

УДК: 616.12-008.331.1+615.22

А.В. НОВИЦЬКА, к. мед. н., доцент; О.О. АЛІФЕР

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

## Спіронолактон у лікуванні пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією (рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження) ASPIRANT (Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension)

### Резюме

Діуретики представляють собою групу препаратів, які рекомендовані як терапія першого ряду у хворих на артеріальну гіпертензію. При цьому доведена їх ефективність як при помірному підвищенні артеріального тиску (АТ), так і при стійкому, яке не піддається корекції іншими групами препаратів. Спіронолактон (верошпірон) вивчався у великих рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях, метою яких було вивчення впливу цього діуретика на зниження систолічного (САТ) та діастолічного АТ (ДАТ), а також віддалені позитивні наслідки при його застосуванні – попередження фатальних ускладнень серцево-судинних захворювань. Доведено, що призначення верошпірону у хворих на стійку артеріальну гіпертензію та серцеву недостатність сприяє більш ефективному контролю АТ, ніж при використанні інших представників групи (наприклад, еплеренону). Спіронолактон також покращує стан хворих при серцевій недостатності: зменшує клінічні прояви стенокардії, покращує прогноз.

**Ключові слова:** діуретики, артеріальна гіпертензія, ускладнення

Артеріальна гіпертензія продовжує займати лідируючі позиції серед захворювань серцево-судинної системи. Її поширеність серед українців у 2011 році становила 32,2% дорослого населення. Тобто кожна третя людина в нашій країні має підвищений артеріальний тиск і тому знаходиться в групі ризику серйозних серцево-судинних ускладнень: гострого порушення мозкового кровообігу, інфаркту міокарда, ураження судин очей, нирок та інших серйозних патологій.

Важливою проблемою практичної медицини є стійка артеріальна гіпертензія, яка за сучасним визначенням характеризується як резистентна до лікування гіпертензія, коли терапевтичні стратегії, які включають відповідні заходи з модифікації способу життя в комбінації з лікуванням діуретиком та двома іншими антигіпертензивними препаратами, що відносяться до різних класів, в адекватних дозах не забезпечують зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску менше ніж 140 мм рт.ст. і 90 мм рт.ст. відповідно.

Тобто, незважаючи на комбіноване лікування, пацієнт все ще має підвищення артеріального тиску та має ризик виникнення ускладнень.

Нижче розглянуто сучасні клінічні дослідження, які вивчали можливість застосування спіронолактону у пацієнтів зі стійкою артеріальною гіпертензією в комбінації з іншими групами препаратів та у порівнянні з ними.

### Загальний опис дослідження

В даний час існують обмежені дані, щодо того, який саме лікарський засіб має використовуватися, щоб поліпшити контроль артеріального тиску (АТ) у хворих зі стійкою артеріальною гіпертензією. Дане дослідження було розроблено з метою оцінки ефекту доповнення 25 мг спіронолактону на АТ у хворих зі стійким підвищенням артеріального тиску. В подвійному сліпому плацебо-контрольованому багаточетровому дослідженні брали участь пацієнти, у яких рівень систолічного артеріального тиску (САТ) становив 140 мм рт.ст. і вище, а діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) був >90 мм рт.ст., незважаючи на лікування принаймні трьома гіпотензивними засобами, включаючи сечогінний засіб. Додатково до гіпотензивного лікування 117 пацієнтам рандомізовано було призначено спіронолактон (n=59) або плацебо (n=58). У дослідженні взяли участь 111 пацієнтами (55 – отримували спіронолактон, 56 – перебували в групі плацебо). Через 8 тижнів основний кінцевий результат становив відмінність в середньому падінні АТ, що вимірювався впродовж дня, так званий амбулаторний моніторинг артеріального тиску (АМАТ). Різниця між групами становила -5,4 мм рт.ст. для САТ (p=0,024) та -1,0 мм рт.ст. для ДАТ (p=0,358). АМАТ систолічного тиску показав, що рівні САТ у нічний час, добового, а також офісного САТ значно зменшувалися при додаванні до лікуван-

ня спіронолактону (різниця становила -8,6; -9,8 і -6,5 мм рт.ст.;  $p=0,011$ ,  $p=0,004$ ,  $p=0,011$  відповідно). Водночас падіння відповідних показників ДАТ не було істотним (-3,0; -1,0 і -2,5 мм рт.ст.;  $p=0,079$ ;  $p=0,405$ ;  $p=0,079$  відповідно). В результаті дослідження спіронолактон показав себе як ефективний засіб для зниження САТ у хворих зі стійкою артеріальною гіпертензією.

