

Применение эплеренона в кардиологии. Некоторые аспекты патофизиологии постинфарктного периода. Роль блокады альдостерона в терапии постинфарктного периода

Ю.А. Карпов

Терапия пациента в постинфарктном периоде является одной из наиболее актуальных проблем кардиологии на сегодняшний день. У пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ), имеется высокий риск возникновения повторного ОИМ, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и других сердечно-сосудистых осложнений. Летальность в течение 1-го года у таких больных достигает 33%, причем половина летальных исходов в первые 3 нед обусловлены развитием острого коронарного синдрома [1]. В течение 6 лет после перенесенного ОИМ у 22% мужчин развивается ХСН, у 18% – повторный инфаркт миокарда [1].

Ключевую роль в постинфарктном периоде играет ремоделирование левого желудочка (ЛЖ). Этот процесс запускается уже в первые часы ОИМ и является следствием активации нейрогуморальных систем. На первом этапе происходит тоногенная дилатация ЛЖ – компенсаторный процесс, направленный на поддержание нормальной сократительной функции сердца в условиях снижения массы функционирующего миокарда [2]. Второй этап характеризуется возникновением миогенной дилатации ЛЖ, которая обусловлена истощением компенсаторных возможностей миокарда [3]. При этом изменяется геометрия ЛЖ, снижается его сократительная функция, развивается фиброз миокарда, что ведет к появлению ХСН, а также существенно повышает вероятность развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти. Прогрессирующая дилатация ЛЖ и клиническая картина сердечной недостаточности во время госпитализации являются главными предикторами 10-летней выживаемости у пациентов, перенесших ОИМ, в то время как фракция выброса (ФВ) не имеет существенной прогностической ценности у этой категории больных [4].

Юрий Александрович Карпов – профессор, первый заместитель генерального директора ФГУ РКНПК Минздрава России.

Таким образом, одним из наиболее важных звеньев терапии постинфарктного периода является использование лекарственных средств, замедляющих ремоделирование ЛЖ. Наряду с традиционно применяемыми в этих целях препаратами (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), β-блокаторы) на сегодняшний день в распоряжение кардиологов поступил новый препарат – селективный антагонист альдостерона эплеренон (Инспра). Высокая эффективность эплеренона в терапии пациентов в постинфарктном периоде и с ХСН была подтверждена в ряде крупных исследований.

Говоря о блокаде альдостерона у пациентов, перенесших ОИМ, прежде всего необходимо осветить ряд патофизиологических аспектов, касающихся этого гормона. Альдостерон – минералокортикоид, вырабатываемый преимущественно в клубочковой зоне коры надпочечников и в меньших количествах – в головном мозге, миокарде, эндотелии сосудов [5]. Главный активатор синтеза альдостерона – ренин-ангиотензиновая система, ингибируют его выделение преимущественно предсердный и мозговой натрийуретические пептиды. Основным эффектом альдостерона является повышение реабсорбции натрия в дистальных канальцах почек и связанная с этим задержка жидкости; следствием уменьшения натрийуреза является повышение экскреции калия с мочой [6]. Альдостерон также увеличивает выраженность локального внутрисосудистого воспаления, ускоряет апоптоз кардиомиоцитов, вызывает повреждение эндотелия периферических сосудов, повышает число рецепторов к ангиотензину II в сосудах и потенцирует эффекты ренин-ангиотензиновой системы [7].

