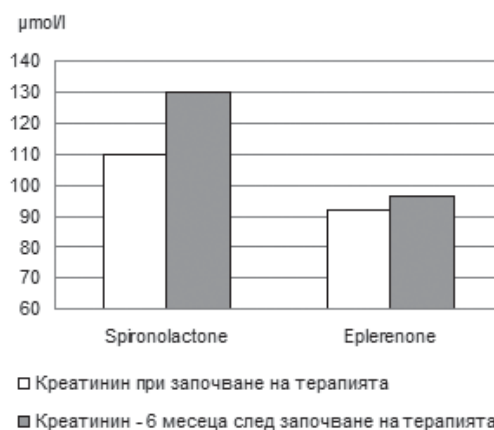
то на лечението е 4,58 ± 0,26 mmol/l, а шест месеца след терапия – 4,64 ± 0,18 mmol/l.

- Ниво на серумния креатинин в групата на Spironolactone. Средната стойност преди лечението е 110 ± 8,7 μmol/l, а шест месеца след терапия е 130 ± 9,1 μmol/l. В групата на Eplerenone средната стойност преди лечението е 92,4 ± 7,6 μmol/l, а след шестмесечна терапия е 96,7 ± 6,4 μmol/l.

Гинекомастия и мастодиния са наблюдавани при 4-ма (14,3%) мъже на терапия със Spironolactone в доза 50 mg/дн., като при 3-ма от тях (10,7%) дозата Spironolactone е редуцирана на 25 mg/дн., а при един приемът е преустановен. При лечение с Eplerenone в доза 25/50 mg/дн. в проследената за 6 месеца група болни странични ефекти (вкл. гинекомастия и мастодиния) не са регистрирани.



Фиг. 3. Ниво на серумен калий преди и шест месеца след терапия с МРА p = N.S.



p < 0,05 за Spironolactone; p = N.S. за Eplerenone
Фиг. 4. Динамика в стойностите на серумния креатинин преди и шест месеца след терапия с МРА

ОБСЪЖДАНЕ

Данните от нашето 6-месечно проследяване при пациенти с хронична СН II-IV ФК по NYHA и наличие на систолна левокамерна дисфункция (ЛКФИ ≤ 40%) показват подобрене в субективната оценка на пациентите за качеството на живот още на 3-тия месец от началото на терапията, независимо от избора МРА (Eplerenone или Spironolactone), което трайно се задържа до края на наблюдението. Този резултат се постига при статистически незначими промени в глобалната левокамерна ФИ и при двете групи за периода на проследяване

и съизмерими средни дози на Eplerenone (42,3 mg/дн.) и Spironolactone (40,4 mg/дн.), много близки до използваните в клиничните проучвания (RALES, EPHEBUS и EMPHASIS-HF).

Трябва да се отбележи, че значителна част от болните на Eplerenone (71,4%) имат допълнителен рисков фактор – нарушен глюкозен толеранс или захарен диабет тип 2, докато само 29,8% от пациентите на Spironolactone са с тази патология, при сходна в двете групи базисна терапия с ACE инхибитор/ARB и β-блокери.

В хода на нашето проследяване при 4-ма (14,3%) мъже в групата на Spironolactone (но

само при дневна доза 50 mg) е наблюдавана гинекомастия, съпроводена с болки в гърдите, поради което при 3-ма (10,7%) от тях дозата на Spironolactone е редуцирана от 50 на 25 mg/дн., а при 1 приемът на медикамента е преустановен. От друга страна, налице е много добра поносимост към лечението с Eplerenone, независимо от дозата – 25 или 50 mg – нито един от 27-те мъже в тази група не споделя подобни оплаквания. Тези резултати потвърждават данните на клиничното проучване RALES, в което се съобщава за гинекомастия и мастодиния при 10% от мъжете на Spironolactone спрямо 1% от тези на плацебо. В изпитването EPHEUS, сравняващо Eplerenone 25 mg с плацебо, и в двете групи не се открива сигнификантна разлика в честотата на гинекомастия, мастодиния и импотентност. Посочените данни се обясняват с факта, че Spironolactone е неселективен конкуритивен антагонист на алдостероновите рецептори, като едновременно антагонизира рецепторите за андрогени, глюкокортикоиди и прогестерон. Инхибирането на свободния тестостерон от свързването му с андрогенните рецептори в цитоплазмата на гръдните клетки е основна причина за страничните му ефекти – гинекомастия и мастодиния. В молекулата на Eplerenone замяната на 17-алфа-тиоацетилната група на Spironolactone с карбокси-метокси група намалява афинитета както към андрогенните, така и към прогестероновите рецептори. Употребата на Eplerenone е свързана с образуване на по-малък брой цитозолни тестостерон-андроген-еплеренонови рецепторни комплекси, съответно липса на пролиферация на гръдната тъкан и повишени нива на свободен плазмен тестостерон.