## Деталізація суті дослідження, мета та методи

Стойка артеріальна гіпертензія – загальна клінічна проблема, яка гостро постає перед клінічними лікарями первинної медичної допомоги та іншими фахівцями з усього світу. Така гіпертензія визначається як підвищення кров'яного тиску, яке залишається вище цільових показників, незважаючи на паралельне використання трьох гіпотензивних засобів різних класів в їх оптимальних дозуваннях, при цьому один із цих трьох використовуваних препаратів відноситься до групи діуретиків.

Точних даних щодо розповсюдженості стійкої артеріальної гіпертензії немає, однак за даними великих клінічних досліджень, вона має місце принаймні у 10–15% хворих на артеріальну гіпертензію. У випадку, коли жодної іншої причини підвищення АТ не було виявлено, доводиться використовувати мультирежим медикаментозного лікування, який передбачає застосування 3 або 4 гіпотензивних засобів. Такий режим дозволяє знизити АТ та попередити виникнення серцево-судинних ускладнень.

Спіронолактон – антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів, який здатний ефективно знижувати артеріальний тиск у пацієнтів як з артеріальною гіпертензією, так і з первинним альдостеронізмом. Багато попередніх невеликих безконтрольних випробувань показали позитивний ефект малих доз спіронолактону щодо зниження АТ у хворих зі стійкою артеріальною гіпертензією. У нерандомізованому дослідженні ASCOT-BPLA (Blood Pressure-Lowering Arm of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) додавання спіронолактону до потрібного медикаментозного лікування гіпертензії (період спостереження – в середньому 1,3 року) зумовило зменшення САТ на 21,9 мм рт.ст. і ДАТ на 9,5 мм рт.ст. Однак результатів досліджень було недостатньо, що викликало необхідність надання доказів ефективності спіронолактону як додаткового лікування стійкої артеріальної гіпертензії. Тому було спроектовано проспективне рандомізоване дослідження, яке змогло б оцінити реальний ефект додавання спіронолактону у хворих зі стійким підвищенням артеріального тиску. Було вирішено ввести низьку дозу спіронолактону (25 мг на добу) у випробуванні, оскільки ефект цієї дози, згідно з даними попередніх випробувань, був істотним, і це дозволяє уникнути можливих побічних ефектів.

## Дизайн дослідження та популяція

Дослідження (додавання спіронолактону у хворих зі стійким підвищенням артеріального тиску) являло собою проспективне мультицентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контро-

льоване випробування паралельних груп. Були зареєстровані пацієнти старше 18 років зі стійкою артеріальною гіпертензією, яка була визначена як підвищення офісного САТ вище 140 мм рт.ст. або ДАТ вище 90 мм рт.ст., незважаючи на те, що пацієнти лікувалися принаймні трьома гіпотензивними препаратами, включаючи сечогінний засіб. Пацієнти з цукровим діабетом або хронічною хворобою нирок (креатинін сироватки вище 133 моль/л або протеїнурія більше 300 мг на добу) були зареєстровані в дослідження, якщо офісне АТ було вище 130/80 мм рт.ст. З міркувань безпеки було виключено всіх пацієнтів з тяжкою артеріальною гіпертензією (САТ вище 180 мм рт.ст. або ДАТ вище 110 мм рт.ст.), яким був потрібний безпосередній контроль лікування, а також з нирковою недостатністю з креатиніном сироватки вище 180 моль/л або швидкістю клубочкової фільтрації нижче 40 мл/хв, гіперкаліємією більш 5,4 ммоль/л, гіпонатріємією нижче 130 ммоль/л та порфірією; також виключалися вагітні, жінки, які годують груддю, та жінки дітородного віку, які не використовують ефективну контрацепцію; пацієнти з попередньою алергією до лікарського засобу верошпірон (спіронолактон; Richter Gedeon Ltd) або ті, хто в даний час використовує будь-який антагоніст альдостерону (спіронолактон, еплеренон або канреонат).

