

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов: сомнительное прошлое и перспективное настоящее

Д.А.Напалков✉

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В обзорной статье анализируются имеющиеся в литературе данные по применению антагонистов минералокортикоидных рецепторов, представленных на российском рынке, – спиронолактона и эплеренона – при разных нозологиях, включая первичный гиперальдостеронизм, артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, инфаркт миокарда, хроническую болезнь почек. Особый акцент сделан на вопросах переносимости и безопасности. Предпринята попытка дифференциального подхода к выбору спиронолактона и эплеренона в разных подгруппах больных.

Ключевые слова: антагонисты минералокортикоидных рецепторов, спиронолактон, эплеренон, первичный гиперальдостеронизм, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, хроническая болезнь почек.

✉dminap@mail.ru

Для цитирования: Напалков Д.А. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов: сомнительное прошлое и перспективное настоящее. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 63–67.

Mineralocorticoid receptor antagonists: a dubious past and advanced future

D.A.Napalkov✉

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

The review article shows the literature data concerning the usage of mineralocorticoid receptor antagonists of the Russian market, – spironolactone and eplerenone in different groups of patient, including primary hyperaldosteronism, arterial hypertension, heart failure, myocardial infarction, chronic kidney disease. The special attention is paid to the questions of tolerance of the drug and safety. We made an attempt to use differential approaches in the choice of spironolactone and eplerenone application in different subgroups of patients.

Key words: mineralocorticoid receptor antagonists, spironolactone, eplerenone, primary hyperaldosteronism, arterial hypertension, heart failure, myocardial infarction, chronic kidney disease.

✉dminap@mail.ru

For citation: Napalkov D.A. Mineralocorticoid receptor antagonists: a dubious past and advanced future. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 63–67.

На протяжении десятилетий использование антагонистов альдостерона было связано с достаточно узкой клинической ситуацией, а именно первичным гиперальдостеронизмом (ПГ). И только много лет спустя открытие альдостероновых рецепторов других локализаций вовлекло данную группу препаратов в современные схемы лечения таких состояний, как артериальная гипертензия (АГ), сердечная недостаточность (СН), хроническая болезнь почек (ХБП) и даже метаболический синдром [1].

Еще в 1953 г. альдостерон был выделен из коры надпочечников, и к середине 1990-х сложилось четкое понимание того, что он действует на эпителиальные клетки дистальных почечных канальцев. Это приводит к задержке в организме натрия и воды и усиленному выведению калия. Все подобные эффекты опосредуются связыванием альдостерона с минералокортикоидными рецепторами почек, но, как выяснилось позднее, данные рецепторы обнаруживаются также в эндотелии и гладкой мускулатуре сосудов, сердечной мышце и головном мозге [2–5]. В результате многочисленных исследований *in vitro* было показано, что альдостерон вследствие опосредованных минералокортикоидными рецепторами и альтернативных механизмов не только влияет на электролитный и водный обмен, но и также играет ключевую роль в поражении органов-мишеней при разных сердечно-сосудистых заболеваниях (см. рисунок).

В настоящее время на фармацевтическом рынке Российской Федерации представлены 2 антагониста минералокортикоидных рецепторов (АМР) – спиронолактон и эплеренон (препарат Инспра® компании «Пфайзер»), которые по-разному взаимодействуют с рецепторами. Спиронолактон ведет себя как «пассивный» антагонист, связываясь с рецепторами и меняя их активную конформацию на неактивную [6, 7]. Эплеренон действует как антагонист на уже активированные альдостероном минералокортикоидные рецепторы и в дозозависимой манере блокирует взаи-

модействие между альдостероном и коактиваторными пептидами [8].

Фармакокинетические свойства

Спиронолактон быстро всасывается, но имеет короткий период полувыведения – $T_{1/2}$ (1,4 ч), поскольку он бы-

Патофизиологические эффекты альдостерона (адаптировано по Н. Tamargo и соавт., 2014) [1].



