

УДК 616.61-085.38-073.27.

О. В. КАРПЕНКО

/Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна/

## Коморбідні стани при хронічній хворобі нирок: маневр для вибору антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів

### Резюме

Лікування хворого з коморбідністю – складне завдання сучасної медицини. У хворого на хронічну хворобу нирок часто трапляються артеріальна гіпертензія та серцева недостатність. Включення антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) до останніх протоколів лікування серцевої недостатності (СН) та артеріальної гіпертензії (АГ) відображено в рекомендаціях Європейської асоціації кардіологів та настановах Європейського товариства з гіпертензії. АМР рекомендують усім пацієнтам із СН (NYHA II–IV ФК) та для лікування АГ. Привертає увагу «профілактичне» використання спіронолактону при всіх функціональних класах СН за NYHA в дозуваннях 25–50 мг, що дозволяє відтермінувати розвиток симптомної СН, покращити якість життя, знизити смертність і частоту госпіталізацій через фібриляцію передсердь та декомпенсацію СН.

**Ключові слова:** антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, коморбідність, серцева недостатність, спіронолактон, хронічна хвороба нирок

Поняття коморбідність (со-разом, morbus-хвороба), введене американським лікарем-епідеміологом Alvan Richard Feinstein (1925–2001), означає наявність у хворого декількох хронічних захворювань, пов'язаних між собою єдиним патогенетичним механізмом.

Дефініція хронічної хвороби нирок (ХХН) використовується в медицині з 2002 року з ініціативи Національної нефрологічної спілки США, і тоді ж була запропонована класифікація стадій захворювання. З 2005 року, після затвердження II Національним з'їздом нефрологів України, цей діагноз застосовується і в нашій країні. ХХН є складною проблемою сучасної медицини, в її структурі останнім часом переважають вторинні ураження нирок на тлі цукрового діабету (ЦД) та артеріальної гіпертензії (АГ), яка нерідко є резистентною [4, 10, 11]. Частіше перед лікарем постають питання вибору лікувальної тактики для пацієнта з коморбідністю – наявністю одночасно ХХН, ЦД, серцевої недостатності (СН) на тлі АГ або ішемічної хвороби серця, нерідко у пацієнта є ураження печінки та інша супутня патологія. Ведення такого пацієнта передбачає володіння сучасними уніфікованими протоколами – рекомендаціями щодо ведення хворого від нефрологів, кардіологів, ендокринологів, гастроентерологів тощо.

Включення антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) до останніх протоколів лікування СН (як гострої, так і хронічної) та АГ (у тому числі резистентної) відображено в рекомендаціях Європейської асоціації кардіологів та настановах Європейського товариства з гіпертензії [12]. Тому останнім часом вибір АМР для лікування хворого на ХХН із коморбідністю є надзвичайно актуальним питанням.

Традиційне уявлення про рідкісність хвороб нирок має бути повністю переглянута, тому що впродовж останніх років чисель-

ність популяції хворих на ХХН збільшується, а сама ця патологія набуває характеру «неінфекційної епідемії», так само як ЦД та серцево-судинні захворювання. За останні 10 років у світі спостерігається збільшення кількості хворих, які лікуються методами діалізу, на 70 % [10]. Актуальність проблеми полягає в тому, що пацієнт із ХХН має у десятки разів вищий ризик померти внаслідок кардіоваскулярних подій [4, 11]. Такий хворий має поєднання низки факторів кардіоваскулярного ризику, які потенціюють один одного (АГ, зниження швидкості клубочкової фільтрації, протеїнурія, гіперурикемія, дисліпідемія, анемія, ортостатична гіпотензія, порушення фосфорно-кальцієвого обміну на тлі гіперпаратиреозу тощо). Резистентна АГ трапляється у таких пацієнтів частіше, ніж загалом у популяції. Не рідкісною в практиці лікаря-нефролога є ситуація, коли вперше виявлена ХХН діагностується на термінальній стадії, коли виникає потреба в нирковозамісній терапії. Прогресування ниркової недостатності безпосередньо пов'язане з впливом ряду факторів: гіперактивність ренін-ангіотензинової системи, вторинний гіперальдостеронізм, АГ, дисліпідемія, гіперурикемія, протеїнурія, що призводять до прогресування нефросклеротичних процесів та зменшення маси функціонуючої паренхіми. Зважаючи на це, особливе навантаження лягає на лікаря-терапевта та лікаря сімейної медицини, адже саме вони здійснюють спостереження за пацієнтами із переддіалізною стадією ХХН.

Перш ніж перейти до питання вибору АМР при лікуванні АГ, СН та набрякового синдрому у хворих із коморбідними станами, варто відмітити існування потужної доказової бази останнього десятиріччя щодо ефективності та безпечності спіронолактону та еплеренону, що стало підґрунтям для включення АМР у протоколи лікування [1–3, 5–8, 12, 13].

Оптимальною антигіпертензивною схемою лікування АГ (у тому числі із захворюваннями нирок) із покрововим додаванням препаратів, за рекомендаціями ESC/ESH від 2018 року (2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension) [12], є такий алгоритм, представлений як приклад на рисунку 1.