## Процедура

Методом простої рандомізації пацієнтів було розподілено у співвідношенні 1:1 з метою отримання додатково до основної гіпотензивної терапії спіронолактону (верошпірону) в дозі 25 мг одноразово щодня або плацебо одноразово щодня вранці. Особи, які брали участь у підготовці зазначених контейнерів з препаратами, не були жодним чином пов'язані з дослідженням; всі дослідники і пацієнти не були ознайомлені з отримуваним лікуванням протягом всього періоду дослідження з 25 вересня 2007 до 5 жовтня 2010, коли коди рандомізації були відкриті.

Після рандомізації пацієнти повинні були відвідати фахівця в 4 і 8 тижнів від початку дослідження. Хворі з цукровим діабетом, пацієнти старше 75 років і пацієнти з креатиніном сироватки вище 133 моль/л додатково відвідували фахівців через 2 тижні після рандомізації. Під час кожного відвідування офісний АТ реєстрували за допомогою каліброваного ртутного сфігмоманометра у пацієнтів в сидячому положенні з підтримкою руки. Рівень реєструвався як середнє число других і третіх вимірювань з мінімальною затримкою в 3 хвилини між вимірами. Через 8 тижнів у пацієнтів було проведено вимірювання добового амбулаторного АТ, використовуючи затверджені засоби вимірювання. Середній рівень денного АТ обчислювався з рівнів, вимірюваних між 9:00 і 21:00; середній нічний АТ був обчислений від рівнів, вимірюваних між 1:00 і 6:00; середньодобовий АТ був обчислений від всіх рівнів, зареєстрованих завдяки АМАТ.

Під час кожного відвідування вимірювали такі показники: рівень натрію і калію сироватки крові, хлориди, аналіз сечі, рівень креатиніну; маса тіла і ЧСС. Плазматична активність реніну (PRA), рівень альдостерону плазми крові і співвідношення альдостерон/ренін, мікроальбумінурія та протеїнурія в добовому зразку сечі була виміряна на початку дослідження і через

8 тижнів. Зразки крові для PRA і альдостерону були зібрані вранці, після того, як пацієнти проводили сидячи 5–15 хвилин без припинення застосування ліків. Гіпотензивні засоби і всі інші лікарські препарати були зареєстровані на початку дослідження, пацієнти не змінювали дози або кількість препаратів протягом випробування. При кожному відвідуванні пацієнтів запитували про виникнення будь-яких негативних впливів під час лікування. Комплаєнс пацієнтів оцінювали шляхом обчислення повернутих таблеток.

Згідно з протоколом дослідження призначення рандомізованого лікування повинно було бути закінчено в будь-який час у разі симптоматичної гіпотензії нижче 100/60 мм рт.ст., збільшення рівня калію сироватки крові більше 6,0 ммоль/л, збільшення рівня креатиніну сироватки крові на 25% порівняно з початковим рівнем і перевищенням верхньої межі вище 104 ммоль/л, а також в разі непереносимості лікування через побічні ефекти або з будь-якої іншої причини, якщо пацієнт забрав інформовану згоду. Основні кінцеві результати повинні були показати статистично значущі відмінності між пацієнтами середнього денного систолічного і діастолічного тиску при АМАД між групами спіронолактону і плацебо після 8 тижнів лікування. Вторинні кінцеві результати повинні були показати статистично значущі відмінності в пацієнтах середньодобового систолічного і діастолічного АТ і відмінності в пацієнтах офісного АТ між спіронолактоном і плацебо протягом 8 тижнів лікування. Далі вторинні кінцеві результати повинні були порівняти зміни серологічних рівнів натрію, калію, креатиніну сироватки і маси тіла між групами і оцінити відповідь на лікування спіронолактоном на підставі початкового рівня альдостерону та активності реніну плазми крові.

## Результати дослідження

Пацієнти були прийняті в дослідження з вересня 2007 до червня 2010 з наглядом протягом двох місяців. Із 168 обстежених пацієнтів 117 (69,6%) мали право брати участь у дослідженні, 51 (30,4%) – не були включені з різних підстав. Випробування було зупинено заздалегідь відповідно до протоколу після того, як перший проміжний аналіз повних даних 117 зареєстрованих пацієнтів у вересні 2010 показав значне зменшення САТ в одній із груп лікування, разом з набагато істотнішим, ніж було очікувано, зменшенням ДАТ. Оновлений аналіз із фактичними даними про дослідження ДАТ показав, що будуть необхідні в цілому 282 пацієнта в обох групах дослідження, які закінчують випробування, щоб досягти  $p < 0,05$  для денного АМАД діастолічного АТ.

