

Рациональная терапия хронической сердечной недостаточности: роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов

Н.В. Сафронова¹, И.В. Жиров^{✉1,2}, С.Н. Терещенко^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) являются частью базисной медикаментозной терапии больных с сердечной недостаточностью. Клиническая эффективность АМКР доказана в рандомизированных клинических исследованиях. В данном обзоре проводится сравнительный анализ эффективности и переносимости двух основных АМКР, спиронолактона и эплеренона, у пациентов с систолической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, острый инфаркт миокарда, эплеренон

Для цитирования: Сафронова Н.В., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Рациональная терапия хронической сердечной недостаточности: роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов. *Consilium Medicum*. 2022;24(1):28–35. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201475

REVIEW

Rational drug therapy of chronic heart failure: the role of mineralocorticoid receptor antagonists: review

Natalia V. Safronova¹, Igor V. Zhironov^{✉1,2}, Sergey N. Tereshchenko^{1,2}

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) are part of basic medical therapy for heart failure. The clinical efficacy of MRAs has been proven by randomized clinical trials. To review comparative efficacy and tolerability data between the two main MRAs, spironolactone and eplerenone, in patients with systolic heart failure.

Keywords: congestive heart failure, mineralocorticoid receptors antagonists, acute myocardial infarction, eplerenone

For citation: Safronova NV, Zhironov IV, Tereshchenko SN. Rational drug therapy of chronic heart failure: the role of mineralocorticoid receptor antagonists: review. *Consilium Medicum*. 2022;24(1):28–35. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201475

Введение

Сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) левого желудочка (ЛЖ) представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения с высокой заболеваемостью и смертностью [1]. В последние десятилетия в лечении СНнФВ произошел значительный научный прорыв, однако, несмотря на это, заболеваемость и смертность остаются высокими, 5-летняя выживаемость после госпитализации по поводу СНнФВ составляет 25% [2]. Плохой прогноз пациентов с СНнФВ во многом обусловлен недостаточным соблюдением клинических рекомендаций по лечению. К сожалению, наибольшая терапевтическая инертность при лечении сердечной недостаточности характерна для

назначения антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР).

Эплеренон является селективным блокатором рецепторов альдостерона, обладает наибольшей доказательной базой при лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а также дисфункцией ЛЖ после перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ). В настоящем обзоре представлено структурированное описание имеющихся доказательств по применению данного препарата.

Эпидемиология ХСН со сниженной фракцией выброса

Распространенность ХСН в общей популяции составляет 1–2% среди взрослого населения и достигает 10% в возраст-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Жиров Игорь Витальевич** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: izhironov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

Сафронова Наталья Владимировна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0001-6624-3804

Терещенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., первый зам. ген. дир., зам. ген. дир. по научной работе, рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», зав. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: tereshchenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9234-6129

[✉]**Igor V. Zhironov** – D. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: izhironov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

Natalia V. Safronova – Cand. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0001-6624-3804

Sergey N. Tereshchenko – D. Sci. (Med.), Prof., Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: tereshchenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9234-6129

ной группе старше 70 лет [3, 4]. Скорректированная по возрасту распространенность сердечной недостаточности (СН) во многих странах может снижаться, предположительно, отражая лучшее лечение сердечно-сосудистых заболеваний, но из-за «старения» населения общая заболеваемость продолжает увеличиваться [5, 6].

По данным эпидемиологических исследований, примерно 50% пациентов имеют сниженную (<40%) фракцию выброса ЛЖ (ФВЛЖ), остальные 50% приходятся на пациентов с промежуточной и сохраненной ФВЛЖ [7]. Несмотря на успехи медикаментозной терапии, ХСН остается основной причиной госпитализации и смерти [8]. По данным регистра EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) [9], у амбулаторных пациентов с ХСН смертность в течение 1 года составляет 7,2%, частота госпитализаций в течение 1 года – 31,9%, а у пациентов, госпитализированных по поводу острой СН, эти показатели увеличиваются до 17,4 и 43,9% соответственно. В объединенной когорте Фрамингемского исследования сердца и исследования здоровья сердечно-сосудистой системы 5-летняя смертность после постановки диагноза ХСН составляла 67% [10]. Пациенты со сниженной ФВЛЖ имеют более плохой прогноз течения заболевания в сравнении с пациентами с промежуточной и сохраненной ФВЛЖ [10–12].

В Российской Федерации, согласно данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН I–IV функционального класса (ФК) за период с 1998 по 2017 г. увеличилась с 6,1 до 8,2% (12,3 млн человек), а ХСН III–IV ФК – с 1,8 до 3,1% [13]. Около 65% пациентов с ХСН – старше 60 лет, средний возраст пациента с ХСН составляет 72,8±11,9 года [13]. Доля женщин в общей когорте больных с ХСН составляет 72%, мужчин – 28% [14]. Частые госпитализации по поводу острой декомпенсации ХСН представляют собой растущую проблему здравоохранения, связанную с высоким риском неблагоприятных клинических исходов и большим экономическим бременем. В течение 30 дней после выписки из стационара повторно госпитализируются 31% больных, на протяжении 90 дней – 11%, к 180-му дню – еще 11%. В течение 1 года повторно госпитализируются 60% больных [15]. Прогноз пациентов остается неблагоприятным: при ХСН I–II ФК медиана времени дожития составляет 8,4 года (95% доверительный интервал – ДИ 7,8–9,1), а при ХСН III–IV ФК – 3,8 года (95% ДИ 3,4–4,2) [13].

