

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Спиронолактон Медисорб

Регистрационный номер: ЛП-№(001011)-(РГ-РУ)

Торговое наименование: Спиронолактон Медисорб

Международное непатентованное или группировочное наименование: спиронолактон

Лекарственная форма: таблетки

Состав на одну таблетку:

Действующее вещество: спиронолактон 25,00 мг;

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат; крахмал картофельный; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза); тальк; повидон К-17 (поливинилпирролон); кальция стеарат.

Описание: круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета с фаской с двух сторон и риской с одной стороны, с характерным запахом.

Фармакотерапевтическая группа: диуретики; антагонисты альдостерона и другие калийсберегающие диуретики; антагонисты альдостерона.

Код АТХ: С03ДА01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Спиронолактон является калийсберегающим диуретиком пролонгированного действия, конкурентным антагонистом альдостерона (минералокортикостероидный гормон коры надпочечников). В дистальных отделах канальца спиронолактон препятствует задержке альдостероном натрия и воды и подавляет калийвысвобождающий эффект альдостерона. Связываясь с рецепторами альдостерона, увеличивает экскрецию ионов натрия, хлора и воды с мочой, уменьшает выведение ионов калия и мочевины, снижает кислотность мочи. Антигипертензивное действие препарата обусловлено наличием мочегонного эффекта.

Рандомизированное исследование применения альдактона (RALES) – двойное слепое многоцентровое исследование, проведенное с участием 1663 пациентов с фракцией выброса не более 35%, с установленной в течение 6 месяцев до включения в исследование сердечной недостаточностью IV класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), на момент рандомизации имеющих сердечную недостаточность III-IV класса. Все пациенты принимали петлевые диуретики, 97% пациентов принимали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), 78% пациентов принимали дигоксин (на момент проведения исследования бета-адреноблокаторы не имели широкого распространения, только 15% пациентов получали бета-адреноблокаторы). Пациенты, имевшие исходное повышение концентрации креатинина в сыворотке крови более 2,5 мг/дл или повышение исходного содержания калия в сыворотке крови более 5,0 мэкв/л, не включались в исследование. Также из исследования исключались пациенты, у которых регистрировалось повышение содержания калия в сыворотке крови на 25% по сравнению с исходным показателем.

Пациенты рандомизировались в соотношении 1:1 в группу спиронолактона 25 мг один раз в сутки, или в группу, получающую соответствующее плацебо. Пациентам, хорошо переносившим препарат в дозе 25 мг/сут, по клиническим показаниям дозу препарата увеличивали до 50 мг/сут. Пациентам, не переносившим препарат в дозе 25 мг/сут, дозу спиронолактона снижали до 25 мг 1 раз в 2 дня. Первичной конечной точкой в исследовании RALES являлась смертность от любых причин.

После наблюдения за пациентами в среднем в течение 24 месяцев исследование RALES было завершено досрочно, поскольку в ходе планового промежуточного анализа было выявлено значимое снижение смертности в группе пациентов, получающих спиронолактон. Спиронолактон снижал риск смерти на 30% по сравнению с плацебо ($p < 0,001$; 95% доверительный интервал от 18% до 40%). Кроме того, спиронолактон значимо снижал риск сердечной смерти, прежде всего внезапной сердечной смерти и смерти от прогрессирования сердечной недостаточности, а также риск госпитализации по поводу заболеваний сердца. Изменения стадии по классификации NYHA были более благоприятными в группе, получающей спиронолактон, гинекомастия и боль в груди наблюдались у 10% мужчин, получавших спиронолактон, по сравнению с 1% у мужчин в группе плацебо ($p < 0,001$). Частота развития тяжелой гиперкалиемии была одинаково низкой в обеих группах пациентов.

Фармакокинетика

Всасывание

Спиронолактон быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта.

Распределение

Активно связывается с белками плазмы крови (примерно на 90%).

Метаболизм

Спиронолактон быстро метаболизируется в организме человека. Фармакологически активными метаболитами спиронолактона являются 7-альфа-тиометилспиронолактон и канренон. Несмотря на то, что период полувыведения неизмененного спиронолактона из крови имеет небольшую продолжительность (1,3 часа), период полувыведения активных метаболитов более длительный (в интервале от 2,8 до 11,2 часа).

