

Актуальность назначения тройной нейрогормональной блокады в условиях реальной клинической практики: роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов

И.В. Жиров✉

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

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

Аннотация

В статье рассмотрены современные представления о роли антагонистов минералокортикоидных рецепторов, и в частности эплеренона, в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Приведены результаты рандомизированных клинических исследований, отмечено место представителей данного класса в современных клинических рекомендациях по лечению острого инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности.

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

Для цитирования: Жиров И.В. Актуальность назначения тройной нейрогормональной блокады в условиях реальной клинической практики: роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (6): 491–497. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200889

REVIEW

The relevance of prescribing triple neurohormonal blockade in real clinical practice: the role of mineralocorticoid receptor antagonists

Igor V. Zhiron✉

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

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

Abstract

In the article is outlined the main concepts use of the mineralocorticoids receptors antagonists in the treatment of congestive heart failure and systolic dysfunction after acute myocardial infarction. Claimed the pivotal role of eplerenone in the long-term treatment strategy due to decrease of mortality and improving the clinical outcomes.

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

For citation: Zhiron IV. The relevance of prescribing triple neurohormonal blockade in real clinical practice: the role of mineralocorticoid receptor antagonists. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (6): 491–497. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200889

Эплеренон является селективным блокаторминералокортикоидных рецепторов (МКР), препятствуя их связыванию с альдостероном. Эффективность эплеренона изучалась в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а также дисфункцией левого желудочка после перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ). Ниже представлено структурированное описание имеющихся доказательств применения данного лекарственного средства у пациентов с разными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Распространенность ХСН со сниженной фракцией выброса

Несмотря на достигнутые успехи, проблема ХСН остается крайне актуальной для современного здравоохранения вследствие высокой распространенности, неблагоприятного прогноза, роста числа госпитализаций в стационар по причине острой декомпенсации ХСН и связанной с этим

нагрузкой на финансовые и человеческие ресурсы. Более 1/2 всех пациентов с ХСН имеют сниженную фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) – <40% [1]. Для пациентов со сниженной ФВ ЛЖ характерен более плохой прогноз течения заболевания в сравнении с пациентами с нормальной ФВ [1–3]. По результатам Фрамингемского исследования, годовая летальность таких пациентов составляла около 20–30%, 5-летняя – около 50% [4]. С учетом постепенного «старения» населения в будущем ожидается увеличение численности пациентов с ХСН, в том числе и со сниженной ФВ ЛЖ [5].

В Российской Федерации, по последним данным, распространенность ХСН составляет около 7%, при этом практически 50% пациентов с данным диагнозом относятся ко II функциональному классу (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association – NYHA) [1, 2, 6]. Следует отметить, что около 65% пациентов с ХСН старше 60 лет, средний возраст пациента с ХСН составляет 72,8±11,9 года. Эффективность

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Жиров Игорь Витальевич** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: izhiron@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

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

современных подходов к лечению ХСН в РФ характеризуется следующими цифрами: в течение 30 дней после выписки из стационара повторно госпитализируют 31% пациентов, в течение 90 дней еще повторно госпитализируют 11%, к 180-му дню – еще 11%. В целом в течение 1 года повторно госпитализируются около 60% пациентов [7]. Данные исследований 2000-х годов свидетельствовали, что годовая летальность пациентов с ХСН составляла от 6 до 12% [4, 5]. По последним данным, общая смертность пациентов с ХСН в РФ составляет около 6% [1, 2]. Средняя продолжительность жизни пациентов с ХСН I–II ФК составляет около 7,8 года, среди пациентов с ХСН III–IV ФК средняя продолжительность жизни – 4,8 года [4, 5].

Стандартная терапия ХСН

Современные подходы к лечению ХСН направлены на достижение следующих целей: профилактика развития ХСН, предотвращение трансформации бессимптомной в симптомную форму, устранение симптомов ХСН, замедление прогрессирования болезни путем защиты сердца и других органов-мишеней (мозг, почки, сосуды), улучшение качества жизни пациентов, уменьшение количества госпитализаций и улучшение прогноза [2, 8, 9]. Согласно современным представлениям причиной развития клинической симптоматики ХСН является нейрогормональная активация, связанная с повышением активности симпатической нервной и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Таким образом, блокада данных систем представляется основополагающей задачей в лечебной стратегии у пациентов с ХСН. Для достижения этих целей пациентам назначается комбинированная терапия, представленная следующими классами основных препаратов: ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА), β -адреноблокаторами (β -АБ), антагонистами МКР (АМКР), ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитором (АРНИ), ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, а также диуретиками при наличии симптомов застоя [2, 8, 9].

Обоснование применения АМКР в комплексной схеме лечения ХСН

Альдостерон – минералокортикоидный гормон, секретруемый корой надпочечников. Воздействуя на рецепторы в эпителиальных и неэпителиальных тканях, альдостерон вызывает повышение артериального давления (АД), увеличивает реабсорбцию натрия, задержку жидкости и снижение уровня калия. Увеличение секреции альдостерона, в свою очередь, является ответом на активацию ренин-ангиотензиновой системы и повышение синтеза ангиотензина II (АТ II) или на повышение уровня калия плазмы крови. Кроме того, обнаружен локальный синтез альдостерона в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, в сердечной мышце. Рецепторы альдостерона были обнаружены в почках, сердце и центральной нервной системе. Местная секреция альдостерона также регулируется АТ II и изменениями водно-электролитного баланса [10–13].

