

МЕДИЦИНА, ЯКА БАЗУЄТЬСЯ НА ДОКАЗАХ

ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ: ПІДСУМКИ ДОСЛІДЖЕНЬ 2003 РОКУ

Олег Жарінов

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П. Шупика,
кафедра кардіології і функціональної діагностики

Лікування та профілактика серцевої недостатності (СН) — розділ клінічної кардіології, який характеризується надзвичайно швидкою еволюцією. Ера “доказової кардіології”, яка почалася з класичних досліджень ефективності інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту, привела до глибокого перегляду уявлень про механізми виникнення та прогресування СН, можливості втручань з метою профілактики декомпенсації кровообігу та поліпшення прогнозу виживання хворих, зміни пріоритетних завдань у лікуванні та профілактиці СН. У середньому кожні 2 роки виникає потреба в поновленні терапевтичних стандартів з урахуванням нових даних великих контрольованих досліджень. 2003 рік став вагомим етапом в еволюції підходів до ведення хворих з СН з позицій доказової медицини. Результати досліджень, оприлюднені на Європейському конгресі з серцевої недостатності у Страсбурзі і щорічному конгресі Європейського кардіологічного товариства у Відні, дозволили вдосконалити оцінку ризику виникнення СН, істотно доповнити інформацію про ефективність представників усіх (!) основних нейрогуморальних модуляторів: інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ), β -адреноблокаторів (β -АБ), антагоністів альдостерону і блокаторів рецепторів ангіотензину-II (БРА).

Нова класифікація серцевої недостатності

Серцева недостатність — злоякісний клінічний синдром. Незважаючи на включення в стандарти лікування СН цілого ряду нейрогуморальних модуляторів, здатних істотно поліпшити перебіг захворювання, запобігти декомпенсації кровообігу і зменшити смертність, прогноз виживання хворих з СН у популяції залишається несприятливим і практично не змінився за останні десятиліття. Є чимало підстав припускати, що більш рання діагностика СН або виявлення пацієнтів з високим ризиком виникнення цього клінічного синдрому дозволять своєчасно розпочати профілактичні заходи, які, в свою чергу, зменшать загальний тягар смертності від СН. У 2001 році комітет експертів Американської колегії кардіологів і Американської кардіологічної асоціації (АСС/АНА) запропонував нову класифікацію СН. Основою цієї класифікації є оцінка СН як прогресуючого клінічного синдрому, виникненню або посиленню якого можна запобігти.

Згідно з класифікацією АСС/АНА, розрізняють чотири стадії СН (табл. 1). Стадія А визначає пацієнтів з підвищеним ризиком виникнення серцевої недостатності, але без очевидних ознак структурного ураження серця. Стадія В характеризує пацієнтів із структурним захворюванням серця, в яких ще не виникли симптоми СН. Стадією С позначають стан пацієнтів із структурним порушенням у серці та симптомами серцевої недостатності. Дуже важливо, що після появи симптомів СН

Таблиця 1.
Стадії серцевої недостатності (ACC/АНА, 2001)

Стадія	Опис	Приклади
A	Високий ризик виникнення СН з огляду на наявність станів, сильно асоційованих з розвитком СН; немає виявленого порушення структури або функції перикарда, міокарда або клапанів серця; на цей час або раніше не було ознак чи симптомів СН	Пацієнти з системною гіпертензією, ІХС, цукровим діабетом, вказівками на кардіотоксичну медикаментозну терапію в анамнезі, зловживання алкоголем, анамнестичні вказівки на ревматичну гарячку, сімейний анамнез кардіоміопатії
B	Структурне захворювання серця, сильно асоційоване з виникненням серцевої недостатності; на цей час або раніше не було ознак чи симптомів СН	Гіпертрофія лівого шлуночка або фіброз, дилатація лівого шлуночка або знижена скоротлива здатність, безсимптомне захворювання клапанів серця, перенесений раніше інфаркт міокарда
C	Пацієнти, в яких на цей час є або були раніше симптоми СН, асоційовані зі структурним захворюванням серця	Задишка або втома внаслідок систолічної дисфункції лівого шлуночка; безсимптомні на цей час пацієнти, яких лікують з огляду на виникнення в минулому симптомів СН
D	Розгорнута стадія структурного захворювання серця і виражені симптоми СН у спокої, незважаючи на максимальну медикаментозну терапію; необхідність у спеціалізованих втручаннях	Часті госпіталізації з приводу СН, неможливість безпечної виписки зі шпиталю; пацієнти у шпиталі, які очікують на трансплантацію серця; пацієнти вдома, які отримують тривалу терапію внутрішньовенними засобами для зменшення симптомів або яким застосовують механічні пристрої для підтримки кровообігу; пацієнти, які перебувають в умовах "хоспісу" з огляду на термінальну СН

стадія С діагностується навіть у випадку подальшого клінічного поліпшення. Стадія D включає пацієнтів з кінцевою стадією СН, рефрактерною до стандартних засобів лікування.

