

ОГЛЯД АКТУАЛЬНИХ НАУКОВИХ РОБІТ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ **СПІРОНОЛАКТОН** ПРИ ЛІКУВАННІ **ПЕРВИННОГО ГІПЕРАЛЬДОСТЕРОНІЗМУ**

ЗМІСТ

1. Порівняння еплеренону та спіронолактону для лікування первинного альдостеронізму
2. Подвійне сліпе рандомізоване дослідження, що порівнює антигіпертензивний ефект еплеренону та спіронолактону у пацієнтів з гіпертензією та ознаками первинного альдостеронізму
3. Довгостроковий вплив дотримання режиму прийому спіронолактону на мікроальбумінурію у пацієнтів з первинним альдостеронізмом

Порівняння еплеренону та спіронолактону для лікування первинного альдостеронізму

Original Article | [Published: 26 November 2015](#)

Comparison of eplerenone and spironolactone for the treatment of primary aldosteronism

[Shigehiro Karashima](#), [Takashi Yoneda](#), [Mitsuhiro Kometani](#), [Masashi Ohe](#), [Shunsuke Mori](#), [Toshitaka Sawamura](#), [Kenji Furukawa](#), [Takashi Seta](#), [Masakazu Yamagishi](#) & [Yoshiyu Takeda](#)

ПОСИЛАННЯ НА ОРИГІНАЛ ПУБЛІКАЦІЇ

Мінералокортикоїдні рецептори (МР) експресуються в нирках і жировій тканині, а первинний альдостеронізм (ПА) асоціюється з метаболічним синдромом.

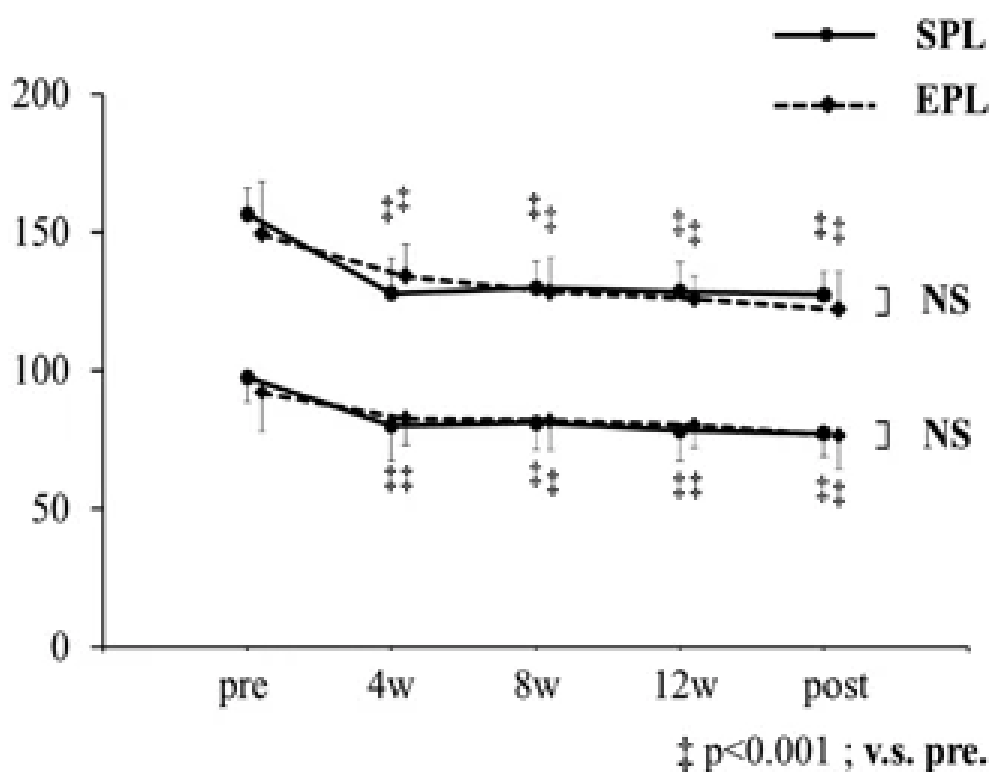
У цьому дослідженні оцінювали вплив блокади МР еплереноном (EPL) і спіронолактоном (SPL) на артеріальний тиск і метаболічні фактори у пацієнтів з ПА.