1 таблетка	<b>Крок 1.</b> Початкова терапія. Подвійна комбінація	<b>ІАПФ або БРА + БКК або діуретик</b>	Монотерапія може бути застосована у хворих низького ризику з АГ 1 ступеня, дуже високого ризику з високим нормальним АГ або в осіб дуже похилого віку (>80 років) та астеничних пацієнтів
1 таблетка	<b>Крок 2.</b> Потрійна комбінація	<b>ІАПФ або БРА + БКК + діуретик</b>	
2 таблетки	<b>Крок 3.</b> Потрійна комбінація + спіронолактон або інші засоби	<b>Резистентна АГ. Додати спіронолактон (25–50 мг/добу) або інший діуретик, <math>\alpha</math>- чи <math>\beta</math>-блокатор</b>	

БЗ розглядати на будь-якому етапі лікування за наявності специфічних показань для їх застосування: ІХС, хронічна серцева недостатність, після інфаркту міокарда, фібриляція передсердь, у молодих жінок дітородного віку чи тих, які планують вагітність

**Рис. 1.** Основна стратегія медикаментозного лікування неускладненої артеріальної гіпертензії

На першому кроці, при ініціації терапії, пропонується застосування фіксованої комбінації одного з блокаторів РАС (ІАПФ або БРА) та БКК або діуретика в одній таблетці.

На другому кроці, якщо артеріальний тиск не контролюється комбінацією двох лікарських засобів, рекомендовано призначення трикомпонентної фіксованої комбінації **в одній таблетці**, що включає блокатор РАС, БКК і діуретик.

На третьому кроці, при лікуванні резистентної до трикомпонентної терапії АГ, експерти пропонують додавання спіронолактону в дозі 25–50 мг/добу чи антигіпертензивних препаратів інших класів (інший діуретик,  $\alpha$ - чи  $\beta$ -блокатор). У такому випадку вважають доцільним розглянути питання про направлення хворого до спеціалізованого центру для подальшого обстеження з метою виявлення можливих причин резистентності АГ.

Опубліковані ESC Heart Failure (2020) дані щодо впливу AMP на перебіг СН. Результати дослідження J. M. Duran et al. [1], у яке був включений 271 пацієнт, демонструють зв'язок між використанням AMP та кращими результатами лікування СН з приводу декомпенсації та віддаленими результатами після виписування (зниження частоти госпіталізацій та небажаних явищ після виписування). Все актуальнішими стають стратегії, спрямовані на збереження використання AMP при веденні хворого з СН, враховуючи ризик гіперкаліємії.

У мета-аналізі трьох клінічних рандомізованих досліджень (Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES), Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF) and Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (TOPCAT)), опублікованому European Journal of Heart Failure в 2020 р., проаналізовано гендерні особливості при терапії AMP [7]. Серед обстежених хворих із СН та коморбідністю жінки були старшими, мали вищий індекс маси тіла, гіршу ФВ ЛШ і нижчу швидкість клубочкової фільтрації, порівняно з чоловіками. Результати цього мета-аналізу доводять, що використання AMP зменшувало ризик кардіоваскулярної смерті, загальну смертність від будь-яких причин та частоту повторних госпіталізацій з приводу СН як у чоловіків, так і у жінок.

AMP рекомендуються всім пацієнтам з СН (NYHA II–IV ФК), також привертає увагу «профілактичне» використання спіронолактону

при всіх функціональних класах СН за NYHA в дозуваннях 25–50 мг, що дозволяє відтермінувати розвиток симптомної СН, покращити якість життя, знизити смертність, частоту госпіталізацій через фібриляцію передсердь та декомпенсацію СН. При аналізі алгоритмів лікування хронічної СН, як зі зниженою, так і із збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, привертає увагу перевага спіронолактону щодо зниження смертності та частоти повторних госпіталізацій у разі декомпенсації СН [3, 5, 9]. При декомпенсації хронічної СН спіронолактон потрібно використовувати в високих дозах (150–300 мг/добу) протягом 2–3 тижнів, до досягнення компенсації, а далі – в малих (25–50 мг/добу). При використанні малих доз спіронолактону нівелюються його побічні дії, що мають дозозалежний ефект. А частота відміни спіронолактону через побічні ефекти на 45 % нижча, ніж еплеренону, особливо при ризику гіперкаліємії. У разі інфаркту міокарда з дисфункцією лівого шлуночка еплеренон оптимально призначати в дозі 25–50 мг.

За фармакодинамічними властивостями еплеренон характеризується високою селективністю по відношенню до мінералокортикоїдних рецепторів, але потужніша доказова база щодо ефективності та кращий профіль безпеки спіронолактону в невеликих дозуваннях дозволяють ширше та частіше використовувати його при АГ, СН у пацієнта з ХХН.

Отже, у разі коморбідності надзвичайно важливо підібрати оптимальні комбінації для лікування як АГ, так і СН, із урахуванням можливих побічних дій, чітким дотриманням інструкцій препаратів щодо показань та протипоказань, а також моніторингу рівнів азотемії та калію, швидкості клубочкової фільтрації у вказаній категорії пацієнтів.