Поява класифікації ACC/АНА означає частковий відхід від традиційної для західних країн класифікації Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA), яка характеризує стан пацієнтів із *симптомною* СН за функціональними класами. Стан пацієнтів може прогресувати від стадії А до стадії D, але не навпаки. Очевидною є подібність нової класифікації СН до традиційно визнаної в Україні класифікації Стражеска-Ланга-Василенка 1935 року, згідно з якою розрізняють I (B), II (C) і III (D) стадії СН. Єдина принципова відмінність полягає у виділенні "переднедостатності" — стадії А, яка передує виникненню безсимптомної дисфункції міокарда і СН.

Очевидна перевага "стадійного" підходу до класифікації СН (фактично визнаного в нашій країні вже майже 70 років!) полягає в тому, що підкреслюється важкість структурного захворювання серця у пацієнтів із стадією I (B). Можливо, завдяки своєчасному початку профілактичних заходів у частини пацієнтів із стадією I (B) в майбутньому не виникнуть стадії II (C) і III (D), на яких можливості терапії більш обмежені. Друга перевага полягає у визнанні неможливості зворотного розвитку і доцільності пожиттєвого лікування СН стадії II (C). Щодо стадії "переднедостатності" (A), то її впровадження стало безпосереднім наслідком досягнень "доказової кардіології". Зокрема, в дослідженнях 4S (1994) і HOPE (2000) довели можливість профілактики виникнення СН препаратами з груп статинів та ІАПФ у певних категорій хворих з ІХС, іншими ураженнями судинного русла і факторами

ризик атеросклерозу. З огляду на це з'явилися підстави виділяти стадію захворювання з підвищеним ступенем ризику, коли необхідне активне профілактичне втручання, здатне зменшити імовірність виникнення СН.

На основі "стадійного" підходу і здійснених до цього часу контрольованих досліджень можна виділити чотири етапи профілактики СН:

1. Профілактика захворювань серця (ІХС, інфаркту міокарда), які призводять до дисфункції лівого шлуночка і СН (у пацієнтів з факторами ризику), і/або профілактика появи нових факторів ризику.
2. Профілактика дисфункції лівого шлуночка у пацієнтів із захворюванням серця.
3. Профілактика СН у пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка.
4. Профілактика декомпенсації у хворих з компенсованою СН.

Чи здатні ІАПФ запобігати виникненню СН? Дослідження EUROPA

Вагомим етапом у пізнанні можливостей ІАПФ у профілактиці ускладнень ІХС і СН стало дослідження EUROPA (2003). У раніше проведених дослідженнях було переконливо встановлено здатність ІАПФ забезпечувати профілактику серцево-судинних подій у пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка і/або проявами атеросклерозу з високим ризиком серцево-судинних подій. У дослідженні EUROPA вперше оцінювали ефективність препарату з групи ІАПФ периндоприлу для зменшення ризику в пацієнтів із стабільними формами ІХС і без очевидних ознак серцевої недостатності.

З жовтня 1997 до червня 2000 року включили 13655 пацієнтів, у тому числі 64% — після перенесеного раніше інфаркту міокарда, 61% — з ангіографічними ознаками ІХС, 55% — після коронарної ревазуляризації, 5% — з ІХС, діагностованою за позитивним результатом стрес-тесту. Після початкового 4-тижневого періоду, протягом якого всі пацієнти отримували периндоприл, 12218 пацієнтів були рандомізовані в групи лікування периндоприлом у дозі 8 мг один раз на день ($n = 6110$) або плацебо ($n = 6108$). Середня тривалість спостереження становила 4,2 року, а первинною кінцевою точкою були всі випадки серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда або зупинки серця.