Основные эффекты альдостерона при ХСН

Альдостерон – важнейший минералокортикоидный гормон, секретируемый в клубочковой зоне коры надпочечников. Синтез альдостерона регулируется несколькими факторами, включая уровень ангиотензина II, внеклеточного калия и активность кортикотропина. Основным и наиболее известным эффектом гормона является регуляция водно-электролитного баланса, опосредованная взаимодействием между альдостероном и его рецепторами на эпителиальных клетках дистальных канальцев и собирательных трубочек. Воздействуя на рецепторы в эпителиальных и неэпителиальных тканях, альдостерон вызывает повышение артериального давления, увеличивает реабсорбцию натрия, задержку жидкости и снижение уровня калия. Однако гиперсекреция альдостерона оказывает множество негативных эффектов на органы и ткани, такие как сердце, сосуды, центральная нервная система и адипоциты [16]. Альдостерон способствует ремоделированию сердца и почек, индуцируя миокардиальный фиброз, гломерулярный и канальцевый склероз. Кроме того, альдостерон вызывает эндотелиальную дисфункцию, вазоконстрикцию, окислительный стресс и активацию симпатической нервной системы [17, 18].

Вторичный альдостеронизм играет важную роль в патогенезе СН. Потеря калия и магния, повышение уровня норадреналина и фиброз миокарда вызывают желудочковые нарушения ритма и могут стать причиной внезапной

смерти пациентов с СН. Фибриноидный некроз и фиброз миокарда, периваскулярный фиброз, задержка натрия и воды способствуют прогрессированию СН и ремоделированию сердца и сосудов [16–18].

После появления в клинической практике ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), которые на начальном этапе терапии снижают уровень альдостерона, появились рекомендации о нежелательном сочетании иАПФ и спиронолактона при лечении ХСН из-за опасений развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек [19–21]. Однако в дальнейшем выяснилось, что ни иАПФ, ни блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), ни β-адреноблокаторы (БАБ), ни сочетание иАПФ с БАБ, ни даже тройная комбинация иАПФ+БРА+БАБ (в настоящее время комбинация иАПФ+БРА противопоказана) не могут в течение длительного времени блокировать синтез альдостерона [22, 23].

Рекомендованная терапия ХСН со сниженной фракцией выброса

Основными задачами лечения пациентов с СН являются устранение симптомов ХСН, улучшение качества жизни, снижение числа госпитализаций и улучшение прогноза [24]. Главную роль в патогенезе ХСН играет нейрогормональная активация, связанная с повышением активности симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В связи с этим блокада данных систем является основополагающей задачей в лечении пациентов с ХСН.

Согласно последним рекомендациям Минздрава России от 2020 г. [24] терапия, рекомендованная пациентам с симптоматической СН (ФК II–IV) и сниженной ФВЛЖ (<40%), включает обязательное назначение тройной нейрогормональной блокады:

- ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ)/иАПФ/БРА;
- БАБ;
- АМКР.

Совсем недавно в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) было показано дальнейшее снижение сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов с СНнФВ. Препараты дапаглифлозин и эмпаглифлозин уже вошли в европейские рекомендации по лечению СНнФВ в качестве терапии 1-й линии [7]. В российские рекомендации по ХСН также внесены препараты иНГЛТ-2, дапаглифлозин, независимо от наличия сахарного диабета 2-го типа согласно результатам исследования DAPA-HF [24].

Таким образом, современной стратегией лечения СНнФВ является квадротерапия – применение 4 основных групп препаратов, влияющих на прогноз пациентов [7, 25, 26]:

- АРНИ/иАПФ/БРА;
- БАБ;
- АМКР;
- иНГЛТ-2.

Несмотря на доказанную эффективность при СНнФВ, существуют большие пробелы в применении медикаментозной терапии в клинической практике. К сожалению, наибольшая терапевтическая инертность характерна для назначения АМКР. Даже принимающие участие в исследованиях пациенты, которые должны находиться на оптимальной медикаментозной терапии, не всегда получают АМКР. Так, в исследовании DAPA-HF [27] только 71% пациентов находились на терапии АМКР, в исследовании EMPEROR-Reduced [28] также 71% пациентов получали АМКР, в исследовании VICTORIA [29] – 70%. Данные регистра Change the Management of Patients with Heart Failure показывают, что более 25% пациентов в отсутствие противопоказаний не получают иАПФ, БРА или АРНИ, более 1/3 не получают БАБ и более 1/2 не получают АМКР [30]. В нашей стране,

Таблица 1. Результаты основных исследований АМКР при ХСН

Показатель	RALES, ХСН ФК III–IV, ФВЛЖ≤35%	EPHESUS, ОИМ, ФВЛЖ<40%, 90% ХСН	EMPHASIS-HF, ХСН ФК II, ФВЛЖ≤35%
Число больных	1663	6642	2737
Годы включения	1995–1996	1999–2001	2006–2010
Средний период наблюдения, лет	2,0	1,3	1,8
Препарат, доза, мг/сут	Спиронолактон, 26	Эплеренон, 42,6	Эплеренон, 39,1
Средняя ФВЛЖ, %	25	33	26
Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, %	94	86	94
БАБ	10	75	87
Первичная конечная точка	↓ риска общей смертности на 30%	↓ риска общей смертности на 15%	↓ риска сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу СН на 37%
Вторичные конечные точки	↓ риска сердечно-сосудистой смертности на 31%, ↓ риска госпитализации по поводу СН на 35%	↓ риска внезапной смерти на 21%, ↓ риска госпитализации по поводу СН на 23%	↓ риска общей смертности на 24%, ↓ риска госпитализации по поводу СН на 42%, ↓ риска новых случаев фибрилляции предсердий на 42%

согласно данным исследования ЭПОХА-ХСН, также отмечается низкий охват пациентов комбинированной базисной терапией ХСН: иАПФ – 68,2%, БРА – 24,5%, БАБ – 75,3%, АМКР – 25,3%. Трехкомпонентную терапию получают только 19% пациентов (иАПФ+БАБ+АМКР – 15,2%; БРА+БАБ+АМКР – 3,8%) [13].