Препарат Верошпірон є єдиним референтним спіронолактоном в Україні, який успішно використовується лікарями багато років, представлений в оптимальних дозуваннях 25, 50 та 100 мг, має оптимальне співвідношення ціни та якості, наділений органопротекторними властивостями (кардіо, нефро-, ангіопротекторними), а доказова база останніх років розширює наші уявлення та включення до схем лікування при коморбідних станах.

**Додаткова інформація.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

## Список використаної літератури

1. Mineralocorticoid receptor antagonist use following heart failure hospitalization / J. M. Duran, S. Gad, A. Brann, B. Greenberg // ESC Heart Failure. – 2020. DOI: 10.1002/ehf2.12635.
2. EMPHASIS-HF Investigators. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for hyperkalemia and/or worsening renal function / R. Eschaliere, J. J. McMurray, K. Swedberg [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – No. 62. – P. 1585–1593.
3. Selection of a mineralocorticoid receptor antagonist for patients with hypertension or heart failure / J. Iqbal, Y. Parviz, B. Pitt [et al.] // Eur. J. Heart. Fail. – 2014. – No. 16. – P. 143–150.
4. Kimura G. Hypertension and chronic kidney disease / G. Kimura // J. Japan. Soc. Intern. Med. – 2011. – No. 100. – P. 784–788.
5. Sex differences in outcomes and responses to spironolactone in heart failure with preserved ejection fraction: a secondary analysis of TOPCAT trial / M. Merrill, N. K. Sweitzer, J. Lindenfeld, D. P. Kao // JACC Heart Fail. – 2019. – No. 7. – P. 228–238.
6. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. 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. – No. 348. – P. 1309–1321.
7. Impact of mineralocorticoid receptor antagonists on the risk of sudden cardiac death in patients with heart failure and left-ventricular systolic dysfunction: an

- individual patient-level meta-analysis of three randomized-controlled trials / X. Rossello, C. Ariti, S. J. Pocock [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2019. – No. 108. – P. 477–486.
8. Sex differences in mineralocorticoid receptor antagonist trials: a pooled analysis of three large clinical trials / X. Rossello, J. P. Ferreira, S. J. Pocock [et al.] // *European Journal of Heart Failure.* – 2020. DOI:10.1002/ejhf.1740.
  9. Heart failure drug treatment / P. Rossignol, A. F. Hernandez, S. D. Solomon, F. Zannad // *Lancet.* – 2019. – No. 393. – P. 1034–1044.
  10. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH) / P. A. Sarafidis, A. Persu, R. Agarwal [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2017. – No. 32 (4). – P. 620–640. DOI: 10.1093/ndt/gfw433.
  11. Associations among chronic kidney disease, high total p-cresylsulfate and major adverse cardiac events / C. P. Wang, L. F. Lu, T. H. Yu [et al.] // *J. Nephrol.* – 2013. – No. 26. – P. 111–118.
  12. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2018. – No. 39(33). – P. 3021–3104.
  13. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms / F. Zannad, J. J. McMurray, H. Krum [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – 364. – P. 11–21.

## Резюме

### Коморбидные состояния при хронической болезни почек: маневр для выбора антагониста минералокортикоидных рецепторов

Е. В. Карпенко

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

Лечение больного с коморбидностью – сложная задача современной медицины. У больного хронической болезнью почек часто случаются артериальная гипертензия и сердечная недостаточность. Включение антагонистов минералокортикоидных рецепторов (AMP) в последние протоколы лечения сердечной недостаточности (CH) и артериальной гипертензии (АГ) отражено в рекомендациях Европейской ассоциации кардиологов и руководствах Европейского общества по гипертензии. AMP рекомендуют всем пациентам с СН (NYHA II–IV ФК) и для лечения АГ. Привлекает внимание «профилактическое» использование спиронолактона при всех функциональных классах СН по NYHA в дозировках 25–50 мг, что позволяет отсрочить развитие симптомной СН, улучшить качество жизни, снизить смертность и частоту госпитализаций из-за фибрилляции предсердий и декомпенсации СН.

**Ключевые слова:** антагонисты минералокортикоидных рецепторов, коморбидность, сердечная недостаточность, спиронолактон, хроническая болезнь почек

## Summary

### Comorbid conditions in chronic kidney disease: a maneuver to select an antagonist of mineralocorticoid receptors

O. V. Karpenko

O. O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Treatment of a patient with comorbidity is a difficult task of modern medicine. A patient with chronic kidney disease often has hypertension and heart failure. The inclusion of mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) in recent protocols for the treatment of heart failure (HF) and hypertension (AH) is reflected in the recommendations of the European Association of Cardiologists and the guidelines of the European Society of Hypertension. MRA is recommended for all patients with HF (NYHA II–IV FC) and for the treatment of hypertension. The “prophylactic” use of spironolactone in all functional classes of HF according to NYHA in dosages of 25–50 mg attracts attention, which allows to delay the development of symptomatic HF, improve quality of life, reduce mortality, frequency of hospitalizations due to atrial fibrillation and HF decompensation.

**Key words:** mineralocorticoid receptor antagonists, comorbidity, heart failure, spironolactone, chronic kidney disease