От изследваните лабораторни показатели през шестмесечния период на проследяване прави впечатление несигнификантно повишение на серумния калий и в двете групи пациенти – при Eplerenone: изходна средна стойност 4,58 mmol/l, 6 месеца след терапия – 4,64 mmol/l; при Spironolactone: преди лечение – средно 4,43 mmol/l, след шест месеца – 4,51 mmol/l. Тези резултати обаче са на фона на терапия с бримков диуретик (Torasemide/Furosemide) при всички болни в двете групи. В клиничните изпитвания EPHEUS и EMPHASIS-HF значима хиперкалиемия (серумен K^+ > 6 mmol/l) е наблюдавана по-често при

прием на Eplerenone (5.5%), в сравнение с плацебо (3.9%), основно при пациентите с изходен клирънс на креатинина < 50 ml/min. Eplerenone се метаболизира в черния дроб от цитохром P450 изоензим 3A4 (CYP 450 3A4) до неактивни метаболити. Концентрациите на медикамента могат да се повишат при прием на инхибитора на CYP 450 3A4 – Ketoconazole, както и при лица в напреднала възраст и болни с бъбречни и чернодробни нарушения, което налага корекция на дозата поради по-голям риск от хиперкалиемия. За Spironolactone в проучването RALES хиперкалиемия е наблюдавана при 2%, сравнима с плацебо – 1%.

Нашите данни показват сигнификантно повишаване на средната стойност на креатинина само след терапия със Spironolactone: от 110 на 130 $\mu\text{mol/l}$, докато в групата на Eplerenone е налице статистически незначимо увеличаване от 92,4 на 96,7 $\mu\text{mol/l}$ шест месеца след терапия. За сравнение в EMPHASIS-HF при лечение с Eplerenone е установено увеличаване на серумния креатинин с 8 $\mu\text{mol/l}$ спрямо изходната стойност.

В групата на Eplerenone придържането към терапията е 100%. Всички пациенти са продължили предписаната терапия, независимо от дозата (25 или 50 mg/дн.), докато придържането към лечението със Spironolactone е 91,49% поради прояви на странични действия (гинекомастия, мастодиния). Това е причината при 3-ма от пациентите дозата да бъде редуцирана от 50 на 25 mg, а при един – да се прекрати приемът на медикамента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Клиничното ни проследяване потвърждава данните от трите големи клинични проучвания (RALES, EPHEUS и EMPHASIS-HF) за ползата от добавянето на MPA при пациенти с прояви на хронична СН II-IV ФК по NYHA и систолна левокамерна дисфункция с ЛКФИ $\leq 40\%$.

- Eplerenone показва по-добър профил на безопасност и поносимост спрямо Spironolactone (вкл. при пациенти с допълнителни рискови фактори – нарушен глюкозен толеранс или захарен диабет тип 2) при съизмерими дневни дози на двата изследвани медикамента в проследените групи и независимо от възрастта, етиологията на СН, ФИ и базис-

ното лечение с АСЕ инхибитор/АРВ и β -блоккер. Вероятно тези резултати се дължат на по-високата селективност към минералкортикоидните рецептори и по-нисък афинитет към андрогенните и прогестероновите рецептори на Eplerenone спрямо Spironolactone.

Библиография

1. McMurray JJV. Systolic heart failure, N Engl J Medp 2010; 362:228-238.
2. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. J Am Coll Cardiol, 2004; 43(3): 317-327.
3. Sayer G, Bhat G. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Heart Failure, Cardiol Clin, 2014; 32(1):21-32.
4. Yee AH, Burns JD, Wijidicks EF. Cerebral salt wasting: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Neurosurg Clin N Am. 2010; 21(2):339-52.
5. Weber KT. Aldosterone in Congestive Heart Failure. N Engl J Med, 2001; 345:1689-1697.
6. Blacher J, Amah G, Girerd X, et al. Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with arterial hypertension. Am J Hypertens, 1997; 10:1326-34.
7. Struthers AD. Aldosterone blockade in cardiovascular disease. Heart, 2004; 90:1229-1234.
8. Krug AW, Grossmann C, Schuster C, et al. Aldosterone stimulates epidermal growth factor receptor expression. J Biol Chem, 2003; 278(44):43060-66.
9. Goljan, EF. Rapid Review Pathology (4 ed.). Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2014.
10. Kim S, Yoshiyama M, Izumi Y, et al. Effects of Combination of ACE Inhibitor and Angiotensin Receptor Blocker on Cardiac Remodeling, Cardiac Function, and Survival in Rat Heart Failure. Circulation, 2001; 103:148-154.
11. Solomon SD, Anavekar N. A Brief Overview of Inhibition of the Renin-Angiotensin System: Emphasis on Blockade of the Angiotensin II Type-1 Receptor. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2005; 6(1):43-8.
12. Japp D, Shah A, Fiskens S, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists in elderly patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Age Ageing, 2017; 46(1):18-25.
13. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines". Circulation, 2013; 128(16):e240-e327.
14. Pitt B, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med, 2013; (10):709-17.
15. Pitt B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med, 2013; 348(14):1309-21.
16. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. N Engl J Med, 2011; 364:11-21.
17. Kotecha D, Manzano L, Krum H, et al. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of β blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. BMJ, 2016; 353: i1855.
18. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol, 2013; 62(16):e147-239.
19. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012; 33(14):1787-847.
20. Criteria Committee, New York Heart Association (1964). Diseases of the heart and blood vessels. Nomenclature and criteria for diagnosis (6th ed.). Boston: Little, Brown. p. 114.
21. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med, 1999; 341:709-17.

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р Я. Рангелов
Кардиологично отделение
КПВБ „Проф. Ст. Киркович“
УМБАЛ „Александровска“
Ул. „Св. Г. Софийски“ № 1
1431 София

✉ Address for correspondence:

Y. Rangelov. MD
Clinic of Cardiology
Department of Internal Diseases "Prof. St. Kirkovich"
UMHAT "Aleksandrovskia"
1, Sv. G. Sofiyski St.
Bg – 1431 Sofia