стро метаболизируется с образованием 3 активных метаболитов (7- α -тиометилспиронолактон, 6- β -гидрокси-7- α -тиометилспиронолактон и канренон с $T_{1/2}$ 12–35 ч). Именно наличие этих метаболитов обуславливает замедленное начало действия – пиковая концентрация в крови накапливается через 48 ч, а устойчивая концентрация – через 6 нед терапии. У пациентов с СН и асцитом на фоне цирроза $T_{1/2}$ спиронолактона может увеличиваться до 24–58 ч. **Эплеренон** имеет меньший $T_{1/2}$, поскольку он быстро метаболизируется через печень и у него отсутствуют активные метаболиты, с чем связывают более мягкий калийуретический эффект данного препарата [9, 10]. Спиронолактон и его метаболиты имеют высокую (>90%) связь с белками плазмы, в то время как эплеренон только на 50% связывается α_1 -ацидгликопротеином. Именно поэтому концентрация несвязанного препарата в крови получается довольно высокой, так что даже меньшая аффинность эплеренона в сравнении со спиронолактоном к рецепторам не влияет на суммирующее более мощное действие. Кроме того, доза эплеренона не требует коррекции у пожилых пациентов и лиц с легкой и умеренной степенью нарушения функции печени, поскольку его метаболиты сбалансированно выводятся с желчью и мочой.

А теперь давайте рассмотрим имеющиеся данные по сравнительной эффективности и переносимости терапии спиронолактоном и эплереном в разных когортах пациентов.

Первичный гиперальдостеронизм

ПГ, проявляющийся у ряда пациентов гипокалиемией, в настоящее время считается одной из частых причин развития резистентной АГ. У лиц с ПГ имеются высокие риски сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирующего поражения почек, сопровождающиеся значительным уровнем сердечно-сосудистой смертности [11]. Сравнение спиронолактона и эплеренона привело к противоречивым результатам. В одном открытом исследовании спиронолактон (50–400 мг/сут) и эплеренон (50–200 мг/сут) приводили к аналогичному снижению уровня артериального давления (АД) у пациентов с ПГ [12], в то время как в другом двойном слепом исследовании антигипертензивный эффект спиронолактона 75–225 мг/сут оказался более выраженным, чем у эплеренона 100–300 мг/сут [13]. При этом достоверно у большего числа больных на спиронолактоне было отмечено развитие гинекомастии. Таким образом, и спиронолактон, и эплеренон могут успешно применяться у лиц с ПГ, при этом переносимость эплеренона оказалась лучше.

Артериальная гипертензия

Включение АМР в рекомендации по лечению АГ в качестве препаратов резерва связано с их способностью оказывать ингибирующий эффект по принципу обратной связи на начальное звено ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В ряде работ уже была продемонстрирована связь между повышенной концентрацией альдостерона в плазме, низким уровнем ренина и развитием АГ у лиц белой расы среднего возраста [14, 15]. АМР показала себя достаточно эффективными в комплексной терапии АГ, но наибольший гипотензивный эффект при их применении был отмечен у пациентов с резистентной АГ, сопровождающейся низким уровнем ренина.

Метаанализ 5 исследований продемонстрировал антигипертензивную эффективность спиронолактона у пациентов с АГ в дозе 100–500 мг/сут: систолическое АД снижалось в среднем на 20 мм рт. ст., диастолическое АД – на 6,7 мм рт. ст. Гораздо больший антигипертензивный эффект при назначении спиронолактона в существенно меньших дозах (12,5–25 мг/сут) был отмечен у лиц с ре-

зистентной АГ: при его добавлении к комбинированной терапии, включавшей диуретик и блокатор РААС (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ или сартан), через 6 нед было отмечено дополнительное снижение АД на 21/10 мм рт. ст., а через 6 мес – на 25/12 мм рт. ст. [16]. В хорошо известном исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) спиронолактон в средней дозе 25 мг/сут уменьшал уровень АД у пациентов с неконтролируемой АГ на дополнительные 21,9/9,5 мм рт. ст. вне зависимости от возраста, пола и наличия/отсутствия сахарного диабета. В то же время 6% больных, получавших спиронолактон, досрочно прервали свое участие в исследовании вследствие развития побочных эффектов – гиперкалиемии и гинекомастии [17].

Эплеренон также оказался эффективным антигипертензивным препаратом. Так, он оказался эффективнее лозартана у больных низкорениновой формой АГ: достоверно меньшему числу пациентов на эплереноне (32,5% vs 55,6%) потребовалось для усиления терапии добавлять гидрохлоротиазид [18]. В исследовании 4Е эплеренон 200 мг/сут оказался сопоставим с эналаприлом 40 мг/сут по антигипертензивному действию и влиянию на обратное развитие гипертрофии левого желудочка [19]. Эплеренон также изучался у пациентов с резистентной АГ, снижая в дозе 50–100 мг/сут уровень офисного АД на 17,6/7,9 мм рт. ст., а среднесуточного АД – на 12,2/6,0 мм рт. ст. [20].