Выведение

Метаболиты выводятся в основном почками, незначительные их количества выводятся через кишечник. Спиронолактон и его метаболиты проникают через плаценту и в грудное молоко. После приема 100 мг спиронолактона в сутки в течение 15 дней здоровыми добровольцами время достижения максимальной концентрации препарата в плазме (t_{max}), максимальная концентрация в плазме (C_{max}), а также период полувыведения ($T_{1/2}$) спиронолактона составили 2,6 часа, 80 нг/мл и около 1,4 часа соответственно. Для метаболитов 7-альфа-тиометилспиронолактона и канренона показатель t_{max} составил 3,2 часа и 4,3 часа, C_{max} – 391 нг/мл и 181 нг/мл, а $T_{1/2}$ – 13,8 часов и 16,5 часов соответственно.

Почечная активность после однократного приема спиронолактона достигает пика через 7 часов и сохраняется не менее 24 часов.

Показания к применению

Спиронолактон Медисорб показан взрослым и детям от 3 лет.

- Хроническая сердечная недостаточность (ХСН):
 - лечение отеков при ХСН (в монотерапии и в составе комбинированной терапии);
 - лечение тяжелой ХСН (класс III–IV по классификации NYHA и фракция выброса левого желудочка $\leq 35\%$) в дополнение к стандартной терапии для снижения смертности и потребности в госпитализациях по поводу ХСН.
- Артериальная гипертензия (в составе комбинированной терапии, преимущественно при гипокалиемии).
- Цирроз печени, сопровождающийся асцитом и/или отеками.
- Нефротический синдром, сопровождающийся отеками.
- Диагностика и лечение первичного гиперальдостеронизма (синдром Конна).
- Гипокалиемия:
 - лечение гипокалиемии при неэффективности или невозможности применения других способов коррекции содержания калия в крови;
 - профилактика гипокалиемии у пациентов, принимающих сердечные гликозиды, при неэффективности или невозможности применения других способов коррекции содержания калия в крови.

Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или какому-либо из компонентов препарата;
- редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы лопарей или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- болезнь Аддисона;
- гиперкалиемия, гипонатриемия;
- тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 10 мл/мин/1,73 м²), острая почечная недостаточность, анурия;
- детский возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы);
- беременность, период грудного вскармливания;
- ХСН при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² и (или) концентрации креатинина в сыворотке крови более 220 мкмоль/л ($> 2,5$ мг/дл);
- совместное применение с эplerеноном или другими калийсберегающими диуретиками.

С осторожностью

- гиперкалиемия;
- метаболический ацидоз;
- атриовентрикулярная блокада (гиперкалиемия способствует ее усилению);
- почечная недостаточность;
- диабетическая нефропатия;
- сахарный диабет (у пациентов с подтвержденной или предполагаемой почечной недостаточностью);
- одновременный прием лекарственных средств, вызывающих гиперкалиемию;
- местная и общая анестезия;
- пожилой возраст;
- печеночная недостаточность;
- цирроз печени;
- порфирия.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Спиронолактон обладает антиандрогенным эффектом у человека. Спиронолактон и его метаболиты проникают через плацентарный барьер. Применение спиронолактона при беременности противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Период грудного вскармливания

Метаболиты спиронолактона проникают в грудное молоко. При необходимости применения спиронолактона грудное вскармливание следует прекратить и перейти на альтернативные методы кормления ребенка (см. раздел «Противопоказания»).

Способ применения и дозы

Внутрь. После еды, 1 или 2 раза в сутки. Прием суточной дозы или первой части суточной дозы препарата рекомендуется утром. Риска не предназначена для разламывания таблетки.

Взрослые

Хроническая сердечная недостаточность

Лечение отеков при ХСН: начальная доза спиронолактона составляет 100 мг в сутки (в 1 или 2 приема). В тяжелых случаях при недостаточной эффективности дозы препарата может быть постепенно увеличена до максимальной суточной дозы 200 мг.

Поддерживающая доза спиронолактона подбирается индивидуально и составляет от 25 до 200 мг в сутки (в 1 или 2 приема). Препарат может применяться совместно с диуретиком, действующим в проксимальном отделе почечного канальца. В этом случае дозу спиронолактона следует скорректировать.