Помимо дистальных канальцев почек рецепторы к альдостерону имеются в клетках эндотелия, кардиомиоцитах и фибробластах сердца [8]. В ряде исследований было выявлено, что взаимодействие альдостерона с этими рецепторами вызывает повышение синтеза коллагена, ускорение пролиферации фибробластов и, как следствие, развитие миокардиального фиброза [8, 9]. Важно отметить, что развитие фиброза миокарда под действием альдостерона

не опосредовано задержкой натрия и жидкости, а является следствием прямой стимуляции миокардиальных рецепторов [10]. Именно этот эффект реализуется в постинфарктном периоде, причем прежде всего за счет повышения синтеза альдостерона в миокарде, а не в надпочечниках [11]. Так, M. Hayashi et al. показали, что у пациентов, перенесших ОИМ, повышается локальный синтез альдостерона в аорте и коронарном синусе [12]. Прием антагониста альдостерона спиронолактона в течение 1 мес привел к статистически значимому снижению миокардиальной продукции альдостерона в сравнении с показателями пациентов, не получавших препарат [12]. Кроме того, у пациентов, принимавших спиронолактон, уровни проколлагена III типа (маркера фиброза миокарда) были статистически достоверно ниже, чем в группе контроля.

Необходимо помнить, что развитие фиброза миокарда не только является фактором, способствующим прогрессированию ХСН, но и влечет за собой появление электрической нестабильности миокарда, разобщение процессов возбуждения и сокращения, нарушение проводимости, что, в свою очередь, приводит к повышению риска развития желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти.

Исходя из приведенных данных ясно, что блокада альдостерона позволяет замедлить прогрессирование миокардиального фиброза и улучшить прогноз у пациентов, перенесших ОИМ. Применение блокаторов альдостерона на сегодняшний день является обязательным компонентом терапии постинфарктного периода.

Эплеренон – первый селективный блокатор рецепторов альдостерона, прошедший III фазу клинических исследований. В отличие от спиронолактона, который взаимодействует также с андрогеновыми, глюкокортикоидными и прогестероновыми рецепторами, эплеренон активен только в отношении рецепторов альдостерона, что объясняет лучшую переносимость препарата и меньшее число побочных эффектов в сравнении со спиронолактоном [13]. Это касается прежде всего гинекомастии, которая развивается на фоне приема спиронолактона вследствие блокады рецепторов половых гормонов.

Эффективность эплеренона в терапии постинфарктного периода: результаты исследования EPHEBUS

В многоцентровом международном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании EPHEBUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) изучали эффективность эплеренона в снижении заболеваемости и смертности у пациентов с ОИМ, осложнившимся систолической дисфункцией ЛЖ и развитием сердечной недостаточности [14]. В исследование было включено 6632 пациента, перенесших ОИМ; критериями включения являлись ФВ <40% и наличие клинических признаков ХСН. Средний возраст пациентов составил 64 года, средняя ФВ – 33%. Рандомизацию проводили на 3–14-е сутки после перенесенного ОИМ. Из иссле-

дования исключались пациенты, принимавшие калийсберегающие диуретики до момента рандомизации, пациенты с почечной недостаточностью (концентрация сывороточного креатинина >220 мкмоль/л) и с гиперкалиемией (концентрация калия сыворотки крови >5 ммоль/л). В дополнение к стандартной терапии постинфарктного периода, которая включала ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, β -блокаторы и диуретики, пациенты получали эплеренон в дозе 25 мг/сут ($n = 3319$) или плацебо ($n = 3313$). Через 4 нед терапии дозу эплеренона увеличивали до максимальной – 50 мг/сут. В случае повышения уровня калия сыворотки до 5,5 ммоль/л и более дозу эплеренона снижали или препарат временно отменяли до достижения уровня калия сыворотки <5,5 ммоль/л.

Первичная конечная точка исследования была комбинированной и включала в себя время до смерти от любой причины, а также время до смерти от сердечно-сосудистых причин или до первой госпитализации, связанной с патологией сердечно-сосудистой системы (рецидив ОИМ, сердечная недостаточность, инсульт или желудочковая аритмия). Главные вторичные конечные точки определялись как смерть от сердечно-сосудистых причин, смерть от любых причин или госпитализация по любым причинам. Исследование продолжалось до тех пор, пока не было зафиксировано 1012 летальных исходов.