Таким образом, эплеренон и спиронолактон могут применяться в качестве дополнительного компонента антигипертензивной терапии у пациентов с резистентной АГ. При этом следует отметить, что, во-первых, у эплеренона в России не зарегистрировано показание к применению «резистентная АГ», а во-вторых, и по эплеренону, и по спиронолактону отсутствуют данные по их влиянию на прогноз у данной группы пациентов.

Сердечная недостаточность и инфаркт миокарда

Доклинические исследования убедительно показали, что гиперактивация минералокортикоидных рецепторов играет ключевую роль в патогенезе ремоделирования сердца у пациентов с хронической СН (ХСН) и после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). При ХСН уровень альдостерона плазмы и биосинтез альдостерона в сердечной мышце увеличиваются вследствие повышения экспрессии альдостеронсинтазы; при этом отмечается четкая взаимосвязь между уровнем альдостерона плазмы и смертностью у лиц с СН, а также ремоделированием левого желудочка у больных, перенесших ИМ [21, 22].

В последних обновленных американских рекомендациях по СН АМР присутствуют в качестве обязательной терапии у следующих категорий пациентов (см. таблицу) [23].

АМР должны назначать в дополнение к терапии ИАПФ/сартанами в сочетании с β -адреноблокаторами. При этом если у пациентов с ХСН изучались как спиронолактон, так и эплеренон, показавшие сходные позитивные результаты, то рекомендация по их применению в ближайший период после перенесенного ИМ основана лишь на одном исследовании EPHEUS (Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Trial), в котором изучался эплеренон.

Нарушения ритма сердца

Повышенные концентрации альдостерона плазмы приводят к замедлению проводимости нервных волокон, а также ремоделированию сердца (гипертрофия, дилатация, развитие фиброза), следствием чего становится возникновение разных аритмий. Было показано, что фибрилляция предсердий (ФП) чаще встречается у пациентов с АГ и ПГ, чем у лиц с АГ и нормальным уровнем альдостерона плазмы (7,3% vs 0,6%) [24]. Кроме того, у лиц с острым коронар-

Современные рекомендации по лечению лиц с СН и перенесенным ИМ

Рекомендации	Класс, уровень доказанности
АМР при отсутствии противопоказаний к применению рекомендованы пациентам с II–IV функциональным классом ХСН по NYHA, имеющим фракцию выброса левого желудочка 35% и менее , для снижения заболеваемости и смертности. Пациентам с II функциональным классом по NYHA назначать данный класс препаратов целесообразно при наличии в прошлом госпитализаций вследствие сердечно-сосудистой патологии или повышения уровня мозгового натрийуретического пептида в анамнезе. Уровень креатинина должен быть 2,5 мг/дл и менее у мужчин и 2,0 мг/дл и менее у женщин, СКФ ≥ 30 мл/мин, а уровень калия 5,0 мэкв/л и менее	IA
АМР при отсутствии противопоказаний к применению рекомендованы для исследования заболеваемости и смертности пациентам после перенесенного ИМ, имеющим фракцию выброса левого желудочка 40% и менее , с симптомами СН или сахарным диабетом	IB

ным синдромом с подъемом сегмента *ST* при высоком уровне альдостерона отмечалась достоверно большая частота серьезных внутрибольничных событий, включая смерть, внезапную остановку сердца, возникновение жизнеугрожающих аритмий и декомпенсации СН [25].

АМР могут обладать опосредованным антиаритмическим действием. Так, в исследовании EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) добавление к терапии ИАПФ или сартанов эплеренона у пациентов с ХСН приводило к достоверному снижению количества случаев впервые выявленной ФП (2,7% vs 4,5% в группе плацебо) [26].

Хроническая болезнь почек

Вплоть до недавнего времени АМР редко использовались у лиц с ХБП из-за высокого риска возникновения гиперкалиемии. Спиронолактон и эплеренон уменьшают альдостерониндуцированное повреждение почек и выраженность протеинурии у пациентов с ХБП. По данному эффекту эплеренон превосходит амлодипин, эналаприл и лозартан [27, 28]. Таким образом, можно говорить о наличии у АМР нефропротективных свойств. Их добавление к ИАПФ или сартанам приводит к большему антиальбуминурическому эффекту у больных с ХБП, диабетической нефропатией и нефропатиями иной этиологии [28, 29].