Эффективность национальной терапии при ХСН со сниженной фракцией выброса

У пациентов с СНнФВ совокупные эффекты лечения с помощью рано и в полном объеме назначенной базовой терапии играют важную прогностическую роль. В крупном сетевом метаанализе М. Komajda и соавт. была выполнена оценка эффективности всех рекомендуемых групп препаратов для лечения СНнФВ, включая их комбинации. Наиболее эффективными комбинациями препаратов были АРНИ+БАБ+АМКР и иАПФ+БАБ+АМКР+ивабрадин, демонстрировавшие снижение общей смертности по сравнению с плацебо на 62 и 59%, госпитализации по любой причине – на 42% для каждой комбинации, госпитализации по поводу ухудшения СН – на 73 и 75% соответственно [31].

В анализе М. Vaduganathan и соавт. была проведена оценка эффективности комплексной фармакологической терапии, модифицирующей заболевание (АРНИ+БАБ+АМКР+иНГЛТ-2), по сравнению с традиционной терапией (иАПФ/БРА+БАБ) у пациентов с СНнФВ путем сравнения 3 основных исследований: Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure – EMPHASIS-HF (n=2737), Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial – PARADIGM-HF (n=8399) и DAPA-HF (n=4744). Квадротерапия в сравнении с двойной нейрогормональной блокадой снижала риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу ухудшения СН на 62% (отношение рисков – ОР 0,38, 95% ДИ 0,30–0,47), сердечно-сосудистой смерти – на 50% (ОР 0,50, 95% ДИ 0,37–0,67), госпитализации по поводу ухудшения СН – на 68% (ОР 0,32, 95% ДИ 0,24–0,43) и общей смертности – на 47% (ОР 0,53, 95% ДИ 0,40–0,70). По результатам анализа, комплексная фармакологическая терапия, модифицирующая заболевание, дает от 2,7 (для пациентов 80 лет) до 8,3 (для пациентов 55 лет) дополнительных лет жизни без сердечно-сосудистой смерти или первой госпитализации по поводу ухудшения СН и от 1,4 (для пациентов 80 лет) до 6,3 (для пациентов 55 лет) дополнительных лет жизни по сравнению с традиционной терапией [32].

Результаты основных исследований АМКР при ХСН

В настоящее время в клинической практике широко используются 2 препарата из группы АМКР: неселективный – спиронолактон и селективный – эплеренон (Инспра).

Спиронолактон

Первым крупным РКИ, показавшим влияние низких доз АМКР на жесткие конечные точки, было исследование RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) [33]. В данном исследовании изучали спиронолактон в дозе 12,5–50 мг/сут (в среднем 26 мг) у пациентов (n=1663) с тяжелой ХСН III–IV ФК и ФВЛЖ≤35% в дополнение к стандартной терапии, включавшей иАПФ у 94% пациентов и БАБ у 10% пациентов. Первичной конечной точкой исследования была общая смертность. Вторичные конечные точки включали сердечно-сосудистую смертность, госпитализацию по сердечно-сосудистым причинам, комбинированную частоту смерти или госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, изменение функционального класса СН по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association – NYHA).

По результатам исследования RALES, применение спиронолактона снижало риск общей смертности на 30% (ОР 0,7, 95% ДИ 0,60–0,82; $p<0,001$), риск сердечно-сосудистой смерти – на 31% (ОР 0,69, 95% ДИ 0,58–0,82; $p<0,001$). Причем в группе спиронолактона снижался риск как внезапной смерти (на 29%), так и смерти в результате прогрессирования ХСН (на 36%). В группе спиронолактона отмечалось снижение числа госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам на 30% (ОР 0,70, 95% ДИ 0,59–0,82; $p<0,001$), числа госпитализаций по поводу ухудшения ХСН – на 35% (ОР 0,65, 95% ДИ 0,54–0,77; $p<0,001$) и комбинированной конечной точки (смерть или госпитализация по сердечно-сосудистым причинам) – на 32% (ОР 0,68, 95% ДИ 0,59–0,78; $p<0,001$). Кроме того, длительная терапия спиронолактоном сопровождалась выраженным клиническим улучшением. В группе спиронолактона не наблюдалось увеличения риска клинически значимой гиперкалиемии ($p=0,42$), однако было выявлено достоверное клинически незначимое увеличение уровня креатинина (на 4–9 мкмоль/л) и калия (медиана 0,3 ммоль/л, $p<0,001$). Основными причинами выбывания больных из исследования стали развитие гинекомастии или масталгии в группе спиронолактона (10%) в сравнении с группой плацебо (1%), $p<0,001$. Результаты основных исследований АМКР при ХСН представлены в табл. 1.