54 пацієнти з ПА отримували один з препаратів антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) - EPL (25–100 мг на день, n=27) або SPL (12,5–100 мг на день, n=27) протягом 12 місяців. Вісцеральна і підшкірна жирова тканина була кількісно визначена за допомогою комп'ютерної томографії і програмного забезпечення для аналізу зображень FatScan. Індекс маси тіла, оцінка моделі гомеостазу – інсулінорезистентність (НОМА-IR), сироватковий креатинін, калій і ліпіди, екскреція альбуміну в сечі і концентрація альдостерону в плазмі і активність реніну в плазмі вимірювалися до і після лікування.

Дослідження 1: Порівняння еплеренону та спіронолактону для лікування первинного альдостеронізму

EPL і SPL знизили АТ і підвищили рівень калію в сироватці крові до однакового ступеня. Концентрація альдостерону в плазмі і активність реніну в плазмі не відрізнялися між двома групами. Хоча лікування АМР не змінило НОМА-ІР або сироваткових ліпідів, воно значно знизило екскрецію альбуміну в сечі та вісцеральну жирову клітковину ($P < 0,05$).

Ці результати свідчать про те, що EPL та SPL ефективні та безпечні для лікування ПА. Довгострокові метаболічні та ниркові ефекти цих АМР потребують подальшого вивчення.



Діаграма 1.1. Вплив спіронолактону (SPL) або еплеренону (EPL) на артеріальний тиск (АТ) у пацієнтів із первинним альдостеронізмом (ПА)

Дослідження 1: Порівняння еплеренону та спіронолактону для лікування первинного альдостеронізму