В экспериментальных моделях было показано, что активация МКР стимулирует кардиальный фиброз. У пациентов с сердечной недостаточностью (СН), а также у пациентов после инфаркта миокарда (ИМ) использование АМКР снижало скорость обмена внеклеточного матрикса, которую оценивали посредством измерения уровней биомаркеров коллагена в сыворотке. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют, что АМКР благоприятно влияет также на несколько других важных механизмов, для которых доказана роль в прогрессировании СН [10–13].

С начала 1980-х годов на фоне широкого использования ИАПФ в комплексной терапии ХСН стало известно, что их применение также приводит к снижению ангиотензинза-

висимого синтеза альдостерона. Возник вопрос о целесообразности и необходимости применения антагонистов альдостерона у больных с ХСН при условии, что терапия ИАПФ позволяет контролировать активность АТ II и альдостерона. Более того, в исследовании CONSENSUS было показано, что сочетанное применение эналаприла и спиронолактона в значительной степени увеличивало риск возникновения нежелательных явлений, прежде всего ухудшения функции почек и гиперкалиемии [14]. В итоге в выводах клинического исследования CONSENSUS было записано, что перед назначением ИАПФ больному с ХСН необходимо отменить антагонисты альдостерона. Следует отметить, что подобные наблюдения относились к сочетанию ИАПФ и высоких доз спиронолактона – 100 мг/сут и более. В результате антагонисты альдостерона стали постепенно вытесняться из комплекса терапии ХСН, и их применение не было рекомендовано в комбинации с ИАПФ [14].

В 1990-е годы появился целый ряд публикаций, свидетельствующих об отсутствии у ИАПФ способности эффективно контролировать активность альдостерона при длительном применении у больных с ХСН. Оказалось, что первоначальный эффект применения ИАПФ нестабилен. С течением времени у больных с ХСН наблюдается постепенное увеличение активности альдостерона, что связано как с активацией альтернативных стимулов его синтеза, так и с наличием дополнительных путей, обеспечивающих реактивацию образования АТ II. Тем не менее повышение концентрации альдостерона у пациентов с ХСН встречается чаще и развитие феномена «ускользания» блокады синтеза альдостерона может иметь место при отсутствии реактивации образования АТ II [15]. Так, несмотря на применение ИАПФ, до 40% пациентов имеют концентрацию альдостерона в плазме выше 144 пг/мл, а развитие феномена «ускользания» блокады синтеза альдостерона может в значительной степени варьировать и происходить у 20–50% пациентов с ХСН и левожелудочковой дисфункцией [15].

Следует отметить, что развитие феномена «ускользания» блокады синтеза альдостерона характерно для терапии не только ИАПФ, но и БРА, и в настоящее время эта комбинация противопоказана [16, 17].

Хорошо известно, что длительная повышенная активность альдостерона приводит к развитию целого ряда нежелательных изменений в сердечно-сосудистой системе. Это предполагает многообразие потенциальных положительных эффектов у антагонистов альдостерона, подтверждением чему служат результаты ряда проведенных за последние годы исследований [9, 16].

Эффективность эплеренона у пациентов с ХСН

Первым доказательством возможности применения эплеренона (следует отметить, что все исследования проводились с использованием оригинального препарата Инспра) для лечения больных с ХСН (II–IV ФК по NYHA) стали результаты исследования, в котором он сравнивался со спиронолактоном [18]. Целью этого исследования была оценка эффективности и безопасности эплеренона, назначаемого больным со стабильным течением ХСН в дополнение к стандартной терапии, включающей ИАПФ, диуретики и дигоксин. Эплеренон назначался в дозах 25, 50 и 100 мг/сут. Больные из группы контроля получали спиронолактон 25 мг/сут или плацебо. Всего в исследование был включен 321 больной. Через 12 нед от начала лечения и в группе эплеренона, и в группе спиронолактона отмечались значительное снижение уровня натрийуретического пептида, а также увеличение уровня альдостерона и ренина мочи в сравнении с плацебо. Достоверными различия становились при приеме эплеренона в дозе 50 мг/сут и выше. У пациентов, принимавших 100 мг эплеренона в сутки, отмечалось статистически значимое увеличение числа случаев гиперкалиемии (уровень калия выше 6 мэкв/л) – 12% против 8,7%

Таблица 1. Риск развития первичных конечных точек у больных повышенного риска с ХСН II класса по NYHA, получавших эплеренон при сравнении с плацебо

Группы риска	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p
Возраст >75 лет	0,66	0,49–0,88	0,0044
СД 2-го типа	0,54	0,42–0,70	0,0001
СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²	0,62	0,49–0,79	0,0001
АД ниже медианного значения (<123 мм рт. ст.)	0,62	0,51–0,79	0,0001

в группе спиронолактона. У мужчин, получавших спиронолактон, увеличение уровня тестостерона встречалось чаще, чем в группе эплеренона. По влиянию на толерантность к физическим нагрузкам группы не отличались [18].

В плацебо-контролируемое клиническое исследование EMPHASIS-HF с эплереноном были включены 2737 пациентов с ХСН II ФК и выраженной систолической дисфункцией ЛЖ (средняя ФВ ЛЖ в исследовании составила 26,1%) [19]. Критерием включения в исследование являлся показатель ФВ ЛЖ $\leq 30\%$ или $\leq 35\%$ при величине комплекса QRS >130 мс, рандомизация в исследование была возможной или после госпитализации больного в течение ближайших 6 мес по какой-либо сердечно-сосудистой причине, или, если таковой не было, при наличии повышенного уровня одного из натрийуретических пептидов: мозгового натрийуретического пептида (BNP) ≥ 250 пг/мл или N-терминального фрагмента BNP – NT-proBNP ≥ 500 пг/мл у мужчин и ≥ 750 пг/мл у женщин. В исследование не включались пациенты после ОИМ, с тяжелой ХСН III–IV ФК, тяжелым нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации – СКФ ≤ 30 мл/мин) и исходным уровнем калия крови >5,0 ммоль/л [20].