Медиана наблюдения составила 16 мес; за это время скончалось 478 пациентов (14,4%) в группе эплеренона и 554 (16,7%) в группе плацебо ($p = 0,008$, относительный риск – ОР – 0,85). Смерть от патологии сердечно-сосудистой системы или госпитализация по поводу сердечно-сосудистых причин были зарегистрированы у 885 пациентов (26,7%) группы эплеренона и у 993 пациентов (30,0%) группы плацебо ($p = 0,002$, ОР 0,87). При этом скончались от сердечно-сосудистых причин 407 пациентов (12,3%) группы эплеренона и 483 пациента (14,6%) группы плацебо ($p = 0,005$, ОР 0,83). Эплеренон статистически значимо снижал риск внезапной смерти от сердечно-сосудистых причин ($p = 0,03$, ОР 0,89). Госпитализация по поводу ХСН в группе эплеренона требовалась на 23% реже, чем в группе плацебо ($p = 0,002$, ОР 0,77). Общая смертность и частота госпитализаций по поводу любых причин были на 8% ниже в группе эплеренона, чем в группе плацебо ($p = 0,02$, ОР 0,92).

При анализе переносимости препарата не было выявлено статистически значимых различий между группами эплеренона и плацебо по частоте развития заболеваний нервной системы, костно-мышечной системы, эндокринной системы, а также кожных и психиатрических заболеваний. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта несколько чаще встречались в группе эплеренона ($p = 0,02$). Важно отметить, что прием эплеренона не приводил к более частому развитию гинекомастии или импотенции у мужчин в сравнении с плацебо. В группе эплеренона статистически значимо реже, чем в группе плацебо, встречались кашель ($p = 0,03$), одышка ($p = 0,004$) и вновь диагностированная пневмония ($p = 0,03$).

Эплеренон чаще, чем плацебо, приводил к развитию гиперкалиемии ($p < 0,001$). Значительная гиперкалиемия (калий сыворотки крови $\geq 6,0$ ммоль/л) была зарегистрирована у 5,5% пациентов группы эплеренона и у 3,9% группы плацебо ($p = 0,002$). Частота развития более выраженной гиперкалиемии ($\geq 7,0$ и $\geq 8,0$ ммоль/л) не различалась в обеих группах. В группе эплеренона не было зарегистрировано летальных исходов, связанных непосредственно с гиперкалиемией, в то время как в группе плацебо гиперкалиемия стала причиной смерти одного пациента.

Концентрация сывороточного креатинина в течение года возросла на 1,8 мкмоль/л в группе плацебо и на 5,3 мкмоль/л в группе эплеренона ($p < 0,001$). Гипокалиемия статистически значимо реже встречалась в группе эплеренона ($p < 0,001$), как и гипогликемия ($p = 0,04$).

Дополнительный анализ результатов исследования EPNESUS продемонстрировал эффективность эплеренона у пациентов, перенесших ОИМ, имеющих систолическую дисфункцию ЛЖ (ФВ $\leq 40\%$) и клиническую картину ХСН, уже в первый месяц после начала терапии до повышения дозы до 50 мг [15]. Спустя 30 дней после рандомизации было зарегистрировано 107 летальных исходов (3,2%) в группе эплеренона и 153 (4,6%) – в группе плацебо ($p = 0,004$). Риск общей смертности на фоне терапии эплереноном в течение 30 дней снизился на 31%. Риск сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в группе эплеренона был ниже на 13%, чем в группе плацебо (8,6 и 9,9% соответственно). Применение эплеренона привело к снижению ОР развития событий вторичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность) на 32% (95% доверительный интервал (ДИ) 0,53–0,88, $p = 0,003$). Внезапная сердечная смерть была отмечена у 30 пациентов (0,9%) группы эплеренона и у 47 пациентов (1,4%) группы плацебо, снижение риска составило 37%. Частота развития побочных эффектов в течение 30-дневного курса терапии была сравнимой в обеих группах ($p = 0,29$). Средняя концентрация калия сыворотки крови увеличилась на 0,17 ммоль/л в группе плацебо и на 0,24 ммоль/л в группе эплеренона ($p < 0,001$). Терапия эплереноном привела к статистически значимому снижению систолического и диастолического артериального давления (АД) в сравнении с плацебо ($p = 0,001$ для систолического АД, $p = 0,008$ для диастолического АД).