Эффективность эплеренона у пациентов с ХСН

Важно отметить, что все исследования эффективности и безопасности эплеренона проводились с использованием оригинального препарата Инспра. Первым доказательством возможности применения эплеренона для лечения больных с ХСН стали результаты исследования II фазы В. Pitt и соавт. Целью исследования было определить фармакологически эффективную и безопасную дозу эплеренона у пациентов (n=321) со стабильной ХСН II–IV ФК по классификации NYHA и ФВЛЖ≤40%. Пациенты получали стандартную

терапию ХСН, которая включала иАПФ, диуретики, дигоксин. Пациенты были рандомизированы в группы, где они получали эплеренон в дозах 25, 50 и 100 мг/сут, группу положительного контроля, которой назначался спиронолактон в дозе 25 мг/сут, и группу плацебо. Через 12 нед терапии у пациентов из групп эплеренона и спиронолактона наблюдалось значимое снижение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) и повышение уровня альдостерона и ренина в моче по сравнению с плацебо ($p < 0,05$), начиная с дозы эплеренона 50 мг в день. У пациентов, принимавших эплеренон в дозе 100 мг/сут, отмечалось значимое увеличение частоты случаев гиперкалиемии (уровень калия более 6 ммоль/л) – 12% против 8,7% в группе спиронолактона. У мужчин отмечалось достоверное повышение уровня тестостерона на фоне приема спиронолактона по сравнению с эплереноном ($p < 0,02$). В результате исследования был сделан вывод, что стратегия применения эплеренона в дозе 50 мг/сут является фармакологически эффективной и безопасной у пациентов с ХСН, получающих стандартную терапию, включая иАПФ [34].

Впервые применение эплеренона в добавление к терапии иАПФ и БАБ изучалось в исследовании EMPHASIS-HF [35]. В нем приняли участие 2737 пациентов с ХСН II ФК и выраженной систолической дисфункцией ЛЖ (средняя ФВЛЖ – 26%). Критериями включения в исследование являлись ХСН II ФК по NYHA, ФВЛЖ $\leq 30\%$ или $\leq 35\%$ при длительности комплекса QRS > 130 мс, уровень калия менее 5,0 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по модифицированной 4-х вариативной формуле ≥ 30 мл/мин/1,73 м², госпитализация в течение предшествующих 6 мес по сердечно-сосудистой причине, или BNP ≥ 250 пг/мл, или N-концевой пропептид натрийуретического гормона ≥ 500 пг/мл для мужчин и ≥ 750 пг/мл у женщин. Пациенты в исследовании получали оптимальную медикаментозную терапию: 94% пациентов в группе эплеренона перед включением принимали иАПФ/БРА и 86,6% – БАБ. Больные были рандомизированы в группу эплеренона или плацебо. Стартовая доза эплеренона составляла 25 мг/сут при СКФ ≥ 50 мл/мин/1,73 м² и 25 мг через день при уровне СКФ 30–49 мл/мин/1,73 м². Через 4 нед, если уровень калия был $\leq 5,0$ ммоль/л, доза эплеренона увеличивалась до 50 мг/сут при СКФ ≥ 50 мл/мин/1,73 м² и до 25 мг/сут при СКФ 30–49 мл/мин/1,73 м². В дальнейшем, если уровень калия составлял 5,5–5,9 ммоль/л, дозу препарата уменьшали; если уровень калия был $\geq 6,0$ ммоль/л, препарат временно отменяли. Прием препарата возобновляли при условии снижения уровня калия менее 5,0 ммоль/л через 72 ч. Средняя доза эплеренона в исследовании составляла $39,1 \pm 13,8$ мг/сут (25–50 мг).

В качестве первичной комбинированной конечной точки исследования была принята сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу ухудшения ХСН. Вторичными конечными точками были комбинированная точка госпитализации по поводу ухудшения ХСН или смерти от любой причины, общая смертность, сердечно-сосудистая смерть, любая госпитализация, госпитализация по поводу ухудшения ХСН.

Несмотря на то что пациенты исходно находились на двойной нейрогормональной блокаде, добавление к терапии эплеренона в значительной степени улучшало исходы пациентов и клиническое течение заболевания. По результатам исследования наблюдалось достоверное снижение риска достижения первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация из-за ухудшения ХСН) на 37% (ОР 0,63, 95% ДИ 0,54–0,74; $p < 0,001$). Предотвратить достижение одной первичной конечной точки удалось 19 пациентам, которые в течение 1 года проходили лечение эплереноном (95% ДИ 15–27), что говорит о высокой клинической эффективности препарата. При оценке вторичных конечных точек отмечалось снижение риска госпитализации по поводу ухудшения ХСН или смерти от любой

причины на 35% (ОР 0,65, 95% ДИ 0,55–0,76; $p < 0,001$), общей смертности – на 24% (ОР 0,76, 95% ДИ 0,62–0,93; $p = 0,008$), сердечно-сосудистой смертности – на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,61–0,94; $p = 0,01$), госпитализации по любой причине – на 23% (ОР 0,77, 95% ДИ 0,67–0,88; $p < 0,001$), госпитализации по поводу ухудшения ХСН – на 42% (ОР 0,58, 95% ДИ 0,47–0,70; $p < 0,001$) [36]. Важно отметить, что на фоне терапии эплереноном частота новых случаев фибрилляции предсердий оказалась достоверно ниже, чем в группе сравнения, на 42% (ОР 0,58, 95% ДИ 0,35–0,96; $p = 0,034$) [37].