Следует подчеркнуть, что в данное исследование были включены пациенты со всем спектром сопутствующей патологии, встречающейся в реальной клинической практике, что дает право имплементировать полученные данные на всю популяцию пациентов с ХСН [20].

Крайне важным фактом являлось то, что 94% пациентов в группе активного лечения АМКР перед включением принимали ИАПФ/БРА и 86,6% – β -АБ. Таким образом, в данном трайле сравнивалась тройная и двойная нейрогормональная блокада [19].

Эплеренон вначале назначался в дозе 25 мг 1 раз в сутки, и доза увеличивалась через 4 нед до 50 мг 1 раз в сутки (либо лечение начинали с дозы 25 мг каждый второй день и через 4 нед переходили на ежедневный прием этой дозы, если оценочная СКФ составляла от 30 до 49 мл/мин/1,73 м²) при условии, что уровень калия в сыворотке не превышал 5,0 ммоль/л.

Впоследствии исследователи оценивали пациентов каждые 4 мес и уменьшали дозу исследуемого препарата, если уровень калия в сыворотке составлял от 5,5 до 5,9 ммоль/л, и временно отменяли исследуемый препарат, если уровень калия в сыворотке составлял 6,0 ммоль/л или выше. Уровень калия в крови повторно измерялся в пределах 72 ч после снижения дозы или отмены препарата, и исследуемый препарат повторно назначали лишь в том случае, если уровень калия был ниже 5,0 ммоль/л [19].

Первичной конечной точкой являлась комбинация смерти от сердечно-сосудистых причин или первой госпитализации по поводу СН. Заранее определенными протоколом вторичными исходами были госпитализация по поводу СН или смерть от любой причины, смерть от сердечно-сосудистых причин, госпитализация вследствие любой причины и госпитализация по поводу СН. Подтверждение клинических исходов проводилось независимым комитетом в соответствии с заранее определенными критериями.

Для комитета по мониторингу данных и безопасности были запланированы два промежуточных анализа первичного клинического исхода после возникновения примерно 271 и 542 событий. Заранее статистически была определена

на рекомендация для прекращения исследования в случае выявления явного преимущества активного лечения (двусторонний $p < 0,001$ в пользу эплеренона). После второго промежуточного анализа комитет по мониторингу данных и безопасности сообщил сопредседателям исполнительного комитета исследования о том, что заранее определенная граница для выявления явного преимущества была пройдена, и исполнительный комитет принял решение остановить исследование [19]. Итак, что же послужило причиной столь значимого решения?

Самым главным результатом исследования явился факт того, что, несмотря на то, что пациенты исходно имели II ФК и находились на двойной нейрогормональной блокаде, присоединение к лечению селективного АМКР эплеренона в средней дозе 39,1 \pm 3,8 мг/сут (25–50 мг) в значительной степени улучшало клиническое течение заболевания и прогноз больных с ХСН. Прежде всего добавление эплеренона сопровождалось снижением риска смерти по сердечно-сосудистой причине и/или госпитализации из-за ХСН (первичная конечная точка исследования) на 37% ($p < 0,001$) [19].

При этом эплеренон уменьшал и каждый из компонентов первичной комбинированной конечной точки: снижение риска смерти по сердечно-сосудистой причине (24%, $p = 0,01$), уменьшение количества госпитализаций из-за прогрессирования ХСН (42%, $p < 0,001$), являвшихся предварительными определенными вторичными конечными точками исследования.

Более того, терапия эплереноном приводила к снижению как риска смерти, так и числа госпитализаций больных с ХСН по любой причине соответственно на 24% ($p = 0,008$) и 23% ($p < 0,001$), а также снижению риска смерти из-за прогрессирования СН на 32% ($p = 0,05$). Следует также отметить, что на терапии эплереноном частота возникновения мерцательной аритмии была гораздо ниже, чем в группе сравнения: 25 (2,7%) из 911 против 40 (4,5%) из 883; ИР 0,58, 95% доверительный интервал 0,35–0,96; $p = 0,034$ [19].

Проведение последующего анализа показало, что эффект применения эплеренона прослеживался во всех группах больных и не зависел от возраста, пола, расовой принадлежности, этиологии СН, сопутствующей терапии, уровня АД, функции почек (табл. 1).

Таким образом, тройная нейрогормональная блокада с применением ИАПФ/БРА, β -АБ и АМКР была статистически достоверно и клинически значимо более эффективной по сравнению с двойной блокадой [19]. Аналогичные результаты, доказавшие клинически значимую и статистически достоверную эффективность эплеренона, были продемонстрированы японскими авторами в схожем по дизайну моноэтническом исследовании J-EMPHASIS-HF [21].