Початкові характеристики були добре підібрані між контрольними групами: демографічні особливості, середній рівень початкового АТ, початкові серологічні і сечові лабораторні особливості, гіпотензивне лікування. Первинний рівень серологічного альдостерону і активність реніну плазми крові мали тенденцію до підвищення в групі плацебо (122 ng/L і 32,3) порівняно з групою спіронолактону (94 ng/L і 15,2) ( $p = 0,075$  для альдостерону і  $p = 0,406$  для активності реніну плазми). Середній вік пацієнтів становив приблизно 61 рік, частота серцевих скорочень була 69 уд./хв, індекс маси тіла – 32,3 кг/м<sup>2</sup>. Середній

показник офісного АТ був 154/92 мм рт.ст., денний АТ при АМАД дорівнював 142/82 мм рт.ст., добовий рівень при АМАД був 141/80 мм рт.ст. Ізольована систолічна артеріальна гіпертензія (офісний САТ >140 мм рт.ст. і ДАТ <90 мм рт.ст.) була присутня у 36,4% пацієнтів в групі спіронолактону і у 39,3% пацієнтів в групі плацебо. Пацієнти використовували в середньому 4,6 антигіпертензивних препаратів в групі спіронолактону і 4,5 в групі плацебо; середній рівень дорівнював 4 гіпотензивних засоба в кожній групі. Більшість пацієнтів використовували або гідрохлортіазид, або індапамід. Невелика кількість пацієнтів використовувала комбінацію більшої кількості сечогінних засобів, таких як фіксована комбінація гідрохлортіазиду з амілоридом (22% у кожній групі, в середній дозі амілориду 3,75 мг на добу), деякі використовували комбінацію гідрохлортіазиду з фуросемідом або індапаміду з фуросемідом.

Різниця між пацієнтами середнього денного САТ при АМАД між групами спіронолактону і плацебо становила 5,4 мм рт.ст. (95% ДІ – 10,0; -0,8) ( $p = 0,024$ ). Різниця між групами в пацієнтах денного ДАТ при АМАД була незначною: 1,0 мм рт.ст. (-4,0; 2,0) ( $p = 0,358$ ). Значно істотніше зменшення САТ було виявлено у всіх вимірних систолічних параметрах АТ, тоді як відмінність зменшення ДАТ не було значною між групами спіронолактону і плацебо. Спіронолактон значно зменшував пульсовий тиск у всіх вимірах при АМАД.

Незначне порівняне збільшення маси тіла спостерігалось в обох дослідних групах. Крім того, рівень натрію крові істотно не змінився між групами. Рівень калію сироватки крові збільшився в середньому на 0,3 ммоль/л і креатинін сироватки крові в середньому на 7 ммоль/л в групі спіронолактону. Середній рівень калію збільшився протягом 8 тижнів застосування спіронолактону з 4,15 до 4,52 ммоль/л, і найвищий серологічний рівень калію, досягнутий на 8-му тижні, становив 5,53 ммоль/л. Жоден пацієнт не був виключений з дослідження через тяжку гіперкаліємію, прогресування ниркової недостатності або невідповідне дотримання режиму прийому ліків.

Цільовий рівень офісного САТ <140 мм рт.ст. на 8-му тижні було досягнуто у 30 (54,5%) пацієнтів, що використовують спіронолактон, і у 24 (42,9%) пацієнтів, що приймали плацебо ( $p = 0,257$ ). Відповідно цільовий офісний ДАТ 90 мм рт.ст. було досягнуто у 38 (69,1%) пацієнтів, що використовують спіронолактон, і 36 (64,3%) пацієнтів, що приймали плацебо ( $p = 0,688$ ).