Кроме того, в исследовании было показано, что эплеренон обладает благоприятным профилем безопасности. Важным результатом этого исследования явился тот факт, что эплеренон не вызывал достоверного прироста тяжелой гиперкалиемии (> 6 ммоль/л) и нарушения функции почек. Риск гипокалиемии был существенно ниже среди пациентов, получавших эплеренон. У пациентов не повышался риск развития гинекомастии и масталгии, специфических осложнений при приеме спиронолактона. Данное преимущество улучшает переносимость препарата и приверженность терапии, что в итоге приводит к улучшению эффективности лечения [36].

Таким образом, тройная нейрогормональная блокада с применением иАПФ/БРА, БАБ и АМКР (эплеренона) была статистически достоверно и клинически значимо более эффективной в сравнении с двойной блокадой.

Эплеренон у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ после ОИМ

Исследование EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) было первым и самым крупным исследованием ($n = 6642$) по изучению влияния эплеренона на жесткие конечные точки у пациентов с ОИМ и систолической дисфункцией ЛЖ. В исследование включались пациенты на 3–14-е сутки ОИМ с ФВЛЖ $\leq 40\%$. Для включения пациентов без сахарного диабета необходимо было наличие хотя бы одного признака СН (хрипы в легких, венозный застой в легких по данным рентгенографии, III тон при аускультации сердца). Для больных сахарным диабетом в анамнезе наличие признаков СН было необязательным. Основными критериями исключения были прием калийсберегающих диуретиков, а также повышение уровня креатинина (> 220 мкмоль/л) и калия (> 5 ммоль/л). Больные получали оптимальную медикаментозную терапию, которая включала иАПФ/БРА – 86%, БАБ – 75%, ацетилсалициловую кислоту – 88%, диуретики – 60%, а также коронарную реперфузионную терапию – 45%. Пациенты были рандомизированы в группу эплеренона в дозе 25 мг/сут или плацебо. Через 4 нед дозировка эплеренона увеличивалась до максимальной – 50 мг/сут. При повышении концентрации калия в сыворотке крови более 5,5 ммоль/л дозу исследуемого препарата снижали или временно прекращали лечение до снижения концентрации калия ниже 5,5 ммоль/л [38].

Первичными конечными точками исследования были общая смертность и комбинированный показатель – сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу ухудшения СН, повторного ОИМ, инсульта или желудочковых нарушений ритма сердца. По результатам исследования, добавление к стандартной терапии эплеренона позволяло снизить риск общей смертности на 15% (ОР 0,85, 95% ДИ 0,75–0,96; $p = 0,008$) и внезапной смерти на 21% (ОР 0,79, 95% ДИ 0,64–0,97; $p = 0,03$). Причем достоверное положительное влияние эплеренона на риск общей и внезапной смерти регистрировалось уже к 30-му дню терапии [39]. Применение эплеренона сопровождалось снижением риска достижения комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация вследствие сердечно-сосудистых осложнений); ОР 0,87, 95% ДИ 0,79–0,95; $p = 0,002$. В группе эплеренона чаще регистрировалась серьезная гиперкалиемия более 6 ммоль/л

(5,5% против 3,9%; $p=0,002$) и реже – серьезная гипокалиемия менее 3,5 ммоль/л (8,4 и 13,1%; $p<0,001$) [38].

Добавление эплеренона в дозе от 12,5 до 50 мг/сут к оптимальной терапии у пациентов на 3–14-й день (в среднем 7) после ОИМ приводило к дополнительному снижению общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу сердечно-сосудистых событий среди пациентов, у которых ОИМ осложнился дисфункцией ЛЖ (ФВЛЖ<40%) и СН. Согласно действующим рекомендациям по ведению пациентов с ОИМ, как с подъемом, так и без подъема сегмента ST, назначение АМКР, предпочтительно эплеренона, показано пациентам с ФВЛЖ<40% в сочетании с признаками СН или сахарным диабетом (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [40–45].

Убедительные результаты исследований позволили отнести класс АМКР к основным средствам лечения СН наряду с иАПФ и БАБ (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). Доказательная база для эплеренона более значительна как по числу включенных в РКИ пациентов, так и по их разнообразию, учитывая пациентов с начальными стадиями ХСН и дисфункцией ЛЖ после перенесенного ОИМ. Поэтому показанием к применению спиронолактона (25–50 мг/сут) остаются выраженная ХСН III–IV ФК и случаи острой декомпенсации ХСН, когда препарат применяется в высоких дозах. При ХСН, начиная со II ФК, а также у больных, перенесших ОИМ, при дисфункции ЛЖ показано применение высокоселективного АМКР эплеренона в дозе 25–50 мг/сут [7, 24, 26].

Сравнение безопасности эплеренона и спиронолактона

Спиронолактон и эплеренон различаются по своим фармакокинетическим свойствам [46]. Спиронолактон метаболизируется в печени в два активных метаболита, 7 α -тиометилспиронолактон и канренон, что объясняет его длительный период полувыведения (>12 ч у здоровых людей, 24 ч у пациентов с ХСН и до 58 ч у пациентов с циррозом печени). Метаболиты элиминируются из организма с мочой и желчью. С другой стороны, эплеренон не имеет активных метаболитов, его период полувыведения короче и составляет 4–6 ч, он метаболизируется в печени с участием изофермента CYP3A4 цитохрома P450. Эплеренон выводится почками и через желудочно-кишечный тракт [46].