Крайне важен также факт того, что повышение эффективности терапии при добавлении эплеренона сопровождалось благоприятным профилем безопасности лечения. Терапия АМКР чаще приводила к развитию гиперкалиемии по сравнению с плацебо – повышение уровня калия >5,5 ммоль/л в исследовании было зарегистрировано у 158 (11,8%) пациентов в группе эплеренона и у 96 (7,2%) – в группе плацебо ($p < 0,001$). Это требовало коррекции дозы препарата, но не служило причиной прекращения лечения эплереноном: число выбывших пациентов из исследования из-за гиперкалиемии было абсолютно сопоставимым в обеих группах – соответственно 1,1% против 0,9% за весь

период наблюдения. Терапия эплереноном не провоцировала развитие гинекомастии и не сопровождалась ухудшением функции почек – в группе плацебо это происходило даже несколько чаще (2,3%), чем у больных, находившихся на активной терапии (1,9%). Важно, что эпизоды гипокалиемии (<3,5 ммоль/л) достоверно чаще возникали у больных в группе плацебо (11% против 7,5%, $p=0,002$) [19]. Необходимо отметить, что в исследованиях, проведенных в последние годы, авторы отмечают схожий благоприятный профиль эффективности и безопасности применения эплеренона как в общей популяции пациентов с ХСН, так и в особых подгруппах (например, с гипокалиемией, тахикардией) [22–24].

Таким образом, добавление эплеренона к рекомендованной схеме лечения ХСН со сниженной ФВ ЛЖ у пациентов II ФК приводило к статистически достоверным и клинически значимым благоприятным эффектам. Частота возникновения первичной конечной точки – смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу СН – составила 18,3% в группе эплеренона по сравнению с 25,9% в группе плацебо. Этот эффект был последовательным во всех заранее определенных подгруппах. При лечении эплереноном было выявлено также снижение как частоты смерти от всех причин, так и частоты госпитализации по любой причине.

Крайне важно отметить, что риск гипокалиемии был существенно снижен среди пациентов, получавших эплеренон. Кроме того, у пациентов не повышался риск развития гинекомастии и мастодинии, специфических осложнений при приеме неконкурентных ингибиторов МКР (спиронолактона). Это значимо улучшает переносимость препарата, приверженность пациента лечению и, в конечном счете, приводит к улучшению эффективности проводимой терапии.

Считаем целесообразным подчеркнуть, что наличие оригинального эплеренона (Инспра) в комплексной схеме лечения пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ позволяет также значимо экономить финансовые ресурсы здравоохранения и вести к уменьшению затрат на лечение пациентов данной группы без ухудшения качества оказания медицинской помощи [25–27].

Эффективность эплеренона у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ после ОИМ

Целью двойного слепого многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) было изучение потенциальной пользы от применения эплеренона у пациентов с ОИМ (ИМ) [28].

Больные рандомизировались в группы эплеренона (от 25 мг через день до 50 мг ежедневно) или плацебо. Начальная доза препарата составляла 25 мг/сут и изменялась в зависимости от уровня калия при дальнейших контрольных определениях. В исследование включались больные с ОИМ (3–14-е сутки) вне зависимости от формы, подтвержденным стандартными клиническими и лабораторными критериями, и ФВ ЛЖ<40%. Обязательным условием для больных без сахарного диабета (СД) была хотя бы однократная регистрация одного из признаков СН: хрипов в легких, венозного застоя в легких по данным рентгеновского исследования, наличия третьего тона при аускультации сердца. Для больных СД наличие признаков СН не было обязательным. В исследование не включались больные, принимавшие калийсберегающие диуретики, а также с повышенными уровнями креатинина (>220 мкмоль/л) и калия (>5 ммоль/л) при первом лабораторном исследовании [28].

Всего в 674 центрах из 37 стран были включены 6642 больных. Между группами эплеренона ($n=3319$) и плацебо ($n=3313$) не было достоверной разницы по основному исходному показателю. Большинство пациентов

в обеих группах получали стандартное современное медикаментозное лечение ИМ: 75% – β -АБ, 87% – ИАПФ, 88% – ацетилсалициловую кислоту (АСК). Средняя продолжительность наблюдения составила 16 мес.

В группе эплеренона от всех причин умерли 478 (14,4%), в группе плацебо – 554 (16,7%); относительный риск (ОР) 0,85, $p=0,008$; от сердечно-сосудистых причин – соответственно 407 (12,3%) и 483 (14,6%); ОР 0,83, $p=0,005$. По сравнению с группой плацебо в группе эплеренона было на 15% меньше случаев госпитализаций по причине СН (ОР 0,85; $p=0,03$) и на 8% меньше госпитализаций по любой причине (ОР 0,92; $p=0,02$).

Применение эплеренона влияло на ряд показателей обмена: уровень калия сыворотки крови, креатинина, глюкозы. В сравнении с группой плацебо в группе эплеренона было меньше случаев гипогликемии (1,1% против 0,6%; $p<0,001$) и достоверно больше случаев как гиперкалиемии вообще (2,0% против 3,4%, $p<0,001$), так и выраженной гиперкалиемии (калий >6,0 ммоль/л). Гипокалиемия достоверно чаще возникала у принимавших плацебо. В целом уровень калия сыворотки крови повысился за 1 год наблюдения по сравнению с исходным уровнем на 0,3 ммоль/л в группе эплеренона и на 0,2 ммоль/л в группе плацебо ($p<0,001$). Уровень креатинина повысился за 1 год наблюдения по сравнению с исходным на 5,3 мкмоль/л в группе эплеренона и на 1,8 мкмоль/л в группе плацебо ($p<0,001$) [28].