Середній вік пацієнтів становив 60 років, 85% становили чоловіки, 92% приймали антитромбоцитарні засоби, 62% — β -блокатори, і 58% — гіполіпідемічні препарати. Отже, на момент призначення периндоприлу більшість пацієнтів отримували оптимальні засоби лікування ІХС згідно з існуючими рекомендаціями. Первинна кінцева точка зареєстрована у 603 (10%) пацієнтів у групі плацебо і 488 (8%) — у групі периндоприлу, що відповідає відносному зменшенню ризику на 20% (95% довірчий інтервал 9-29, $p = 0,0003$) при застосуванні периндоприлу. Ці переваги були наявні для всіх попередньо визначених підгруп. Наголосимо, що потреба в госпіталізаціях з огляду на виникнення СН була достовірно меншою в групі периндоприлу на 39% (довірчі інтервали 17-56, $p = 0,002$). Отже, препарат з групи ІАПФ мав колосальний ефект у первинній профілактиці СН. Застосування периндоприлу характеризувалося доброю переносимістю.

З позицій "доказової медицини" дослідження EUROPA довело ефективність препарату з групи ІАПФ у хворих з ІХС і відносно низьким ступенем ризику. За розрахунками дослідників, застосування периндоприлу на доповнення до інших превентивних засобів дає змогу достовірно зменшити ризик смерті і великих ускладнень у хворих із стабільними формами ІХС. Для запобігання одній великій серцево-судинній події потрібно лікувати приблизно 50 пацієнтів протягом 4 років. Результати дослідження EUROPA є новим переконливим свідченням специфічної

вазопротекторної дії периндоприлу, важливості тривалого застосування препарату та досягнення адекватних терапевтичних доз.

Як довго призначати ІАПФ у хворих з СН? Спостереження XSOLVD

У 2003 році були опубліковані результати проспективного спостереження за учасниками класичного дослідження SOLVD (XSOLVD), яке здійснювалося у Бельгії, США і Канаді. Нагадаємо, що у терапевтичній і профілактичній частинах цього дослідження, закінчених на початку 1990-х років, було доведено ефективність застосування еналаприлу протягом 3-4 років у хворих з СН II-III функціональних класів NYHA, а також з безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка. Природно, що після закінчення дослідження більшість пацієнтів з групи плацебо перейшли на прийом активного лікування. Спостереження за учасниками дослідження SOLVD тривало протягом 12 (!) років. За цей період померли понад 80% пацієнтів з терапевтичної і понад 50% — з профілактичної частини дослідження. Через 11,2 року у профілактичній частині дослідження сприятливий вплив еналаприлу на виживання зберігався: воно становило 47% у групі еналаприлу і 41% у групі плацебо ($p = 0,001$). У терапевтичній частині дослідження через 12,1 року ці показники становили відповідно 20% і 21%; ефект поліпшення прогнозу виживання утримувався протягом 5 років. Загалом зменшення смертності на користь еналаприлу становило 10% ($p = 0,0003$). У середньому тривалість життя хворих, які під час дослідження SOLVD отримували активний препарат, була більшою на 9,4 місяця ($p = 0,004$).

Результати спостереження XSOLVD свідчать, що тривале лікування еналаприлом дозволяло повніше реалізувати переваги застосування ІАПФ у пацієнтів із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка. За оцінками авторів, лікування 1000 пацієнтів еналаприлом протягом 3 років дозволяє запобігти 56 випадкам передчасної смерті протягом наступних 10 років, а більш тривале лікування може мати ще більші переваги. Отже, користь лікування препаратом з групи ІАПФ продовжувала реалізуватися після закінчення терміну дослідження. Препарати з групи ІАПФ треба пожиттєво застосовувати в пацієнтів із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка.

Коли слід застосовувати блокатори рецепторів ангіотензину-II у лікуванні СН? Дослідження CHARM

З огляду на ключове значення ренін-ангіотензинової системи у патогенезі СН застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) є патогенетично обґрунтованим, альтернативним ІАПФ шляхом лікування СН у хворих із систолічною дисфункцією лівого шлуночка. Для препаратів з групи БРА дотепер не доведено переваг порівняно з ІАПФ щодо впливу на перебіг СН та прогноз виживання. Водночас доцільність їх клінічного застосування може визначатися безпекою та кращою переносимістю БРА.

У 2003 році були оприлюднені результати досліджень CHARM — найбільшої дотепер програми досліджень БРА у хворих з СН. Загалом у нього включили 7601 пацієнта з симптомною ХСН II-IV функціональних класів NYHA, незалежно від базисної терапії і фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ). Воно складалося з трьох паралельних, незалежних, плацебо-контрольованих досліджень. Первинною кінцевою точкою всіх досліджень була кількість випадків смерті від серцево-судинних причин і госпіталізацій внаслідок СН. Середня тривалість спостереження становила 37,7 місяця.