Щоб оцінити реакцію АТ на лікування, обидві групи були розділені на терцілі Як очікувалося, в групі плацебо зміни артеріального тиску від початку дослідження до 8 тижнів між терцілями за рівнем початкового калію, початкового альдостерону, рівнем співвідношення альдостерон/ренін і активності реніну плазми крові були незначними. Єдиний початковий параметр, що мав значну реакцію систолічного і діастолічного АТ на лікування спіронолактоном після 8 тижнів, був початковий рівень співвідношення альдостерон/ренін; середня зміна САТ/ДАТ в першому терцілі (рівень співвідношення альдостерон/ренін <7) становила -4,0/0,0 мм рт.ст.; у другому терцілі (рівень співвідношення альдостерон/ренін = 7–45) – -13,0/-5,0 мм рт.ст.; в третьому терцілі (рівень співвідношення альдостерон/ренін – 45) – -15,0/-7,0 мм рт.ст. ( $p = 0,019$  для САТ і  $p = 0,049$  для ДАТ при АМАД).

# Верошпірон

Спіронолактон



## Класика жанру



GEDEON RICHTER

### Коротка інструкція для медичного застосування препарату ВЕРОШПІРОН (VEROSPIRON)

**Склад:** діюча речовина: спіронолактон; 1 таблетка містить 25 мг спіронолактону; 1 капсула містить 50 мг або 100 мг спіронолактону. **Лікарська форма.** Таблетки, Капсули. **Фармакотерапевтична група.** Калійзберігаючі діуретики. Код АТС C03DA01. **Показання.** Застійна серцева недостатність у випадках, коли у пацієнта не спостерігається відповідь на лікування іншими діуретиками або є необхідність у потенційованні їх ефектів. Есенціальна артеріальна гіпертензія, головним чином у випадках гіпокаліємії, зазвичай у комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами. У випадках цирозу печінки, що супроводжується набряками та/або асцитом. Для лікування первинного гіперальдостеронізму. При набряках, зумовлених нефритичним синдромом. Для лікування гіпокаліємії у випадку неможливості отримання іншої терапії. Для профілактики гіпокаліємії у пацієнтів, які отримують серцеві глікозиди, у випадках, коли інші підходи розглядаються як неадекватні або невідповідні. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Анурія, гостра ниркова недостатність, виражене порушення азотемічної функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 10 мл/хв). Гіперкаліємія. Гіонатріємія. Хвороба Аддісона. Не можна застосовувати одночасно з калійзберігаючими діуретиками і препаратами калію для попередження гіперкаліємії. Вагітність або період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** У цілому, добова доза Верошпірону призначається в 1 або в 2 прийоми після їжі. Прийом добової дози або першої частини добової дози рекомендується здійснювати вранці. **Побічні реакції.** Побічні реакції є наслідком конкурентного антагонізму альдостерону, що збільшує екскрецію калію та андіандрогенної дії спіронолактону. Дуже часто зустрічаються гіперкаліємія, аритмії, зниження лібідо, еректильна дисфункція, гінекомастія (у чоловіків), болочність молочної залози, збільшення молочної залози, менструальні порушення (у жінок, включаючи дозоозалежну аменорею). **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С. **Упаковка.** 20 таблеток у блістері, 1 блістер у картонній упаковці, 10 капсул у блістері, по 3 блістери в картонній упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ВЛГ «Геден Ріхтер», Угорщина/Gedeon Richter Plc., Hungary. P. n. **МОЗ України:** № UA/2775/02/01, № UA/2775/01/01, № UA/2775/01/02.

Інформаційне повідомлення. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.



Початковий рівень активності реніну плазми крові спрогнозував реакцію добового САТ (з найбільшою реакцією АТ в найнижчому терцілі по початкового рівня активності реніну плазми,  $p=0,006$ ), але не ДАТ ( $p=0,107$ ). Початковий рівень альдостерону не прогнозував значну реакцію АТ на застосування спіронолактону.

У 28 (24%) пацієнтів, зареєстрованих в дослідженні, була знайдена вторинна причина артеріальної гіпертензії під час подальшого дослідження після завершення випробування з таким самим розподілом в обох групах дослідження: первинний альдостеронізм (8 – в групі спіронолактону, 9 – в групі плацебо), вазоренальна артеріальна гіпертензія (3 та 3), синдром обструктивного апное уві сні (1 та 2), нефрогенна артеріальна гіпертензія (1 та 1).

Частота небажаних явищ була порівняна в обох групах дослідження. Серйозні небажані явища, які призвели до припинення лікування, спостерігалися у 2 пацієнтів, що використовували спіронолактон, і у 1 пацієнта, що приймав плацебо ( $p=0,618$ ). Загальна кількість небажаних явищ була 24 в групі спіронолактону і 26 в групі плацебо.