Таблиця 1.2. Вихідні метаболічні параметри та їх зміни наприкінці спостереження

	ALL		SPL		EPL	
	Baseline	End of study	Baseline	End of study	Baseline	End of study
Systolic BP (mm Hg)	153 ± 19	125 ± 12 [‡]	157 ± 19	127 ± 11 [‡]	150 ± 19	122 ± 14 [‡]
Diastolic BP (mm Hg)	95 ± 12	77 ± 10 [‡]	96 ± 11	77 ± 8 [‡]	92 ± 14	76 ± 12 [‡]
PRA (ng ml ⁻¹ h ⁻¹)	0.4 ± 0.3	1.3 ± 1.1 [‡]	0.3 ± 0.3	1.5 ± 1.3 [‡]	0.4 ± 0.3	1.1 ± 1.0 [‡]
PAC (pg ml ⁻¹)	135 ± 57	213 ± 90 [‡]	128 ± 55	244 ± 84 [‡]	140 ± 60	184 ± 88*
PAC/PRA ratio	543 ± 370	277 ± 256 [‡]	602 ± 443	268 ± 232 ^{‡a}	470 ± 271	286 ± 281*
serum-potassium (mEq l ⁻¹)	3.9 ± 0.4	4.2 ± 0.3 [‡]	3.9 ± 0.3	4.3 ± 0.3 [‡]	3.9 ± 0.3	4.2 ± 0.3 [‡]
eGFR (ml min ⁻¹ 1.73 m ⁻²)	79.9 ± 18.6	74.4 ± 18.0	78.5 ± 18.5	72.5 ± 20.6 [‡]	81.3 ± 18.9	76.3 ± 15.2*
UAE (mg g ⁻¹ Cr)	10.4 (5.8–21.9)	6.3 (4.5–15.9)*	10.0 (5.6–21)	5.6 (4.2–15.4)	10.8 (5.3–22.4)	7.0 (4.8–16.4)
Fasting plasma glucose (mg dl ⁻¹)	103 ± 17	104 ± 19	106 ± 21	107 ± 23	99 ± 12	100 ± 13
Plasma insulin	5.6 (4.4–11.0)	6.5 (4.7–9.4)	7.2 (4.2–11.3)	8.1 (4.0–9.9)	7.5 (4.4–9.1)	6.5 (5.3–8.0)
HOMA-IR	1.3 (1.0–2.7)	1.5 (1.1–2.4)	1.8 (1.0–3.0)	2.1 (1.0–2.8)	1.3 (1.1–2.2)	1.5 (1.2–2.1)
HOMA-β	60 (44–108)	70 (47–93)	63 (39–105)	62 (44–82)	57 (46–109)	76 (48–99)
HbA1c (%)	5.3 ± 1.0	5.2 ± 1.2	5.5 ± 0.6	5.1 ± 1.7	5.0 ± 1.2	5.3 ± 0.6
Triglycerides (mg dl ⁻¹)	109 (76–168)	104 (67–155)	114 (81–180)	109 (71–161)	106 (74–134)	98 (62–153)
HDL-C (mg dl ⁻¹)	55 ± 15	54 ± 17	56 ± 17	55 ± 20	53 ± 14	53 ± 13
LDL-C (mg dl ⁻¹)	117 ± 32	110 ± 30	117 ± 25	110 ± 33	117 ± 37	111 ± 27
Body weight (kg)	64.4 ± 13.0	63.5 ± 12.8	63.2 ± 12.2	62.5 ± 13.1	65.6 ± 13.8	64.4 ± 12.7
BMI (kg m ⁻²)	24.5 ± 3.0	24.0 ± 3.0*	24.2 ± 2.6	23.6 ± 3.1	24.9 ± 3.3	24.4 ± 2.8
Waist circumference (cm)	85.7 ± 9.1	85.2 ± 9.0	84.2 ± 8.9	84.3 ± 9.9	86.5 ± 9.3	85.6 ± 8.7
Visceral fat area (cm ²)	94.5 ± 49.0	88.6 ± 51.1*	96.6 ± 54.5	85.8 ± 54.2	93.6 ± 47.1	90.0 ± 50.5
Subcutaneous fat area (cm ²)	162.0 ± 63.0	157.3 ± 58.5	145.2 ± 48.0	137.4 ± 44.9	170.1 ± 68.5	166.9 ± 65.6

Скорочення: ALL – усі пацієнти; BMI – індекс маси тіла; BP – артеріальний тиск; EPL – еплеренон; HbA1c – глікогемоглобін; HDL-C – холестерин ліпопротеїдів високої щільності; HOMA-IR – домашня модель оцінки інсулінорезистентності; LDL-C – холестерин ліпопротеїнів низької щільності; PAC – концентрація альдостерону в плазмі; PRA – активність реніну плазми; SPL - спіронолактон.

Середнє значення ± стандартне відхилення.

Дослідження 1: Порівняння еплеренону та спіронолактону для лікування первинного альдостеронізму

Подвійне сліпе рандомізоване дослідження, що порівнює антигіпертензивний ефект еплеренону та спіронолактону у пацієнтів з гіпертензією та ознаками первинного альдостеронізму

A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism

Parthasarathy, Hari K^a; Ménard, Joel^b; White, William B^c; Young, William F Jr^d; Williams, Gordon H^e; Williams, Bryan^f; Ruilope, Luis Miguel^g; McInnes, Gordon T^h; Connell, John Mⁱ; MacDonald, Thomas Mⁱ

ПОСИЛАННЯ НА ОРИГІНАЛ ПУБЛІКАЦІЇ

Відомо, що еплеренон є більш селективним блокатором мінералокортикоїдних рецепторів, ніж спіронолактон, асоціюється з меншою кількістю антианδροгенних побічних ефектів. У дослідженні порівнювали ефективність, безпеку та переносимість еплеренону та спіронолактону у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, пов'язаною з первинним альдостеронізмом (ПА).