У дослідження CHARM-Alternative включили 2028 пацієнтів з ФВЛШ $\leq 40\%$, в яких ІАПФ не могли бути призначені з огляду на побічні ефекти. Застосування кандесартану дозволило зменшити імовірність первинної кінцевої точки на 23% (співвідношення ризику 0,77; 95% ДІ 0,67–0,89, $p = 0,0004$). Кількість випадків припинення прийому досліджуваного препарату була подібною в групах кандесартану і плацебо (відповідно 30% і 29%). Таким чином, БРА повинні бути засобами вибору в пацієнтів з СН, які не переносять ІАПФ.

У дослідженні CHARM-Added брали участь 2548 пацієнтів із систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ФВЛШ $\leq 40\%$), які отримували базисне лікування, у тому числі ІАПФ. Рандомізовано призначали кандесартан або плацебо. У цій групі досліджували ефективність комбінації БРА з ІАПФ у хворих з СН. Імовірність досягнення первинної кінцевої точки достовірно зменшилася на 15% (співвідношення ризику 0,85; 95% ДІ 0,75–0,96, $p = 0,011$). Отже, призначення кандесартану на доповнення до ІАПФ забезпечило додаткове зменшення кількості серцево-судинних подій.

У дослідження CHARM-Preserved були включені 3023 пацієнти з клінічними ознаками СН на фоні збереженої систолічної функції лівого шлуночка, з ФВЛШ понад 40%. Їх рандомізували для лікування кандесартаном або плацебо на доповнення до стандартної терапії. Застосування кандесартану асоціювалось з тенденцією до зменшення кількості випадків смерті від серцево-судинних причин або госпіталізації унаслідок СН. Загалом питання щодо оптимального лікування СН у хворих із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка залишається відкритим.

З огляду на результати досліджень CHARM доцільність застосування кандесартану можна розглядати у всіх пацієнтів з СН, незалежно від ФВЛШ, віку і статі. БРА є засобами вибору в пацієнтів з СН на фоні систолічної дисфункції лівого шлуночка, які не переносять ІАПФ. Їх можна також призначати на фоні ІАПФ для забезпечення більш повної блокади ренін-ангіотензинової системи, особливо в тих пацієнтів, у яких неможливо застосувати інші нейрогуморальні модулятори, зокрема, бета-блокатори і/або спіронолактон. Питання щодо застосування БРА в пацієнтів з ХСН на фоні збереженої ФВЛШ вирішується індивідуально і потребує подальшого вивчення.

ІАПФ чи БРА у післяінфарктних хворих з СН? Дослідження VALIANT

У 1990-х роках було встановлено, що ІАПФ зменшують захворюваність і смертність у пацієнтів з інфарктом міокарда, ускладненим систолічною дисфункцією лівого шлуночка і/або СН. Наприкінці 2003 року було оприлюднено подвійне сліпе дослідження VALIANT, у якому порівнювали ефективність БРА вальсартану, ІАПФ каптоприлу та їх поєднання на смертність у цій популяції пацієнтів. Через 0,5–10 днів після інфаркту міокарда на фоні традиційної терапії рандомізовано додатково призначали вальсартан ($n = 4909$), вальсартан у поєднанні з каптоприлом ($n = 4885$) або каптоприл ($n = 4909$). Первинною кінцевою точкою була смерть від будь-якої причини. Протягом середнього періоду спостереження 24,7 місяця померли 979 пацієнтів у групі вальсартану, 941 — у групі комбінованої терапії і 958 — у групі каптоприлу (співвідношення ризику в групі вальсартану порівняно з групою каптоприлу 1,00; 97,5% довірчий інтервал 0,90–1,11; $p = 0,98$; співвідношення ризику у групі комбінованої терапії порівняно з групою каптоприлу 0,98; 97,5% довірчий інтервал 0,89–1,09; $p = 0,73$). Вальсартан не поступився каптоприлу за впливом на смертність та сумарну кількість випадків фатальних і нефатальних серцево-судинних подій. Частота побічних ефектів була найбільшою у групі комбінованої терапії вальсартаном і каптоприлом. При монотерапії гіпотензія та ниркова недостатність були більш поширені у групі вальсартану, а кашель, висипки та порушення смаку

— у групі каптоприлу. Таким чином, вальсартан не менш ефективний, ніж каптоприл, у пацієнтів з підвищеним ступенем ризику серцево-судинних подій після інфаркту міокарда. Поєднання вальсартану і каптоприлу підвищує імовірність виникнення побічних ефектів без сприятливого впливу на виживання хворих.