## Висновки

Це рандомізоване дослідження показало, що додавання верошпірону (спіронолактону) у хворих зі стійким підвищенням артеріального тиску, що використовують в середньому 4,5 гіпотензивних препаратів, зумовлює значне зменшення систолічного артеріального тиску як офісного, так і при АМАТ після 8 тижнів лікування. Спіронолактон порівняно з плацебо незначно впливав на ДАТ, хоча тенденція до зменшення спостерігалася для нічного АМАТ і офісного ДАТ. Спіронолактон призводив до незначного підвищення рівнів серологічного калію і креатиніну без несприятливих клінічних наслідків, добре переносився, а кількість побічних ефектів була на рівні із плацебо.

Варто зазначити, що це – перше рандомізоване дослідження, яке оцінювало гіпотензивні ефекти низької дози спіронолактону у хворих з дійсно резистентною до лікарських засобів артеріальною гіпертензією. Попередні безконтрольні спостережні дослідження показали істотне скорочення АТ після додавання спіронолактону (в межах від 21,7 до 25 мм рт.ст. для САТ і від 8,5 до 12,5 мм рт.ст. для офісного ДАТ) у хворих, які приймали принаймні 2 або 3 антигіпертензивні препарата. Однак мала місце висока ймовірність впливу різноманітних чинників на результати досліджень, також відсутність контрольної групи не дозволяла встановити причинно-наслідкові зв'язки та безпеку лікування. Порівняно з попередніми випробуваннями величина середнього падіння АТ в групі спіронолактону в порівнянні з плацебо була меншою. Менший, ніж очікувалося, ефект спіронолактону на ДАТ в поданому дослідженні може бути частково пояснений відносно низьким початковим ДАТ (середній офісний ДАТ = 92 мм рт.ст., середній показник денного ДАТ при АМАТ = 82 мм рт.ст.), а також значною пропорцією пацієнтів (38%), що мають ізольовану систолічну артеріальну гіпертензію. Спіронолактон показав себе як препарат, що зменшує пульсовий тиск більшою мірою порівняно з блокаторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що і призвело

до незмінного протягом 12 тижнів лікування ДАТ. Крім сечогінного ефекту спіронолактону, його здатність зменшувати жорсткість судинної стінки, ймовірно, відіграє головну роль у хворих зі стійкою артеріальною гіпертензією, сприяючи зменшенню САТ і зменшенню швидкості пульсової хвилі. Оскільки пульсовий тиск – це незалежний кардіоваскулярний фактор ризику, і показник смертності від захворювань коронарних артерій у людей старше 50 років, то спостереження за позитивним ефектом спіронолактону на пульсовий тиск можуть бути дуже важливим для майбутнього лікування літніх пацієнтів з ізольованою систолічною артеріальною гіпертензією.

Адекватний діапазон дозування для спіронолактону добре визначений під час лікування стійкої артеріальної гіпертензії. Згідно з недавнім мета-аналізом доза спіронолактону до 50 мг на добу у хворих з артеріальною гіпертензією може давати позитивний гіпотензивний ефект, більш високі дози не сприяють подальшому зменшенню артеріального тиску. Можливо, збільшення дози спіронолактону до 50 мг на добу могло б зумовлювати більш суттєве зменшення АТ, ніж у дозі 25 мг на добу.

Максимальний гіпотензивний ефект спіронолактону у пацієнтів з помірною гіпертензією проявляється через 3–4 тижні і через 7 тижнів у хворих зі стійкою артеріальною гіпертензією. Тому термін проведення даного дослідження в 8 тижнів можна вважати достатнім для прояву повного ефекту спіронолактону.

Помірне підвищення рівнів серологічного калію і креатиніну при прийомі спіронолактону було очікуваним. Слід підкреслити, що у більшості залучених у дослідження пацієнтів були нормальні ниркові функції, тільки у 20% пацієнтів рівень креатиніну перевищував 104 моль/л. Ризик розвитку гіперкаліємії та погіршення ниркових функцій були б вищими при використанні спіронолактону у хворих з хронічною хворобою нирок, особливо зі швидкістю клубочкової фільтрації менше 45 мл/хв і рівнем калію  $>4,5$  ммоль /л.