Методи

Дослідження було багатоцентровим, рандомізованим, подвійним сліпим, активно контрольованим та паралельно груповим. Після одинарного сліпого періоду введення плацебо пацієнтів рандомізували 1:1 на 16-тижневий подвійний сліпий період лікування спіронолактоном (75–225 мг один раз на день) або еплереноном (100–300 мг один раз на день) з титруванням дози препаратів.

Дослідження 2: Подвійне сліпе рандомізоване дослідження, що порівнює антигіпертензивний ефект еплеренону та спіронолактону у пацієнтів з гіпертензією та ознаками первинного альдостеронізму

Для рандомізації пацієнти мали відповідати біохімічним критеріям ПА та мати діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) сидячи принаймні 90 мм рт. ст. і менше 120 мм рт. ст., а систолічний артеріальний тиск (САТ) менше 200 мм рт. ст. Первинною кінцевою точкою ефективності був антигіпертензивний ефект еплеренону порівняно зі спіронолактоном, щоб встановити не меншу ефективність еплеренону в середній зміні ДАТ в сидячому положенні від вихідного рівня.

Результати

Зміни ДАТ від вихідного рівня були меншими для еплеренону ($-5,6 \pm 1,3$ АТ, виміряний у сидячому положенні мм рт. ст.), ніж спіронолактону ($-12,5 \pm 1,3$ АТ, виміряний у сидячому положенні мм рт. ст.) [різниця, $-6,9$ мм рт. ст. ($-10,6, -3,3$); $P < 0,001$].

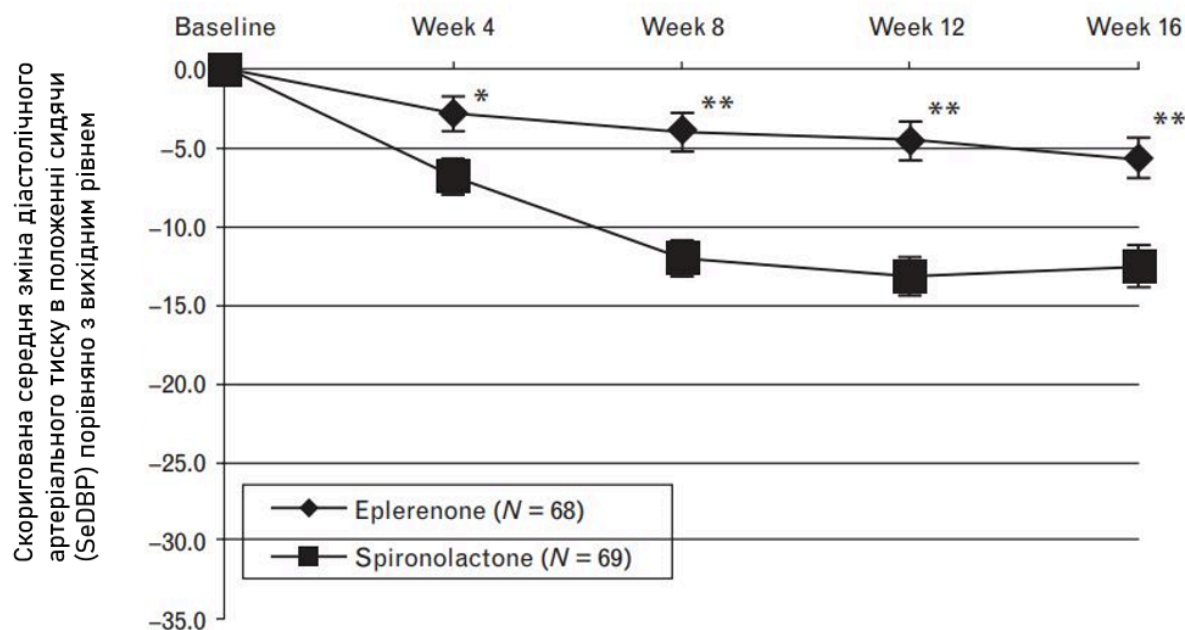
Хоча суттєвих відмінностей між еплереноном і спіронолактоном у загальній частоті побічних ефектів не було, у більшій кількості пацієнтів, рандомізованих для прийому спіронолактону, розвинулася гінекомастія у чоловіків (21,2 проти 4,5%; $P = 0,033$) і мастодинія у жінок (21,1 проти 0,0%; $P = 0,026$).