Вибір оптимального β -АБ при СН: чи поставлені крапки над “і”? Дослідження COMET

Імовірно, за своїми можливими наслідками для клінічної практики найбільш важливими є результати дослідження COMET (2003) — першого прямого порівняння ефектів двох препаратів з групи β -АБ у хворих з СН. Це було багатоцентрове, подвійне сліпе, рандомізоване дослідження ефективності карведилолу і метопрололу в пацієнтів з різним ступенем важкості СН. Це дослідження було покликане відповісти на питання про клінічне значення фармакологічних відмінностей двох β -АБ. На відміну від метопрололу — “еталонного” селективного блокатора β_1 -адренорецепторів з потужною кардіопротекторною дією та відмінними доказами ефективності при різних кардіологічних захворюваннях, карведилол — неселективний β -АБ з додатковими фармакологічними властивостями α_1 -адреноблокатора і антиоксиданта. Припускали, що наведені особливості фармакологічної дії карведилолу забезпечать додатковий ефект підвищення ефективності лікування СН порівняно з непролонгованою формою метопрололу тартрату.

Протягом періоду з грудня 1996 до січня 1999 року включили 3029 пацієнтів у 317 центрах в 15 країнах Європи. Критеріями включення були СН II-III функціональних класів за NYHA, ФВЛШ $\leq 35\%$, а також принаймні одна госпіталізація з огляду на серцево-судинні причини протягом останніх 2 років. Усі пацієнти отримували стабільне лікування діуретиками протягом ≥ 2 тижнів, а також ІАПФ (за відсутності протипоказань) протягом ≥ 4 тижнів.

Рандомізовано призначали метопролол тартрат ($n = 1518$) або карведилол ($n = 1511$). Початкові дози препаратів становили відповідно 5 мг двічі на день або 3,125 мг двічі на день. Здійснювали титрування до максимально переносимої дози або цільової дози метопрололу 50 мг двічі на день або карведилолу 25 мг двічі на день. У середньому були досягнуті дози 85 мг для метопрололу і 42 мг для карведилолу. На момент закінчення дослідження у листопаді 2002 року середній період спостереження становив 57,9 року, загальний — 14621 людино-років. За останнім показником COMET стало найбільшим з проведених дотепер досліджень з лікування СН.

За однією з первинних кінцевих точок дослідження, смертністю від усіх причин, було досягнуте достовірне зменшення ризику на 17% при застосуванні карведилолу порівняно з метопрололом (співвідношення ризику 0,83, 95% довірчий інтервал 0,736-0,932, $p = 0,0017$). Відмінність між препаратами щодо впливу на смертність почала з'являтися через 6 місяців після початку лікування, не торкалася механізму смерті (раптова чи на фоні прогресування СН), не залежала від статі, віку, класу NYHA, причини СН, ФВЛШ, частоти серцевих скорочень, систолічного артеріального тиску та наявності цукрового діабету. За іншою первинною кінцевою точкою — кількістю випадків смерті та госпіталізацій від усіх причин — групи лікування карведилолом і метопрололом достовірно не відрізнялися. Отже, переваги карведилолу визначалися винятково кращим впливом на смертність, і механізми досягнення цього ефекту нині активно обговорюються.

Чи дозволяють результати дослідження COMET однозначно говорити про переваги карведилолу у хворих з СН? Інтерпретація отриманих результатів вимагає урахування кількох застережень. По-перше, використані дози препаратів з групи β -АБ відрізнялися, якщо їх порівнювати з цільовими дозами цих препаратів. Згідно