Особый интерес вызывает анализ эффективности эплеренона у подгруппы пациентов исследования EPNESUS с тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ $\leq 30\%$) [16]. Первичными конечными точками при анализе данных этой подгруппы были время до смерти от любой причины и время до смерти от сердечно-сосудистой причины или до госпитализации по поводу патологии сердечно-сосудистой системы.

У пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 30\%$ в сравнении с общей популяцией исследования EPNESUS имела место более высокая частота общей смертности (24,0 и 16,7% соответственно), сердечно-сосудистой смертности/госпитализации по

сердечно-сосудистым причинам (40,9 и 30,0% соответственно) и внезапной сердечной смерти (9,7 и 6,1% соответственно). За время наблюдения скончалось 205 пациентов (19,6%) в группе эплеренона и 264 пациента (24,0%) в группе плацебо ($p = 0,012$, снижение ОР на 21%). Относительный риск развития событий совокупной конечной точки “сердечно-сосудистая смертность/госпитализация по сердечно-сосудистым причинам” в группе эплеренона также был ниже на 21%, чем в группе плацебо ($p = 0,001$). Сердечно-сосудистая смертность у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 30\%$ в группе эплеренона снизилась на 23% по сравнению с показателем группы плацебо ($p = 0,008$). Существенным было и снижение риска развития внезапной сердечной смерти у этой категории больных, получавших эплеренон: на 33% в сравнении с показателем группы плацебо ($p = 0,01$). Относительный риск смерти от прогрессирования сердечной недостаточности или госпитализации по поводу ХСН в группе эплеренона был на 25% ниже, чем в группе плацебо ($p = 0,005$). Госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН потребовалась 296 пациентам группы плацебо и 216 пациентам, получавшим эплеренон (снижение ОР на 27%, $p = 0,015$).

Еще более существенным было преимущество эплеренона у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 30\%$ в первые 30 дней после рандомизации: ОР общей смертности снизился на 43% в сравнении с показателем группы плацебо, сердечно-сосудистой смертности/госпитализации по сердечно-сосудистым причинам – на 29%, внезапной сердечной смерти – на 58%. Эплеренон хорошо переносился пациентами: частота развития побочных эффектов в группе исследуемого препарата была сравнима с таковой в группе плацебо. Гиперкалиемия, как и при анализе данных всей популяции исследования EPNESUS, чаще развивалась в группе эплеренона (3,5 и 5,9% соответственно, $p = 0,01$). Гипокалиемия была зарегистрирована у 14,8% пациентов, получавших эплеренон, и у 7,5% больных группы плацебо ($p < 0,001$).

Эплеренон продемонстрировал эффективность и при лечении пациентов с сахарным диабетом, которые составили 22,3% лиц, включенных в исследование EPNESUS ($n = 1483$); 749 из них получали эплеренон, 734 – плацебо [17]. Конечные точки при анализе данных этой популяции были теми же, что и в оригинальном исследовании. Необходимо отметить, что пациентов с сахарным диабетом включали в исследование даже при отсутствии клинических признаков ХСН, поскольку у этой категории больных риск развития сердечно-сосудистых событий повышен вне зависимости от наличия симптоматики сердечной недостаточности [14].