Лечение тяжелой ХСН (класс III–IV по классификации NYHA и фракция выброса левого желудочка $\leq 35\%$) в дополнение к стандартной терапии: для пациентов с содержанием калия в сыворотке крови $\leq 5,0$ ммоль/л и концентрацией креатинина в сыворотке крови ≤ 220 мкмоль/л ($\leq 2,5$ мг/дл) на фоне стандартной терапии начальная доза спиронолактона составляет 25 мг один раз в сутки. Пациентам с хорошей переносимостью препарата в дозе 25 мг в сутки при наличии клинических показаний доза спиронолактона может быть увеличена до 50 мг в сутки. Для пациентов с плохой переносимостью терапии спиронолактоном в дозе 25 мг/сутки или при развитии гиперкалиемии доза препарата может быть снижена до 25 мг 1 раз в 2 дня.

Артериальная гипертензия

Рекомендуемая начальная доза спиронолактона при одновременном применении с другими гипотензивными препаратами составляет 25 мг в сутки. Если спустя 2–4 недели артериальное давление не достигает целевых значений, доза препарата может быть увеличена в 2 раза. Поддерживающая доза спиронолактона составляет от 25 до 100 мг в сутки. Увеличение суточной дозы спиронолактона более 100 мг не приводит к усилению антигипертензивного действия.

У пациентов с артериальной гипертензией, получающих препараты, которые могут вызвать развитие гиперкалиемии (например, ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II)), до начала применения спиронолактона следует оценить содержание калия и креатинина в сыворотке крови. Не следует назначать препарат Спиронолактон Медисорб пациентам, у которых содержание калия в сыворотке крови превышает 5,0 ммоль/л и (или) концентрация креатинина в сыворотке крови превышает 220 мкмоль/л (2,5 мг/дл). В течение первых 3 месяцев после начала приема спиронолактона требуется частый контроль содержания калия и креатинина в крови.

Цирроз печени, сопровождающийся асцитом и/или отеками

Если соотношение концентрации ионов натрия и калия (Na^+/K^+) в моче превышает 1,0, рекомендуемая доза препарата составляет 100 мг в сутки. Если соотношение (Na^+/K^+) в моче меньше 1,0, рекомендуемая доза спиронолактона составляет от 20 до 400 мг в сутки. Поддерживающая доза должна определяться индивидуально для каждого пациента.

Нефротический синдром, сопровождающийся отеками

Рекомендуемая доза препарата составляет от 100 до 200 мг в сутки. Спиронолактон не обладает противовоспалительным действием и не оказывает влияния на основной патологический процесс. Применение препарата рекомендуется только в тех случаях, когда лечение основного заболевания, ограничение приема жидкости и натрия, а также применение других диуретиков недостаточно эффективны.

Диагностика и лечение первичного гиперальдостеронизма (синдром Конна)

Диагностика:

1) Длительный тест: спиронолактон назначают в дозе 400 мг в сутки в течение 3–4 недель. При достижении коррекции гипокалиемии и артериальной гипертензии можно предполагать наличие первичного гиперальдостеронизма.

2) Короткий тест: спиронолактон назначают в дозе 400 мг в сутки в течение 4 дней. При увеличении содержания калия в сыворотке крови во время приема спиронолактона и снижении после его отмены можно предполагать наличие первичного гиперальдостеронизма.

Лечение: при подготовке к хирургическому лечению спиронолактон применяют в дозах от 100 до 400 мг в сутки.

Если операция не показана, спиронолактон может применяться для длительной поддерживающей терапии в наименьшей эффективной дозе. В этом случае начальную дозу препарата следует уменьшать каждые 14 дней до достижения наименьшей эффективной дозы. Для снижения выраженности побочных эффектов при длительном применении препарат Спиронолактон Медисорб рекомендуется применять в комбинации с другими диуретиками.

Гипокалиемия

Рекомендуемая доза препарата составляет 25–100 мг в сутки. Спиронолактон следует назначать только в тех случаях, когда другие способы коррекции содержания калия в крови (например, применение препаратов калия или других калийсберегающих средств) неэффективны, или их применение невозможно.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Лечение препаратом рекомендуется начинать с наименьшей дозы с постепенным ее увеличением до достижения максимального желаемого эффекта. Следует соблюдать осторожность у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек и печени, которые могут влиять на метаболизм и экскрецию спиронолактона. Кроме того, при применении препарата у пожилых пациентов следует принимать во внимание риск развития гиперкалиемии (см. разделы «Особые указания» и «С осторожностью»).