При планировании исследования предполагалось оценить эффективность эплеренона не только у всех включенных больных, но и в отдельных подгруппах пациентов. Такой анализ показал, что лечение эплереноном достоверно снижало смертность от всех причин: у женщин, у больных моложе 65 лет, с пульсовым АД при включении >45 мм рт. ст., с уровнем калия в сыворотке крови при включении <4 ммоль/л, с уровнем креатинина в тот же период времени <96 мкмоль/л, у больных без СД, у больных с артериальной гипертензией до включения, у больных с ФВ ЛЖ<35%, у больных, не подвергавшихся чрескожному коронарному вмешательству в первые 14 дней после ИМ, послужившего поводом для включения, у получавших лечение и β -АБ, и ИАПФ, получавших лечение диуретиками или АСК.

Также при анализе эффективности исследуемого лечения в отдельных подгруппах выявлено, что эплеренон снижал риск сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация из-за сердечно-сосудистых причин) у мужчин, у больных моложе 65 лет, с пульсовым АД при включении >45 мм рт. ст., с уровнем калия в сыворотке при включении <4 ммоль/л, с уровнем креатинина в тот же период времени <96 мкмоль/л, без СД, с артериальной гипертензией до включения, с ФВ ЛЖ<35%, подвергавшихся чрескожному коронарному вмешательству в первые 14 дней с момента ИМ, получавших лечение и β -АБ, и ИАПФ, получавших или не получавших ИАПФ, получавших диуретики, АСК, гиполипидемические препараты [28].

Крайне важен факт того, что ни в одной из выделенных подгрупп применение эплеренона не было связано с достоверным увеличением числа осложнений.

Таким образом, длительное лечение эплереноном в дозе от 12,5 до 50 мг/сут под контролем уровня калия, начатое в первые 3–14 сут ИМ у больных с низкой ФВ ЛЖ (<40%) и клиническими признаками недостаточности кровообращения и/или СД в добавление к стандартному лечению (АСК, β -АБ, ИАПФ), оказалось эффективным в отношении снижения смертности от всех причин и предотвращения сердечно-сосудистых осложнений. Дополнительные субанализы данного трайла продемонстрировали высокую эффективность раннего назначения эплеренона как на госпитальные, так и на среднесрочные и долгосрочные результаты [29].

Исследование EPHESUS имело определенные ограничения, связанные как с критериями включения в выборку,

так и со сроками назначения эплеренона (начиная с 3-го дня заболевания). В связи с этим целью другого двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования (REMINDER) было получение доказательств эффективности эплеренона, назначенного в течение 1-х суток ОИМ.

В исследование REMINDER были включены 1012 больных с ОИМ с подъемом сегмента ST (ОИМпST), без СН в анамнезе или признаков текущей СН, с ФВ ЛЖ < 40%, без почечной недостаточности. Пациенты получали эплеренон 25–50 мг/сут или плацебо на фоне стандартной терапии. Титрация дозы эплеренона осуществлялась на 2-е сутки до 50 мг в соответствии с уровнем калия сыворотки и функцией почек [30].

Лечение начиналось в течение первых 24 ч после появления симптомов болезни, желательно в течение первых 12 ч. Комбинированная первичная конечная точка включала: сердечно-сосудистую смертность, увеличение длительности данной или повторную госпитализацию в связи с развитием СН, устойчивую желудочковую тахикардию или фибрилляцию желудочков, а также снижение ФВ ЛЖ < 40% или повышение уровня натрийуретических пептидов через 1 мес после рандомизации.

В результате через 10,5 мес наблюдения первичная конечная точка была ниже в группе эплеренона – 18,4% (93 случая), чем в группе плацебо – 29,6% (150 случаев), со значительным (43%) снижением ОР ($p < 0,0001$). Натрийуретические пептиды (BNP и NT-proBNP) оказались повышенными через 1 мес у 25,9% контрольных пациентов и 16% в группе эплеренона ($p < 0,0002$). Другие элементы комбинированной конечной точки недостоверно отличались между двумя группами при более низкой их частоте в группе эплеренона [30].

В исследовании REMINDER был подтвержден оптимальный профиль безопасности эплеренона. Не было разницы по уровню гиперкалиемии ни в группе эплеренона, ни в группе плацебо, при этом в контрольной группе чаще встречалась гипокалиемия ($p = 0,0002$) [30].

Сравнительная характеристика эплеренона и спиронолактона

Влияние АМКР на прогноз больных с ХСН впервые было показано в исследовании RALES (Randomized Aldacton Evaluation Study), в котором изучалось влияние неселективного блокатора рецепторов альдостерона спиронолактона на выживаемость больных с тяжелой СН (III–IV ФК по NYHA) и тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ 25,4%). В исследование были включены 1663 больных, рандомизированных в 2 группы. Одна из групп получала в дополнение к стандартной терапии (ИАПФ, диуретики и др.) плацебо, вторая – спиронолактон в минимальной дозе (25 мг). Главной целью исследования была оценка влияния низких доз спиронолактона (12,5–50 мг/сут) на смертность больных с ХСН от всех причин. Средняя доза спиронолактона в протоколе составила 26 мг/сут. Срок наблюдения составил 2 года, в результате в группе спиронолактона были достигнуты снижение общей смертности на 30% ($p < 0,001$) и уменьшение количества повторных госпитализаций на 35%. При анализе вторичных конечных точек оказалось, что прием спиронолактона достоверно снижает риск смерти по сердечной причине на 31%, от прогрессирования СН – на 36% и риск внезапной смерти – на 29% [31].

При этом, несмотря на применение минимальных доз спиронолактона, значительной оказалась частота побочных эффектов, основной причиной выбытия больных стало развитие гинекомастии в группе спиронолактона – 10% по сравнению с группой плацебо – 1%.