Попередні випробування повідомили про суперечливі дані про те, чи може реакція АТ на спіронолактон бути визначена початковим рівнем альдостерону, рівнем співвідношення альдостерон/ренін або рівнем калію. У наведеному дослідженні реакція АТ на прийом спіронолактону у хворих з рівнем співвідношення альдостерон/ренін  $\leq 7$  і показником активності реніну плазми крові  $>1,34$  нг/мл на годину була значно гірше, ніж реакція АТ у пацієнтів з рівнем співвідношення альдостерон/ренін  $>7$  і показником активності реніну  $\leq 1,34$  нг/мл на годину. Можливо, це може допомогти визначити пацієнтів, для яких лікування спіронолактоном є найефективнішим.

## Перспектива

Це рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження доводить, що спіронолактон – ефективний лікарський засіб для зниження САТ у хворих зі стійкою артеріальною гіпертензією. Найбільшу реакцію АТ можна очікувати у хворих з рівнем співвідношення альдостерон/ренін  $\leq 7$  і рівнем активності реніну плазми крові  $>1,34$  нг/мл на годину. Оскільки спіронолактон дешевий і широкодоступний лікарський засіб, його використання може зумовити поліпшену контролю АТ в

загальної перспективі. Питання «чи може спіронолактон також значно знижувати ДАТ, а також знижувати ризик серцево-судинних катастроф?» – має бути вивчено в подальших дослідженнях.

## Ефект спіронолактону на стан здоров'я та летальність пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю

Інше не менш важливе дослідження вивчало ефект спіронолактону на стан здоров'я та летальність пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю (RALES).

В цьому дослідженні взяли участь 1663 пацієнта, які страждали на тяжку серцеву недостатність і мали зменшену фракцію викиду лівого шлуночка, вони отримували лікування інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), петльовими діуретиками та в більшості випадків – дигоксином. Учасників дослідження було рандомізовано на групи: в першій пацієнти отримували 25 мг на добу спіронолактону (n=822), в другій – плацебо (n=841). За первинну кінцеву точку в обох групах встановили летальний кінець. В результаті дослідження було закінчено раніше запланованого строку, оскільки за 24 місяці спостереження за пацієнтами обох груп були доведені позитивні ефекти спіронолактону. Так, в групі плацебо кількість летальних випадків становила 386 (46%), в той час як у групі спіронолактону цей показник становив 284 (35%). Також істотною була різниця в кількості госпіталізацій з приводу погіршення стану: в групі плацебо було госпіталізовано на 35% більше пацієнтів, ніж із групи спіронолактону. Важливим позитивним ефектом лікування спіронолактону також було покращення стану пацієнтів із серцевою недостатністю, що оцінювалося за функціональними класами NYHA.

Таким чином, спіронолактон є ефективним у пацієнтів зі стійкою артеріальною гіпертензією, а також значно знижує ризик летальних серцево-судинних катастроф у хворих із супутньою серцевою недостатністю.

## Порівняльна характеристика спіронолактону із еплереноном

Обираючи засоби для лікування серцево-судинних захворювань із групи діуретиків, які є антагоністами альдостерону, виникає питання – який саме представник групи здатен максимально ефективно знизити артеріальний тиск, зменшити прояви серцевої недостатності та покращити прогноз захворювання. Серед основних засобів вибір постає між еплереноном та спіронолактоном. Нижче наведено результати деяких досліджень, які мали на меті порівняти ефективність цих двох калійзберігаючих діуретиків та проаналізувати їхні побічні ефекти.

Так, у 2015 році проводився аналіз 11 досліджень (7 із яких були рандомізовані), які вивчали вплив спіронолактону та еплеренону на стан здоров'я пацієнтів із серцевою недостатністю при нормальній фракції викиду лівого шлуночка. У двох дослідженнях було помічено, що еплеренон позитивно впливає на такі кінцеві точки, як кардіоваскулярна смертність, нефатальний інфаркт, госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії або

серцевої недостатності. Натомість спіронолактон довів позитивний ефект на ці самі кінцеві точки в значно більшій кількості досліджень – 7. Окрім цього виявлено, що спіронолактон у порівняльних дослідженнях з групами плацебо знижував кількість госпіталізацій пацієнтів, а також покращував діастолічну функцію лівого шлуночка, сприяв зменшенню міокардіального фіброзу. Отже, спіронолактон серед своєї групи препаратів є найефективнішим засобом та має переваги порівняно з еплереноном.