Спиронолактон представляет собой неселективный АМКР, обладающий прогестагенными и антиандрогенными побочными эффектами из-за неспецифического связывания с различными стероидными рецепторами. Эплеренон является высокоселективным ингибитором минералокортикоидных рецепторов с более чем в 500 раз меньшим сродством к андрогенным и прогестероновым рецепторам [47, 48]. Этим объясняется его лучшая в сравнении со спиронолактоном переносимость и меньшая частота развития побочных эффектов (гинекомастия, масталгия, импотенция, гирсутизм, нарушение менструального цикла) [49]. В исследовании RALES частота гинекомастии или масталгии среди пациентов, рандомизированных для приема спиронолактона, составляла 10% [33].

Эплеренон не влияет на метаболические параметры, такие как уровень глюкозы и кортизола, в то время как на фоне приема спиронолактона отмечаются повышение уровня гликированного гемоглобина и кортизола в плазме и снижение уровня адипонектина в плазме у пациентов с ХСН [48]. Спиронолактон также может вызывать эндотелиальную дисфункцию и снижать вариабельность сердечного ритма у пациентов с сахарным диабетом, возможно, из-за ухудшения гликемического контроля и повышения уровня ангиотензина II в плазме, вызываемого спиронолактоном. На основании этих данных эплеренон является более предпочтительным препаратом у пациентов с са-

Таблица 2. Сравнительная характеристика эплеренона и спиронолактона

Характеристика	Спиронолактон	Эплеренон
Взаимодействие с минералокортикоидными рецепторами	Неселективное, взаимодействие с рецепторами прогестерона и андрогенов	Высокоселективное, практически не взаимодействует с рецепторами прогестерона и андрогенов
Всасывание	↑ биодоступности с пищей	Не зависит от пищи
Связывание с белками плазмы	>90%	~50%
Метаболизм	Печень (не связан с цитохромом P450)	Печень (CYP3A4)
Активные метаболиты	7 α -тиометилспиронолактон, канренон	Нет
Период полувыведения, ч	1–2/10–35 (активные метаболиты)	4–6
↑гликированного гемоглобина, ↑кортизола, ↑адипонектина	Да	Нет
Эффекты, связанные с влиянием на рецепторы половых гормонов	Часто гинекомастия (~10%), импотенция, гирсутизм, нарушение менструального цикла	Очень редко
Гиперкалиемия	Высокий риск	Риск ниже
Нарушение функции почек	Высокий риск	Риск ниже

харным диабетом и, возможно, у пациентов с висцеральным ожирением и метаболическим синдромом, которые подвержены риску развития сахарного диабета [50].

Еще одним фактором, который следует учитывать, является то, что спиронолактон из-за его более длительного периода полувыведения связан с более высокой частотой гиперкалиемии и почечной дисфункции [51, 52]. Сравнительная характеристика эплеренона и спиронолактона представлена в табл. 2.

В ретроспективном когортном исследовании J. Margolis и соавт. была проведена оценка приверженности терапии пациентов с ХСН, принимающих эплеренон или спиронолактон. Приверженность терапии эплереноном была достоверно выше в сравнении со спиронолактоном (79 и 66% соответственно; $p<0,01$). Кроме того, продолжительность терапии и среднее количество дней до прерывания лечения были значимо выше на фоне терапии эплереноном. Переключение с приема спиронолактона на эплеренон наблюдалось чаще, чем переход с эплеренона на спиронолактон (16 и 3% соответственно; $p<0,01$) [49]. Таким образом, высокоселективный АМКР эплеренон имеет несомненные преимущества перед спиронолактоном. Превосходящая доказательная база, лучший профиль безопасности, переносимости, предсказуемый дозозависимый эффект и лучшая приверженность терапии позволяют рекомендовать этот препарат как средство выбора у пациентов с СНнФВ.

Практическое применение АМКР

Факторами риска развития гиперкалиемии при применении АМКР являются исходная СКФ \leq 45 мл/мин/1,73 м², исходный уровень калия более 4,5 ммоль/л, снижение СКФ>30% после начала приема АМКР. Риск гиперкалиемии и нарушения функции почек также повышен у пожилых пациентов и пациентов с сахарным диабетом [53]. Для повышения безопасности лечения необходимо избегать приема пищевых добавок, содержащих калий (например, пищевой соли с добавлением калия), калийсберегающих диуретиков (триамтерена, амилорида), препаратов, содержащих калий, нефротоксических препаратов (нестероидных противовоспалительных средств, триметоприма,

сульфаметоксазола + триметоприма). У пациентов, принимающих эплеренон, необходимо исключить сильные ингибиторы СУРЗА4 (например, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, ритонавир) [7, 13].

При развитии специфических для спиронолактона побочных эффектов (гинекомастия, масталгия, импотенция, гирсутизм, нарушение менструального цикла) следует рассмотреть вопрос о переходе на эплеренон [7, 13].

Перед назначением АМКР необходимо оценить функцию почек и уровень калия. С особой осторожностью следует назначать АМКР при уровнях калия сыворотки более 5,0 ммоль/л, креатинина сыворотки более 221 мкмоль/л, СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² [7, 13].