Эплеренон примерно в 20 раз менее активен в отношении МКР, чем спиронолактон, однако в значительно меньшей степени связывается с белками плазмы. В итоге это

обеспечивает сравнимый со спиронолактоном эффект в отношении МКР. Хотя сродство эплеренона к МКР меньше, чем у спиронолактона, он обладает высокой степенью селективности в отношении этих рецепторов по сравнению с рецепторами андрогенов и прогестерона [13]. Этим объясняются его лучшая, по сравнению со спиронолактоном, переносимость и меньшая частота развития побочных эффектов (гинекомастия, мастодиния, импотенция, гирсутизм, нарушение менструального цикла) [32]. В отличие от спиронолактона период полувыведения эплеренона составляет 4–6 ч, он не имеет активных метаболитов (метаболизируется с участием изофермента CYP3A4 цитохрома P450), и насыщение препаратом наступает уже через 48 ч от начала терапии. Для достижения адекватной блокады альдостерона *in vivo* требуется доза эплеренона, составляющая 50–75% от дозы спиронолактона. Экскреция эплеренона происходит почками и через желудочно-кишечный тракт [12]. Основные эффекты спиронолактона реализуются благодаря наличию активных метаболитов канреноата и канренона (период полувыведения составляет от 17 до 22 ч), которые элиминируются из организма с мочой и желчью (метаболизируется в печени) [33].

Таким образом, селективный АМКР эплеренон имеет несомненные преимущества перед спиронолактоном. Мощная доказательная база, лучший профиль безопасности, переносимости, предсказуемый дозозависимый эффект, не связанный с функцией печени, позволяют рекомендовать этот препарат как средство выбора для блокады альдостерона у пациентов с СН как после перенесенного ИМ, так и вследствие других причин.

Место эплеренона в современных клинических рекомендациях

Считаем целесообразным процитировать современные клинические рекомендации по применению АМКР у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями:

- Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по ХСН (2016 г.): АМКР рекомендованы пациентам с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ при наличии симптомов, несмотря на терапию ИАПФ и β -АБ, для уменьшения риска госпитализации по причине ХСН и смерти (IA) [8].
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической и острой СН (Минздрав России, 2016) [примечание экспертов – в 2020 г. появятся Федеральные клинические рекомендации Российского кардиологического общества (РКО)/Минздрава России, в настоящий момент находятся на одобрении]: АМКР рекомендованы всем больным, имеющим симптомы ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$; препарат выбора – эплеренон [2].
- Рекомендации Американского колледжа кардиологов (ACC)/Американской ассоциации сердца (AHA) по ведению СН (дополнение 2017 г.): назначение АМКР оправдано пациентам II–IV ФК по NYHA, находящимся в стадии С течения СН при ФВ ЛЖ < 40%, клиренсе креатинина > 30 мл/мин и уровне калия < 5,0 мэкв/л (класс рекомендаций I) [34].
- Рекомендации Канадского сердечно-сосудистого общества по ведению СН (дополнение 2017 г.): рекомендовано назначение АМКР пациентам с признаками ХСН и ФВ ЛЖ < 40% и пациентам с ФВ ЛЖ < 30% без признаков ХСН и СД (сильная рекомендация; доказательство высокого качества) [35].
- Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST – ОКСбпСТ (2015 г.): АМКР, в особенности эплеренон, рекомендованы для уменьшения риска сердечно-сосудистых госпитализаций и смерти у пациентов с ФВ ЛЖ < 40%, СН или СД после перенесенного ОКСбпСТ (IB) [36].
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с ОКСбпСТ (Минздрав России):

у больных с ИМ при ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ в сочетании с СН или СД, не имеющих существенного снижения функции почек (уровень креатинина в крови $> 2,5$ мг/дл у мужчин или $> 2,0$ мг/дл у женщин) и гиперкалиемии (уровень калия в крови $> 5,0$ ммоль/л) в добавление к терапевтическим дозам ИАПФ и β -АБ показано использование блокатора рецепторов альдостерона (предпочтительно эплеренона); класс I, уровень B [37].

- Рекомендации АНА/АСС по ведению пациентов с ОКСбпСТ (2014 г.): блокада альдостерона рекомендована пациентам без выраженной дисфункции почек (креатинин $> 2,5$ мг/дл у мужчин или $> 2,0$ мг/дл у женщин) или гиперкалиемии (калий $> 5,0$ мэкв/л), уже получающим терапевтические дозы ИАПФ и β -АБ и с ФВ ЛЖ $< 40\%$, СД или признаками ХСН (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [38].
- Рекомендации ESC по ведению пациентов с ОИМпСТ (2017 г.): АМКР (эплеренон) рекомендован всем пациентам с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ $< 40\%$) или СН после перенесенного ИМпСТ (IB) [39].
- Диагностика и лечение больных с ОИМпСТ (Общество специалистов по неотложной кардиологии, 2013): применение эплеренона в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии, включавшей β -АБ и ИАПФ, показано больным с ФВ $< 40\%$ в сочетании с признаками ХСН или СД. В большинстве случаев титрование дозы можно начать на 3–14-е сутки заболевания при условии, что уровень креатинина в крови у мужчин составлял $< 2,5$ мг/дл (220 мкмоль/л) или < 2 мг/дл (177 мкмоль/л) у женщин, а уровень калия в крови – < 5 ммоль/л [40].
- Рекомендации АСС/АНА по ведению ИМпСТ (2013 г.): антагонисты альдостерона следует назначить пациенту со ИМпСТ без противопоказаний, уже получающему ИАПФ и β -АБ при ФВ ЛЖ $< 40\%$, с симптомами СН или наличием СД (класс рекомендаций I, уровень доказательности B) [41].
- Федеральные клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность» (РКО, Минздрав России, 2020): АМКР рекомендуются всем пациентам с ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ для снижения риска госпитализации из-за СН и смерти. При применении АМКР в комбинации с ИАПФ/БРА и β -АБ наиболее опасно развитие выраженной гиперкалиемии $\geq 6,0$ ммоль/л, что встречается в повседневной клинической практике значительно чаще, чем в проведенных исследованиях. Альдостерона антагонисты должны назначаться как во время стационарного лечения, так и амбулаторно, если не были назначены ранее [42].