Висновок

Антигіпертензивний ефект спіронолактону був значно сильнішим, ніж ефект еплеренону у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, пов'язаною з первинним альдостеронізмом.

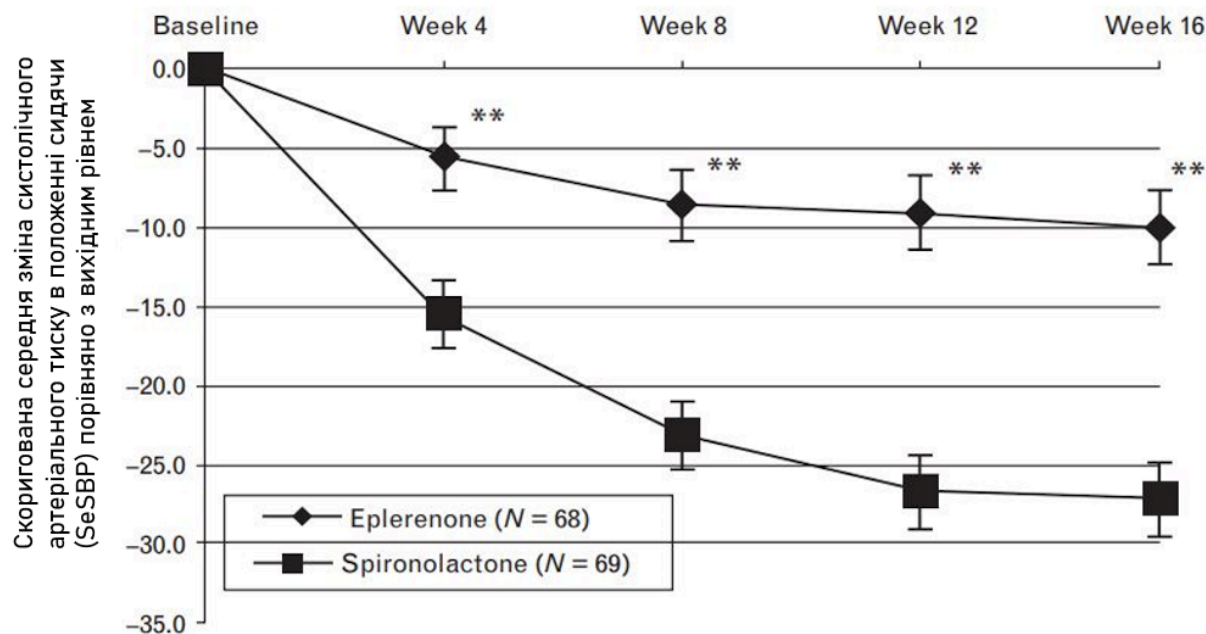
Дослідження 2: Подвійне сліпе рандомізоване дослідження, що порівнює антигіпертензивний ефект еплеренону та спіронолактону у пацієнтів з гіпертензією та ознаками первинного альдостеронізму

а) Середня зміна ДАТ порівняно з вихідним рівнем



*Статистично значуща різниця зі спіронолактоном при $P = 0,011$, ** $P < 0,001$

б) Середня зміна САТ у порівнянні з вихідним рівнем



*Статистично значуща різниця в порівнянні зі спіронолактоном ($P \leq 0,001$)

Дослідження 2: Подвійне сліпе рандомізоване дослідження, що порівнює...