Стартовая доза как для эплеренона, так и для спиронолактона у пациентов с СНнФВ составляет 25 мг/сут, целевая доза – 50 мг/сут. Титрование дозы препарата возможно через 4–8 нед после начала терапии. Контроль уровня калия, креатинина необходим через 1 и 4 нед после начала лечения/повышения дозы препарата, затем через 8 и 12 нед, 6, 9 и 12 мес, далее каждые 4 мес [7, 13].

Если в процессе лечения АМКР уровень калия превышает 5,5 ммоль/л, а уровень креатинина – 221 мкмоль/л или СКФ снижается до уровня менее 30 мл/мин/1,73 м², следует уменьшить дозу препарата в 2 раза и тщательно контролировать уровень калия и креатинина [7, 13].

При повышении уровня калия более 6,0 ммоль/л, креатинина более 310 мкмоль/л, снижении СКФ < 20 мл/мин/1,73 м² препарат следует отменить, а пациента направить на консультацию к нефрологу [7, 13].

В случае возникновения диареи/рвоты или инфекции с лихорадкой, приводящей к интенсивному потоотделению, пациенты должны быть проинформированы о риске обезвоживания и дисбаланса электролитов и обратиться за медицинской помощью [7].

Тщательный отбор пациентов, соблюдение рекомендованного режима дозирования, мониторинг уровня калия и функции почек, а также информирование пациентов о содержании калия в обычных пищевых продуктах позволяют минимизировать риски побочных эффектов и более широко использовать АМКР с дальнейшим снижением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализаций по поводу ухудшения СН.

Заключение

При лечении пациентов с ХСН важно помнить, что только комплексный подход и назначение всех групп препаратов патогенетической терапии приведут к успеху. АМКР – один из основных компонентов базисной терапии ХСН со сниженной ФВЛЖ и систолической дисфункцией ЛЖ после перенесенного ОИМ. Отсутствие у эплеренона нежелательных побочных эффектов, связанных с блокадой прогестероновых и андрогенных рецепторов, наличие предсказуемого дозозависимого действия и значительная доказательная база ставят его на приоритетные позиции при выборе АМКР для лечения больных с ХСН.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE

criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Rizzo C, Carbonara R, Ruggieri R, et al. Iron Deficiency: A New Target for Patients With Heart Failure. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8. DOI:10.3389/fcvm.2021.709872
- Shah KS, Xu H, Matsouka RA, et al. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(20):2476-86. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.074
- James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1789-858. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32279-7
- van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(3):242-52. DOI:10.1002/ejhf.483
- Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017;3(1):7-11. DOI:10.15420/cfr.2016.252
- Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet.* 2018;391(10120):572-80. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32520-5
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
- Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From The American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(8):e254-743. DOI:10.1161/CIR.0000000000000950
- Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15(7):808-17. DOI:10.1093/eurjhf/hft050
- Tsao CW, Lyass A, Enserro D, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2018;6(8):678-85. DOI:10.1016/j.jchf.2018.03.006
- Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1574-85. DOI:10.1002/ejhf.813
- Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al. Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1404-13. DOI:10.1093/eurheartj/ehs337
- Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология.* 2021;61(4):4-14 [Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya.* 2021;61(4):4-14 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.4.n1628
- Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал.* 2016;8:7-13 [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;8:7-13 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
- Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (регистр Павловской больницы). Сообщение 2. Клиническое значение и прогностическая роль некоторых параметров, определяемых при физикальном и инструментальном обследовании пациентов с декомпенсацией кровообращения. *Сердечная недостаточность.* 2014;15(2):67-75 [Arutyunov AG, Rylova AK, Arutyunov GP. Registry of hospitalized patients with decompensated circulation ("Pavlov's hospital registr"). Report 2. Clinical significance and prognostic role of some parameters determined during physical and instrumental examination of patients with decompensated circulation. *Russian Heart Failure Journal.* 2014;15(2):67-75 (in Russian)]. DOI:10.18087/rhfj.2014.2.1934
- Funder JW. Minireview: Aldosterone and Mineralocorticoid Receptors: Past, Present, and Future. *Endocrinology.* 2010;151(11):5098-102. DOI:10.1210/en.2010-0465
- Funder JW. Aldosterone and Mineralocorticoid Receptors in the Cardiovascular System. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;52(5):393-400. DOI:10.1016/j.pcad.2009.12.003