Применение эплеренона привело к статистически значимому снижению риска развития событий совокупной конечной точки “сердечно-сосудистая смертность/госпитализация по сердечно-сосудистым причинам” в сравнении с показателем при приеме плацебо (35,8 и 40,9% соответственно, $p = 0,031$). В группе эплеренона имела место также тенденция к снижению риска общей смертности, сердечно-со-

судистой смертности и внезапной сердечной смерти, хотя различия по данным показателям между группами эплеренона и плацебо не были статистически достоверными. Гиперкалиемия была отмечена у 5,6% пациентов группы исследуемого препарата и у 3,0% пациентов группы плацебо ($p = 0,015$); летальных исходов, связанных с гиперкалиемией, в группе эплеренона отмечено не было. Частота развития побочных эффектов в обеих группах не различалась.

Таким образом, в крупном исследовании с жесткими конечными точками была убедительно продемонстрирована эффективность эплеренона в улучшении прогноза у пациентов, перенесших ОИМ, имеющих систолическую дисфункцию ЛЖ и клиническую картину ХСН. Немаловажно то, что эплеренон эффективен как в ранние (до 30 дней), так и в поздние сроки после перенесенного ОИМ, причем его применение позволяет улучшить течение заболевания даже при тяжелой систолической дисфункции ЛЖ (ФВ $\leq 30\%$). Несомненным преимуществом эплеренона является доказанное снижение риска развития внезапной сердечной смерти. Препарат хорошо переносится пациентами, хотя закономерно развивающаяся на фоне его приема гиперкалиемия требует регулярного контроля уровня калия крови и, при необходимости, снижения дозы или временной отмены препарата.

Следует отметить также фармакоэкономическую эффективность эплеренона, продемонстрированную при ретроспективном анализе результатов исследования EMPHASUS [18]. На фоне терапии эплереноном средняя продолжительность госпитализации по поводу ХСН снизилась на 1,6 дня в сравнении с показателем группы плацебо ($p = 0,019$), а общее число дней, проведенных пациентом в стационаре, уменьшилось на 3,6 ($p = 0,0006$). Данное преимущество эплеренона было отмечено во всех географических регионах.

Эффективность эплеренона у пациентов, перенесших ОИМ, не зависит от диуретического эффекта препарата, что было показано еще в одном вторичном анализе результатов исследования EMPHASUS [19]. Терапия эплереноном привела к статистически значимому снижению массы тела пациентов ($p < 0,0001$) и объема плазмы ($p = 0,047$), в то время как уровни белка крови и калия сыворотки крови увеличились ($p < 0,0001$ в обоих случаях). Хотя диуретический и калийсберегающий эффекты ассоциировались с лучшим прогнозом, статистически значимой связи между данными эффектами и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями отмечено не было. Таким образом, есть все основания полагать, что существенную роль в улучшении прогноза у лиц, перенесших ОИМ, играет кардиопротективное действие эплеренона. Как было указано выше, оно обусловлено прежде всего замедлением прогрессирования фиброза миокарда.

Режим дозирования эплеренона

В настоящее время эплеренон выпускается в таблетках, содержащих 25 или 50 мг активного вещества. Терапию следует начинать на 3–14-е сутки после развития ОИМ, на-

чальная доза препарата составляет 25 мг/сут. Через 4 нед производят коррекцию дозы в зависимости от уровня калия сыворотки крови: при концентрации калия $< 5,0$ ммоль/л дозу повышают с 25 до 50 мг/сут или с 25 мг через день до 25 мг/сут, при концентрации 5,0–5,4 ммоль/л – оставляют прежней, при концентрации 5,5–5,9 ммоль/л – снижают с 50 до 25 мг/сут, с 25 мг/сут до 25 мг через день, если исходная доза составляла 25 мг через день – препарат отменяют. В случае развития выраженной гиперкалиемии ($\geq 6,0$ ммоль/л) эплеренон необходимо отменить вне зависимости от исходной дозы. Возобновление терапии в этом случае возможно только после достижения концентрации калия $< 5,0$ ммоль/л, доза должна составлять 25 мг через день.

Коррекции дозы эплеренона у пожилых пациентов, у лиц с легким или умеренным нарушением функции печени, легким нарушением функции почек не требуется, однако, учитывая повышенный риск развития гиперкалиемии у этой категории больных, необходим регулярный контроль уровня калия на фоне терапии препаратом.