Таким образом, тройная нейрогормональная блокада (ИАПФ или при его непереносимости БРА + β -АБ + АМКР) в схеме лечения пациентов с ХСН или систолической дисфункцией ЛЖ после перенесенного ОИМ доказала свое клиническое преимущество и, следовательно, является основой терапии данной категории пациентов с целью улучшения выживаемости, снижения риска ранней и отдаленной смертности, снижения частоты госпитализаций по поводу СН, уменьшения клинической симптоматики. АМКР продолжают оставаться обязательным компонентом терапии пациентов с ХСН в случае замены ИАПФ или БРА на АРНИ.

Применение эплеренона, в отличие от неселективных АМКР, обладает более благоприятным профилем безопасности и переносимости. Гиперкалиемия, развивающаяся на фоне терапии эплереноном, является управляемой и не оказывает неблагоприятного действия на клинические исходы пациентов данной группы.

Конфликт интересов. Автор получает гонорары за выступления от компаний «Виатрис», «Пфайзер».

Conflict of interests. The author receives royalties for performances from Viatris, Pfizer.

Литература/References

1. Фомин И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации. В кн.: Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.Н., Беленков Ю.Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность. М.: GEOTAR-Media, 2010; с. 7-77 [Fomin IV. Epidemiologia khronicheskoi serdchnoi nedostatochnosti v Rossiiskoi Federatsii. In: Ageev FT, Arutiunov GN, Belenkov IuN, et al. Khronicheskaiia serdchnaia nedostatochnost'. Moscow: GEOTAR-Media, 2010; p. 7-77 (in Russian)].
2. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Нарусов О.Ю., и др. Диагностика и лечение хронической и острой сердечной недостаточности. *Кардиологический вестн.* 2016;2:3-33 [Tereshchenko SN, Zhiron IV, Narusov Olu, et al. Diagnostika i lechenie khronicheskoi i ostroi serdchnoi nedostatochnosti. *Kardiologicheskii vestn.* 2016;2:3-33 (in Russian)].
3. Ponikowski P, Anker S, Al Habib K, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide: Addressing heart failure. *ESC Heart Failure.* 2014;1(1):4-25. DOI:10.1002/ehf2.12005
4. Levy D, Kenchaiah S, Larson M, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:1397-402.
5. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133(4):e38-360. DOI:10.1161/CIR.0000000000000350
6. Ситникова М.Ю., Юрченко А.В., Лясникова Е.А., и др. Результаты Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности в 3 субъектах Российской Федерации. *Кардиология.* 2015;55(10):13-21 [Sitnikova Mlu, Iurchenko AV, Liasnikova EA, et al. Rezultaty Rossiiskogo hospital'nogo registra khronicheskoi serdchnoi nedostatochnosti v 3 sub'ektakh Rossiiskoi Federatsii. *Kardiologiya.* 2015;55(10):13-21 (in Russian)].
7. 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. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2014;15(2):67-75 [Arutiunov AG, Rylova AK, Arutiunov GP. Registr gositalizirovannykh patsientov s dekompensatsiei krovoobrashcheniia (registr Pavlovskoi bol'nitsy). Soobshchenie 2. Klinicheskoe znachenie i prognosticheskaiia rol' nekotorykh parametrov, opredeliaemykh pri fizikal'nom i instrumental'nom obsledovanii patsientov s dekompensatsiei krovoobrashcheniia. *Zhurnal Serdchnaia Nedostatochnost'.* 2014;15(2):67-75 (in Russian)].
8. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128
9. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guidelines for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147-e239.
10. Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G, et al. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science.* 1987;237(4812):268-75.
11. Cook CS, Berry LM, Kim DH, et al. Involvement of CYP3A in the metabolism of eplerenone in humans and dogs: differential metabolism by CYP3A4 and CYP3A5. *Drug Metab Dispos.* 2002;30(12):1344-51.
12. Degasparo M, Joss U, Ramjoue A, et al. Three new epoxy-spiroolactone derivatives: characterization in vivo and in vitro. *J Pharmacol Exp Ther.* 1987;240:650-6.
13. Delyani J, Myles K, Funder J, et al. Eplerenone (SC 66110), a highly selective aldosterone antagonist. *Am J Hypertens.* 1998;11:94A.
14. Терещенко С.Н., Жиров И.В. Хроническая сердечная недостаточность. В кн.: Руководство по кардиологии. Под ред. Е.И. Чазова. Т. 4. М.: Практика, 2014; с. 192-291 [Tereshchenko SN, Zhiron IV. Khronicheskaiia serdchnaia nedostatochnost'. In: Rukovodstvo po kardiologii. Ed. El Chazov. V. 4. M.: Praktika, 2014; p. 192-291 (in Russian)].
15. Lee A, MacFadyen R, Struthers A. Neurohormonal reactivation in heart failure patients on chronic ACE inhibitor therapy: a longitudinal study. *Eur J Heart Fail.* 1999;1(4):401-6.
16. Guichard J, Clark D III, Calhoun D, Ahmed M. Aldosterone receptor antagonists: current perspectives and therapies. *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:321-31.
17. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Осмоловская Ю.Ф. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в лечении больных с сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда с хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив.* 2013;85(12):137-44 [Tereshchenko SN, Zhiron IV, Osmolovskaia IuF. Antagonisty mineralokortikoidnykh retseptorov v lechenii bol'nykh s serdchnoi nedostatochnost'iu posle infarkta miokarda s khronicheskoi serdchnoi nedostatochnost'iu. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh).* 2013;85(12):137-44 (in Russian)].
18. McMachon E. Recent studies with eplerenone, a novel selective aldosterone receptor antagonist. *Curr Opin Pharmacol.* 2001;1:190-6.
19. 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.
20. Zannad F, McMurray J, 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.
21. Tsutsui H, Ito H, Kitakaze M, et al. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Eplerenone in Japanese Patients With Chronic Heart Failure (J-EMPHASIS-HF). *Circ J.* 2017;82(1):148-58. DOI:10.1253/circj.CJ-17-0323