Побочные эффекты

Основными побочными эффектами АМР становятся гиперкалиемия и ухудшение почечной функции. Кроме того, спиронолактон ухудшает также прогестогенными и антиандрогенными свойствами, вызывая гинекомастию, импотенцию, снижение либидо, дисменорею и боли в грудной (молочной) железе [9, 30]. Здесь препараты существенным образом расходятся по такому показателю, как переносимость.

Гинекомастия на фоне приема спиронолактона возникает у 6,9% мужчин при приеме дозы 25–50 мг/сут, а при использовании доз, превышающих 150 мг/сут, данный побочный эффект обнаруживается уже в 52,2% (!) случаев [31]. Несмотря на минимальную дозу спиронолактона – 25 мг/сут, назначавшуюся в исследовании RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study), у 10% мужчин в ходе исследования была обнаружена гинекомастия или возникли боли в грудной железе [32]. По сравнению с этими данными гораздо более оптимистичной кажется частота регистрации этих нежелательных явлений при назначении эплеренона в исследованиях EPHEUS и EMPHASIS-HF (у 0,5 и 0,7% мужчин соответственно) [33, 34].

Гиперкалиемия (уровень калия более 6 ммоль/л) и как следствие – потенциальный проаритмогенный эффект в рандомизированных клинических исследованиях возникали у 2–5,5% больных, получавших АМР, однако к настоящему времени не существует взаимосвязи между этим побочным эффектом и смертностью. Более того, в исследовании EPHEUS с эплереноном было четко показано отсутствие корреляции уровня калия в крови с общей смертностью [35]. Отслеживание развития гиперкалиемии рекомендуется при добавлении АМР к ИАПФ или сартанам, особенно у пациентов с ХБП III–IV стадии.

Еще один значимый побочный эффект – это ухудшение почечной функции. В одном из систематических обзоров, в который было включено 19 рандомизированных клинических исследований (4 – у пациентов с ИМ, 15 – с ХСН), ухудшение функции почек было отмечено у 8,9% лиц, получавших АМР, в сравнении с 1,6% на плацебо [36]. В этом вопросе более убедительны позиции эплеренона, который не теряет своей эффективности в отношении влияния на конечные точки в «уязвимых» когортах больных. Так, в исследовании EMPHASIS-HF у больных 75 лет и старше, а также имеющих сахарный диабет, ХБП III–IV стадии (скорость клубочковой фильтрации – СКФ 30–60 мл/мин; при СКФ < 30 мл/мин эплеренон противопоказан) и тенденцию к исходной гипотонии (среднее систолическое АД до начала терапии менее 123 мм рт. ст.), сохранялись все преимущества блокады минералокортикоидных рецепторов, выражающиеся в виде улучшения показателей сердечно-сосудистой смертности и количества повторных госпитализаций по поводу ухудшения ХСН в отсутствие повышения риска развития значимой гиперкалиемии или выраженного прогрессирования почечной функции [37].

Эплеренон vs спиронолактон: эффективность и безопасность

При выборе в разных клинических ситуациях того или иного препарата приходится сталкиваться с вопросом: всегда ли дешевый аналогичный препарат (спиронолактон) может быть доступной заменой более дорогого, инновационного (эплеренон)? Пожалуй, с учетом имеющихся данных по **эффективности** этого класса препаратов нет доказательств того, что какой-либо препарат превзошел по эффективности другой. Единственное отличие – отсутствие исследований по спиронолактону у лиц с систолической дисфункцией левого желудочка, развившейся на фоне перенесенного ИМ, у которых единственным на сегодня изученным препаратом является эплеренон. В то же время с формальной стороны вопроса в рекомендациях не указаны данные различия и допускается применение любого из представителей этого класса. Размышляя на предмет **безопасности и переносимости** терапии АМР, которая должна проводиться долгие годы, из представленных данных можно выделить следующие группы, которые могут получить преимущество от выбора в пользу эплеренона, в первую очередь, с позиции приверженности терапии:

- **мужчины** (на эплереноне достоверно реже, чем на спиронолактоне, возникают гинекомастия и боли в грудной железе);
- **возраст 75 лет и старше, сахарный диабет, ХБП** (СКФ 30–60 мл/мин) разной этиологии (у этих групп пациентов имеются данные о преимуществах лечения и отсутствии значимых его недостатков именно по эплеренону).

Литература/References

1. Tamargo H, Solini A, Ruilope LM. Comparison of agents that affect aldosterone action. *Semin Nephrol* 2014; 34: 285–306.
2. Messaoudi S, Jaisser F. Aldosterone and the mineralocorticoid receptor. *Eur Heart J Suppl* 2011; 13: B4–B9.

3. Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9: 459–69.
4. Williams JS, Williams GH. 50th anniversary of aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2364–72.
5. Messaoudi S, Azibani F, Delcayre C et al. Aldosterone, mineralocorticoid receptor, and heart failure. *Moll Cell Endocrinol* 2012; 350: 266–72.
6. Bledsoe RK, Madauss KP, Holt JA et al. A ligand-mediated hydrogen bond network required for the activation of the mineralocorticoid receptors. *J Biol Chem* 2005; 280 (31): 283–93.
7. Fagart J, Huyet J, Pinon GM et al. Crystal structure of a mutant mineralocorticoid receptor responsible for hypertension. *Nat Struct Mol Biol* 2005; 12: 554–5.
8. Hultman ML, Krasnopetrova NV, Li S et al. The ligand-dependent interaction of mineralocorticoid receptor with coactivator and corepressor peptides suggests multiple activation mechanisms. *Mol Endocrinol* 2005; 19: 1460–73.
9. Sica DA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mineralocorticoid blocking agents and their effects on potassium homeostasis. *Heart Fail Rev* 2005; 10: 23–9.
10. Garthwaite SM, McMahon EG. The evolution of aldosterone antagonists. *Moll Cell Endocrinol* 2004; 217: 27–31.
11. Rossi GP. A comprehensive review of the clinical aspects of primary aldosteronism. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 485–95.
12. Karagiannis A, Tziomalos K, Papageorgiou A et al. Spironolactone vs. eplerenone for the treatment of idiopathic hyperaldosteronism. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 509–15.
13. Parthasarathy HK, Menard J, White WB et al. A double-blind randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2011; 29: 980–90.
14. Newton-Cheh C, Guo SY, Gona P et al. Clinical and genetic correlates of aldosterone of aldosterone-to-renin ratio and relations to blood pressure in a community sample. *Hypertension* 2007; 49: 846–56.
15. Meneton P, Galan P, Bertrais S et al. High plasma aldosterone and low renin predict blood pressure increase and hypertension in middle-aged Caucasian populations. *J Hum Hypertens* 2008; 22: 550–8.
16. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 925–30.
17. Chapman N, Dobson J, Wilson S et al. Anglo-Scandinavian Outcomes Trial Investigators. Effects of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 839–45.
18. Weinberger MH, White WB, Ruilope LM et al. Effects of eplerenone versus losartan in patients with low-renin hypertension. *Am Heart J* 2005; 150: 426–33.
19. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R et al. Effects of eplerenone, enalapril and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricle hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003; 108: 1831–8.
20. Calhoun DA, White WB. Effectiveness of the selective aldosterone blocker, eplerenone, in patients with resistant hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2008; 2: 462–8.
21. Zannad F, Gattis Stough W, Rossignol P et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence in clinical practice. *Eur Heart J* 2012; 33: 2782–95.
22. 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: 1730–6.
23. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (16): e147–e239.
24. Milliez P, Deangelis N, Rucker-Martin C et al. Spironolactone reduces fibrosis of dilated atria during heart failure in rats with myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005; 26: 2193–9.
25. Beygui F, Labbe JP, Cayla G et al. Early mineralocorticoid receptor blockade in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction is associated with a reduction of life-threatening ventricular arrhythmia. *Int J Cardiol* 2013; 167: 73–9.
26. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ et al. 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: 1598–603.
27. McManus F, McInnes GT, Connell JM. Drug insight: eplerenone, a mineralocorticoid receptor antagonist. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 44–52.
28. Epstein M, Williams GH, Weinberger M et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 940–51.
29. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR et al. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Kidney Dis* 2009; 4: 542–51.
30. Gulmez SE, Lassen AT, Aalykke C et al. Spironolactone use and the risk of upper gastrointestinal bleeding: a population-based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 294–99.
31. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 60: 820–5.
32. 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: 709–17.
33. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–21.
34. Zannad F, McMurray JJ, Krum H et al. for the EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11–21.
35. Pitt B, Bakris G, Ruilope LM et al. Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS). *Circulation* 2008; 118: 1643–50.
36. Ezekowitz JA, McAlister FA. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2009; 30: 469–77.
37. Eschalier R, McMurray JJ, Swedberg K et al. EMPHASIS-HF Investigators. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of the EMPHASIS-HF study subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalizations And Survival Study in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1585–93.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Напалков Дмитрий Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: dminap@mail.ru