## Висновки

Спіронолактон є препаратом вибору у хворих зі стійкою артеріальною гіпертензією, оскільки за даними доказової медицини ефективно знижує систолічний артеріальний тиск. Окрім цього, цей калійзберігаючий діуретик є доцільним у схемі лікування хворих із серцевою недостатністю як зі збереженою діастолічною функцією лівого шлуночка, так і зі зниженою фракцією викиду. Його ефективність у проведених дослідженнях перевищує ефективність еплеренону, він має високий профіль безпечності та оптимальне співвідношення ціна/якість.

У пацієнтів в Україні є можливість застосовувати для лікування сучасний якісний препарат спіронолактону – верошпірон («Richter Gedeon Ltd», Угорщина). Він має всі перераховані позитивні властивості спіронолактону та виробляється за найвищими європейськими стандартами. Участь верошпірону у великому рандомізованому дослідженні ASPIRANT доводить його максимальну терапевтичну ефективність у хворих із серцево-судинними захворюваннями. Препарат випускається в дозі 25, 50 або 100 мг, що дає змогу лікарю обрати найдоцільніший варіант у кожному окремому випадку. Найкращі показники відношення ціна/якість дозволяє поставити верошпірон на позицію лідера при виборі спіронолактону.

## Список використаної літератури

1. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної та екстреної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». – [http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/384\\_2012/384\\_2012ykpmd\\_ag.pdf](http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/384_2012/384_2012ykpmd_ag.pdf).
2. Mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) / Capuano A., Scavone C., Vitale C., Sportiello L. // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 200. – P. 15–19. – doi: 10.1016/j.ijcard.2015.07.038.
3. Safety profile of mineralocorticoid receptor antagonists: Spironolactone and eplerenone // Lainscak M., Pelliccia F., Rosano G., Vitale C. et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 200. – P. 25–29. – doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.127.
4. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure // Bertram Pitt, Faiez Zannad, Willem J. Remme, Robert Cody // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 709–717.
5. Addition of Spironolactone in Patients With Resistant Arterial Hypertension (ASPIRANT): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / Jan Vaclavik, Richard Sedlak, Martin Plachy, Karel Navratil et al. // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 57. – P. 1069–1075. – <http://hyper.ahajournals.org/content/57/6/1069>.
6. Calhoun D.A., Jones D., Textor S., Goff D.C. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 51. – P. 1403–1419.
7. Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 747–750.

## Резюме

### **Спиронолактон в лечении пациентов с резистентной артериальной гипертензией (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование) ASPIRANT (Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension)**

А.В. Новицкая, О.А. Алифер

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

Диуретики представляют собой группу препаратов, которые рекомендованы в качестве терапии первого ряда у больных артериальной гипертензией. При этом доказана их эффективность как при умеренном повышении артериального давления (АД), так и при устойчивой артериальной гипертензии, которая не поддается коррекции другими группами препаратов. Спиронолактон (верошпирон) изучался в крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, целью которых было изучение влияния этого диуретика на снижение систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), а также на отдаленные положительные последствия при его применении – предупреждение фатальных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Доказано, что назначение верошпирона у больных при стойкой артериальной гипертензии и сердечной недостаточности способствует более эффективному контролю АД, чем при использовании других представителей группы (например, эплеренона). Спиронолактон также улучшает состояние больных при сердечной недостаточности: уменьшает клинические проявления стенокардии, улучшает прогноз.

**Ключевые слова:** диуретики, артериальная гипертензия, осложнения

## Summary

### **Spironolactone in patients with resistant hypertension (randomized, double-blind, placebo-controlled study) ASPIRANT (Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension)**

A.V. Novytska, O.A. Alifer

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

Diuretics is the group of drugs that are recommended as first-line therapy in patients with hypertension. This proved their efficiency both in moderate increase hypertension, and in a stable that can not be corrected by other groups of drugs. Spironolactone (veroshpiron) has been studied in large randomized placebo-controlled research aimed at studying the effect of the diuretic to lower SBP and DBP and distant positive effects in its application: prevention of fatal complications of cardiovascular disease. Proved that purpose veroshpiron in patients with resistant hypertension and heart failure, contributes to more effective blood pressure control than with other members of the group (eg, eplerenone). Spironolactone improves the condition of patients with heart failure: reduces clinical manifestations of angina and improves prognosis.

**Key words:** diuretics, hypertension, complications