Эффективность эплеренона у пациентов с ХСН: результаты исследования EMPHASIS-HF. Приверженность к терапии эплереноном

Эплеренон может применяться не только в терапии постинфарктного периода, но и при лечении ХСН любой этиологии. Как известно, гиперальдостеронизм является одним из ключевых моментов патогенеза ХСН вне зависимости от причины ее возникновения. Повышение концентрации альдостерона у пациентов с ХСН обусловлено, с одной стороны, гиперпродукцией данного гормона надпочечниками вследствие избыточной активации ренин-ангиотензиновой системы, с другой стороны – нарушением инактивации альдостерона в застойной печени [20]. Задержка натрия и жидкости под влиянием альдостерона вызывает объемную перегрузку сердца, а инициируемый альдостероном миокардиофиброз существенно снижает компенсаторные возможности миокарда. Итогом данных патологических процессов является развитие систолической дисфункции ЛЖ. Кроме того, фиброз миокарда наряду с вызываемыми альдостероном электролитными расстройствами (прежде всего гипокалиемией) приводит к повышению риска развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти. Блокада альдостерона – один из ключевых моментов патогенетической терапии ХСН: антагонисты альдостерона входят в число средств первой линии лечения ХСН в соответствии с Национальными рекомендациями ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр, 2010 г.).

В рандомизированное двойное слепое исследование EMPHASIS-HF было включено 2737 пациентов с ХСН II функционального класса по NYHA и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ [21]. У 68,9% обследованных ХСН имела ишемическую этиологию, у 30,9% – неишемическую, у 0,2% больных этиология

ХСН осталась невыясненной. Пациенты в дополнение к стандартной терапии ХСН получали эплеренон в дозе 25 мг 1 раз в сутки, спустя 4 нед терапии дозу препарата повышали до 50 мг 1 раз в сутки. У пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации 30–49 мл/мин/1,73 м²) начальная доза эплеренона составляла 25 мг через день, по прошествии 4 нед ее увеличивали до 25 мг 1 раз в сутки. Каждые 4 мес проводили мониторинг уровня калия сыворотки, в случае его повышения до 5,5–5,9 ммоль/л дозировку эплеренона снижали, а при уровне калия $\geq 6,0$ ммоль/л препарат отменяли с последующим возобновлением приема после снижения уровня калия $< 5,0$ ммоль/л. Медиана наблюдения пациентов составила 21 мес.

Первичная конечная точка исследования определялась как совокупность смерти от сердечно-сосудистых причин и первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности. События первичной конечной точки развились у 249 пациентов (18,3%) группы эплеренона и у 356 пациентов (25,9%) группы плацебо (95% ДИ 0,54–0,74, $p < 0,001$). При этом эффективность эплеренона в снижении частоты событий первичной конечной точки не зависела от этиологии ХСН, пола, возраста, наличия сопутствующих заболеваний и других факторов.

В группе эплеренона также статистически значимо реже, чем в группе плацебо, возникали события вторичной конечной точки: смерть от любой причины, госпитализация по поводу любой причины, сердечно-сосудистая смерть. Общая смертность составила 12,5% в группе эплеренона и 15,5% в группе плацебо (95% ДИ 0,62–0,93, $p = 0,008$). На фоне терапии эплереноном суммарное число госпитализаций было достоверно ниже, чем в группе плацебо (750 и 961 соответственно, снижение риска на 21%, $p < 0,001$), как и суммарное число госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами (509 и 699 соответственно, снижение риска на 28%, $p < 0,001$). Переносимость препарата была сопоставимой с таковой плацебо. Гиперкалиемия (уровень калия сыворотки $> 5,5$ ммоль/л) развилась у 11,8% пациентов группы эплеренона и у 7,2% пациентов группы плацебо ($p < 0,001$).