Довгостроковий вплив дотримання режиму прийому спіронолактону на мікроальбумінурію у пацієнтів з первинним альдостеронізмом

Long-term impact of spironolactone compliance on microalbuminuria in patients with primary aldosteronism

[Xiaotong Wang](#), [Qin Luo](#), [Menghui Wang](#), [Junli Hu](#), [Delian Zhang](#), [Weiwei Zhang](#), [Guoliang Wang](#) & [Nanfang Li](#)

ПОСИЛАННЯ НА ОРИГІНАЛ ПУБЛІКАЦІЇ

Пацієнти з первинним альдостеронізмом (ПА) мають високу поширеність мікроальбумінурії, що призводить до більш важкого системного ураження судин. Як відомо, у зв'язку з ймовірними побічними ефектами спіронолактону, знижується прихильність пацієнтів до лікування. У дослідженні було проаналізовано вплив сумлінного прийому спіронолактону на ендотеліальну дисфункцію шляхом оцінки мікроальбумінурії у пацієнтів з ПА.

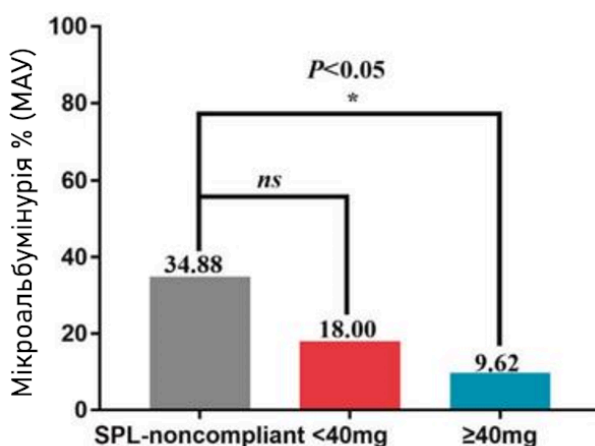
Дослідження включало 145 пацієнтів з підтвердженим ПА, які отримували тривале лікування (в середньому 5 років). Як і очікувалося, прихильність до лікування спіронолактоном покращувала артеріальний тиск пацієнтів і рівень калію в сироватці крові.

Пацієнти з ПА, які повністю дотримувалися лікування спіронолактоном мали нижчий рівень мікроальбумінурії, ніж пацієнти, які не дотримувалися лікування (13,73% проти 34,88%, відповідно; $P = 0,004$).

Дослідження 3: Довгостроковий вплив дотримання режиму прийому спіронолактону на мікроальбумінурію у пацієнтів з первинним альдостеронізмом

Багатофакторний логістичний регресійний аналіз з поправкою на вік і стать показав, що безперервне лікування спіронолактоном асоціювалося з нижчим рівнем мікроальбумінурії (співвідношення шансів, 0,319; 95% довірчий інтервал, 0,135–0,750; $P = 0,009$). Цей зв'язок залишався значущим після подальшого коригування інших основних факторів ризику.

У прихильній до спіронолактону групі, при дозуванні препарату ≥ 40 мг/день, показник мікроальбумінурії був значно нижчим, ніж, що в групі пацієнтів, неприхильних до спіронолактону (9,62% проти 34,88%, $p < 0,05$). Проте, у групі прихильних пацієнтів з дозуванням спіронолактону < 40 мг/день, різниця не була суттєвою ($p > 0,05$).



Діаграма 3.1. Порівняння наявності МАУ в залежності від різних дозувань SPL у групі, що дотримується призначення, та групі, що не дотримується вимог.

МАУ – мікроальбумінурія; SPL – спіронолактон. * $P < 0,05$

Висновки

Дослідження показало, що на додаток до кращого контролю артеріального тиску та гіпокаліємії, повне дотримання відповідного дозування спіронолактону може сприяти ендотеліальній функції, що відображалось в меншій поширеності мікроальбумінурії у пацієнтів з ПА.

Дослідження 3: Довгостроковий вплив дотримання режиму прийому спіронолактону на мікроальбумінурію у пацієнтів з первинним альдостеронізмом