22. Ferreira J, Duarte K, McMurray J, et al. Data-Driven Approach to Identify Subgroups of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Patients With Different Prognoses and Aldosterone Antagonist Response Patterns. *Circ Heart Fail.* 2018;11(7):e004926. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.004926
23. Rossignol P, Girerd N, Bakris G, et al. Impact of Eplerenone on Cardiovascular Outcomes in Heart Failure Patients With Hypokalaemia. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(6):792-9. DOI: 10.1002/ehfj.688
24. Chin K, Collier T, Pocock S, et al. Impact of eplerenone on major cardiovascular outcomes in patients with systolic heart failure according to baseline heart rate. *Clin Res Cardiol.* 2019;108(7):806-14. DOI:10.1007/s00392-018-1410-4
25. Ademi Z, Pasupathi K, Liew D. Cost-Effectiveness of Eplerenone Compared to Usual Care in Patients With Chronic Heart Failure and NYHA Class II Symptoms, an Australian Perspective. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(18):e3531. DOI:10.1097/MD.0000000000003531
26. Athanasakis K, Bilitou A, Lee D, et al. Cost-effectiveness of Eplerenone in NYHA Class II Chronic Heart Failure Patients With Reduced LVEF: An Analysis for Greece. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2016;8:583-90. DOI:10.2147/CEOR.S107831
27. Girerd N, Collier T, Pocock S, et al. Clinical benefits of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms when initiated shortly after hospital discharge: analysis from the EMPHASIS-HF trial. *Eur Heart J.* 2015;36(34):2310-7.
28. 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.
29. Beygui F, Van Belle E, Ecollan P, et al. Individual participant data analysis of two trials on aldosterone blockade in myocardial infarction. *Heart.* 2018;104(22):1843-9. DOI:10.1136/heartjnl-2018-312950
30. Montalescot G, Pitt B, Lopez de Sa E, et al., REMINDER Investigators. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study. *Eur Heart J.* 2014;35(34):2295-302.
31. Pitt B, Zannad F, Remme W, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341:709-17.
32. Мареев В.Ю., Скворцов А.А. Блокада эффектов альдостерона у больных сердечной недостаточностью: современный взгляд на проблему – эплеренон (часть II). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2011;12(4):222-7 [Mareev Vlu, Skvortsov AA. Blokada effektivov al'dosterona u bol'nykh serdechnoi nedostatochnost'iu: sovremenniy vzgliad na problemu – eplerenon (chast' II). *Zhurnal Serdechnaia Nedostatochnost'.* 2011;12(4):222-7 (in Russian)].
33. Margolis J, Gerber R, Roberts C, et al. Adherence to Aldosterone-blocking Agents in Patients with Heart Failure. *Am J Therapeutics.* 2010;17:446-54.
34. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *JACC.* 2017;70(6):776-803.
35. Ezekowitz J, O'Meara E, McDonald M, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol.* 2017;33:1342-433.
36. Roffi M, Patroo C, Collet J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315. DOI:10.1093/eurheartj/ehv320
37. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Режим доступа: http://acutecardio.ru/sadm_files/recommendations/NSTEACS_1.pdf [Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom bez pod'ema segmenta ST elektrokardiogrammy. Available at: http://acutecardio.ru/sadm_files/recommendations/NSTEACS_1.pdf (in Russian)].
38. 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-e228.
39. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 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(21):1991. DOI:10.1093/eurheartj/ehx637
40. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Режим доступа: http://acutecardio.ru/sadm_files/recommendations/STEACS_2.pdf [Diagnostika i lechenie bol'nykh ostrym infarktom miokarda s pod'emom segmenta ST elektrokardiogrammy. Available at: http://acutecardio.ru/sadm_files/recommendations/STEACS_2.pdf (in Russian)].
41. O'Gara P, Kushner F, Ascheim D, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *JACC.* 2013;61(4):e78-e140.
42. Терещенко С.Н., Галевич А.С., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. *Клинические рекомендации 2020. Рос. кардиол. журн.* 2020;25(11):311-74 [Tereshchenko SN, Galavich AS, Uskach TM, et al. Khronicheskaya serdechnaia nedostatochnost'. *Klinicheskie rekomendatsii 2020. Ros. kardiolog. zhurn.* 2020;25(11):311-74 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.06.2021



OMNIDOCTOR.RU