Таким образом, в исследовании EMPHASIS-HF была продемонстрирована несомненная польза эплеренона в терапии ХСН как ишемической, так и неишемической этиологии. Не вызывает сомнений и фармакоэкономическая эффективность препарата: за счет доказанного снижения числа госпитализаций применение эплеренона позволит существенно сократить расходы на лечение ХСН.

Эплеренон значительно удобнее в применении, чем спиронолактон: последний обычно применяется 2–4 раза в день, в то время как эплеренон назначается однократно в сутки. Кроме того, развитие гинекомастии и мастодинии на фоне терапии спиронолактоном зачастую является ос-

нованием для прекращения приема препарата лицами мужского пола; этот нежелательный эффект нехарактерен для эплеренона. Хотя крупных сравнительных исследований эплеренона и спиронолактона не проводилось, следует ожидать, что применение эплеренона позволит обеспечить значительно более высокую приверженность к терапии как за счет высокой эффективности, доказанной в крупных клинических исследованиях, так и за счет низкой частоты побочных эффектов, требующих отмены терапии.

Выводы

1. Эплеренон достоверно снижает смертность и частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших ОИМ.
2. Эплеренон снижает частоту развития внезапной сердечной смерти у пациентов с ОИМ.
3. Эплеренон улучшает прогноз у пациентов с ХСН вне зависимости от ее этиологии.
4. Применение эплеренона способствует снижению затрат на стационарное лечение пациентов с ХСН, в том числе перенесших ОИМ.
5. Эплеренон обеспечивает более высокую приверженность к терапии в сравнении со спиронолактоном.

Список литературы

1. Белоусов Д.Ю., Медников О.И. // Кач. клин. практ. 2003. № 1. С. 60.
2. Gandron P.J. et al. // Circulation. 1987. V. 76. Suppl. IV. P. 102.
3. Никитин Н.П. и др. // Кардиология. 1999. № 1. С. 54.
4. Gadsbøll N. et al. // Eur. J. Heart Fail. 2001. V. 3. № 1. P. 91.
5. Janiak P.C. et al. // Am. J. Physiol. 1990. V. 259. № 5. Pt. 2. P. R1025.
6. McMachon E. // Curr. Opin. Pharmacol. 2001. V. 1. P. 190.
7. Лапшина Л.А. и др. // Укр. кардіол. журн. 2006. № 2. С. 90.
8. Weber K.T., Brilla C.G. // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1992. V. 20. P. 48.
9. Brilla C.G. et al. // J. Hypertens. 1992. V. 10. P. 7.
10. Sato A., Funder J.W. // Endocrinology. 1996. V. 137. P. 4145.
11. Lindpaintner K. et al. // Cardiovasc. Pharmacol. 1992. V. 20. Suppl. 1. P. 41.
12. Hayashi M. et al. // Circulation. 2003. V. 107. P. 2525.
13. Delyani J. et al. // Am. J. Hypertens. 1998. V. 11. P. 94A.
14. Pitt B. et al.; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators // N. Engl. J. Med. 2003. V. 348. № 14. P. 1309.
15. Pitt B. et al.; EPHEUS Investigators // J. Am. Coll. Cardiol. 2005. V. 46. № 3. P. 425.
16. Pitt B. et al.; EPHEUS Investigators // Eur. J. Heart Fail. 2006. V. 8. № 3. P. 295.
17. O'Keefe J.H. et al. // Diabetes Obes. Metab. 2008. V. 10. № 6. P. 492.
18. Gheorghade M. et al.; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival (EPHEUS) Investigators // Am. Heart J. 2009. V. 158. № 3. P. 437.
19. Rossignol P. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2011. V. 58. № 19. P. 1958.
20. Довголис С.А. и др. // Кардиоваск. тер. и профілакт. 2003. Т. 2. № 6. С. 70.
21. Zannad F. et al.; EMPHASIS-HF Study Group // N. Engl. J. Med. 2011. V. 364. № 1. P. 11. ●