18. Jaisser F, Farman N. Emerging Roles of the Mineralocorticoid Receptor in Pathology: Toward New Paradigms in Clinical Pharmacology. *Pharmacol Rev.* 2016;68(1):49-75. DOI:10.1124/pr.115.011106
19. Kjekshus J, Swedberg K. Tolerability of enalapril in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1988;62(2):67A-72A. DOI:10.1016/S0002-9149(88)80088-2
20. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, et al. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation.* 1990;82(5):1730-6. DOI:10.1161/01.CIR.82.5.1730
21. Ljunman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial). *Am J Cardiol.* 1992;70(4):479-87. DOI:10.1016/0002-9149(92)91194-9
22. Tsuyuki RT, Yusuf S, Rouleau JL, et al. Combination neurohormonal blockade with ACE inhibitors, angiotensin II antagonists and beta-blockers in patients with congestive heart failure: design of the Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study. *Can J Cardiol.* 1997;13(12):1166-74.
23. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of Candesartan, Enalapril, and Their Combination in Congestive Heart Failure: Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study: The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation.* 1999;100(10):1056-64. DOI:10.1161/01.CIR.100.10.1056
24. Хроническая сердечная недостаточность, клинические рекомендации Минздрава России, 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/156_1/ Ссылка активна на 11.01.2022 [Khronicheskaya serdchnaya nedostatochnost', klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii, 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/156_1/ Accessed: 11.01.2022 (in Russian)].
25. Галявич А.С., Фомин И.В., Гайсин И.Р., и др. Подходы к терапии сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. Резолюция онлайн-совета экспертов Приволжского федерального округа. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(54):4791 [Galyavich AS, Fomin IV, Gaisin IR, et al. Approaches to the therapy of heart failure with reduced ejection fraction. Resolution of an online meeting of the Volga Federal District experts. *Russ J Cardiol.* 2021;26(45):4791 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4791
26. Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(6):772-810. DOI:10.1016/j.jacc.2020.11.022
27. Bhatt DL, Verma S, Braunwald E. The DAPA-HF Trial: A Momentous Victory in the War against Heart Failure. *Cell Metab.* 2019;30(5):847-9. DOI:10.1016/j.cmet.2019.10.008
28. Ferreira JP, Zannad F, Pocock SJ, et al. Interplay of Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Heart Failure: EMPEROR-Reduced. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(11):1397-407. DOI:10.1016/j.jacc.2021.01.044
29. Pieske B, Patel MJ, Westerhout CM, et al. VICTORIA Study Group. Baseline features of the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) trial. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(12):1596-604. DOI:10.1002/ehfj.1664
30. Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF registry. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(4):351-66. DOI:10.1016/j.jacc.2018.04.070
31. Komajda M, Böhm M, Borer JS, et al. Incremental benefit of drug therapies for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(9):1315-22. DOI:10.1002/ehfj.1234
32. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet.* 2020;396(10244):121-8. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30748-0
33. 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(10):709-17. DOI:10.1056/NEJM199909023411001
34. Pitt B, Roniker B. Eplerenone, a novel selective aldosterone receptor antagonist (SARA): dose-finding study in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:188-9A.
35. Zannad F, McMurray JJ, Drexler H, et al. Rationale and design of the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Eur J Heart Fail.* 2010;12(6):617-22. DOI:10.1093/eurjhf/hfq049
36. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11-21. DOI:10.1056/NEJMoa1009492
37. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, et al. EMPHASIS-HF Study Investigators. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(18):1598-603. DOI:10.1016/j.jacc.2011.11.063
38. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. 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. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1309-21. DOI:10.1056/NEJMoa030207
39. Pitt B, White H, Nicolau J, et al. Eplerenone Reduces Mortality 30 Days After Randomization Following Acute Myocardial Infarction in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction and Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(3):425-31. DOI:10.1016/j.jacc.2005.04.038
40. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации Минздрава России, 2020 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/154_3. Ссылка активна на 11.01.2022 [Ostryi koronarnyi sindrom bez pod'ema segmenta ST elektrokardiogrammy. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii, 2020 g. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/154_3. Accessed: 11.01.2022 (in Russian)].
41. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации Минздрава России, 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/154_3/ Ссылка активна на 11.01.2022 [Ostryi koronarnyi sindrom s pod'emom segmenta ST elektrokardiogrammy. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossi, 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/154_3/ Accessed: 11.01.2022 (in Russian)].
42. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393
43. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289-367. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa575
44. Amsterdam E, Wenger N, Brindis R, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of patients with non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *JACC.* 2014;64(24):e139-228. DOI:10.1007/s12350-017-1137-z
45. O'Garra P, Kushner F, Aschein D, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *JACC.* 2013;61(4):e78-140. DOI:10.1161/CIR.0b013e3182742cf6
46. Sica DA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mineralocorticoid blocking agents and their effects on potassium homeostasis. *Heart Fail Rev.* 2005;10(1):23-9. DOI:10.1007/s10741-005-2345-1
47. Garthwaite SM, McMahon EG. The evolution of aldosterone antagonists. *Mol Cell Endocrinol.* 2004;217(1-2):27-31. DOI:10.1016/j.mce.2003.10.005
48. Manolis AA, Manolis TA, Melita H, et al. Eplerenone Versus Spironolactone in Resistant Hypertension: an Efficacy and/or Cost or Just a Men's Issue? *Curr Hypertens Rep.* 2019;21(3):22. DOI:10.1007/s11906-019-0924-0
49. Margolis J, Gerber RA, Roberts C, Gheorghide M. Adherence to aldosterone-blocking agents in patients with heart failure. *Am J Ther.* 2010;17(5):446-54. DOI:10.1097/MJT.0b013e3181ea3213
50. Davies JJ, Band M, Morris A, Struthers AD. Spironolactone impairs endothelial function and heart rate variability in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2004;47(10):1687-94. DOI:10.1007/s00125-004-1510-8
51. Vukadinović D, Lavall D, Vukadinović AN, et al. True rate of mineralocorticoid receptor antagonist-related hyperkalemia in placebo-controlled trials: A meta-analysis. *Am Heart J.* 2017;188:99-108. DOI:10.1016/j.ahj.2017.03.011
52. Tang WH, Parameswaran AC, Maroo AP, et al. Aldosterone receptor antagonists in the medical management of chronic heart failure. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(12):1623-30. DOI:10.4065/80.12.1623
53. Pitt B, Rossignol P. The safety of mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) in patients with heart failure. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(5):659-65. DOI:10.1517/14740338.2016.1163335

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.01.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.03.2022



OMNIDOCTOR.RU