з рекомендаціями Європейського кардіологічного товариства з лікування СН (2001), цільова добова доза карведилолу становить 50 мг, метопрололу — 150 мг. Реально досягнута доза карведилолу була наближена до цільової, метопрололу — майже удвічі менша за цільову. Імовірно, саме тому β -блокуючий ефект карведилолу виявився більш потужним. Про це свідчило більш виражене зменшення частоти серцевих скорочень протягом 4 місяців після початку спостереження і систолічного артеріального тиску — на багатьох етапах дослідження. Натомість кількість випадків побічних ефектів, які зумовили відміну лікування, була подібною в обох групах. По-друге, ефект метопрололу міг стати відчутнішим у випадку застосування пролонгованої форми цього препарату. Зокрема, у раніше здійсненому дослідженні MERIT-HF (1999) використовували форму метопрололу із сповільненим вивільненням діючої речовини (метопролол CR/XL), яка забезпечила достовірне поліпшення прогнозу виживання хворих з СН. Коментуючи результати дослідження COMET, один з його керівників, професор Poole-Wilson зазначив: “Імовірно, карведилол більш ефективний, що можна припускати з огляду на отримані результати, але вони жодною мірою не свідчать про відсутність клінічного ефекту метопрололу”. Крім того, наслідки дослідження COMET для реальної клінічної практики будуть дуже залежати від порівняльної фармакоеконімічної оцінки результатів лікування карведилолом і метопрололом.

Чи вичерпані можливості антагоністів альдостерону? Дослідження EPHEBUS

Ще однією групою засобів лікування СН з доведеною ефективністю є антагоністи альдостерону. У дослідженні RALES (1999) доведено здатність спіронолактону в малих дозах (близько 25 мг на добу) поліпшувати прогноз виживання хворих з важкою СН на доповнення до ІАПФ. Проте застосування цього препарату досить часто супроводжується побічними ефектами, зокрема такими, як гінекомастія та імпотенція. З огляду на це перспективними засобами є селективні антагоністи рецепторів альдостерону (еплеренон), які характеризуються вибірковою дією і, на відміну від спіронолактону, не блокують рецептори глюкокортикоїдів, прогестерону та андрогенів з відповідними побічними ефектами. У подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні оцінювали ефект еплеренону на захворюваність і смертність у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, ускладненим дисфункцією лівого шлуночка і СН.

Рандомізовано призначали еплеренон (початкова добова доза 25 мг, титрування до 50 мг; $n = 3313$) або плацебо ($n = 3319$) на доповнення до оптимальної медикаментозної терапії. Первинними кінцевими точками були кількість випадків смерті від усіх причин, а також сума випадків смерті від серцево-судинних причин та госпіталізацій унаслідок СН, гострого інфаркту міокарда, інсульту або шлуночкової аритмії.

Протягом середнього періоду спостереження 16 місяців зареєстрували 478 випадків смерті у групі еплеренону і 554 — у групі плацебо (відносний ризик 0,85; 95% довірчий інтервал 0,75-0,96; $p = 0,008$). Серед них 407 випадків у групі еплеренону і 483 — у групі плацебо були пов'язані з серцево-судинними причинами (відносний ризик 0,83; 95% довірчий інтервал 0,72-0,94; $p = 0,005$). Імовірність досягнення комбінованої первинної кінцевої точки (кількість випадків смерті і госпіталізацій унаслідок серцево-судинних причин) також зменшилася на фоні еплеренону (відносний ризик 0,87; 95% довірчий інтервал 0,79-0,95; $p = 0,002$). Привертало увагу зменшення імовірності раптової смерті на 21%. Частота виникнення гіперкаліємії становила 5,5% у групі еплеренону і 3,9% — у групі плацебо ($p = 0,002$), гіпокаліємії — відповідно 8,4% і 13,1% ($P < 0,001$).

Таким чином, застосування еплеренону на доповнення до оптимальної медикаментозної терапії зменшує захворюваність і смертність у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, ускладненим дисфункцією лівого шлуночка і серцевою недостатністю. Результати дослідження EPRESUS є новим свідченням важливості антагоністів альдостерону як компонента "потрійної" нейрогуморальної модуляції (разом з ІАПФ, β -АБ) у хворих з важкою СН.

Загалом дослідження 2003 року зміцнили позиції визнаних засобів лікування СН — нейрогуморальних модуляторів. Результати цих досліджень дають підставу зробити висновок про доцільність якомога більш раннього профілактичного втручання у хворих з високим ризиком виникнення СН. Основою лікування та профілактики СН залишаються препарати з груп ІАПФ і β -АБ, а при важкій СН — також антагоністи альдостерону.

ЛІТЕРАТУРА

1. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101-2113.
2. The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782—788.
3. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* (Published online September 1, 2003).
4. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, et al. Effect of enalapril on 12-year survival life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003;361:1843-1846.
5. McMurray JJV, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* (Published online September 1, 2003).
6. Pfeffer M.A., McMurray J.J.V., Velazquez E.J., et al., for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-1906.
7. Pitt B., Remme W., Zannad F., et al., for the Eplerenone Post—Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-1321.
8. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, et al, for the COMET Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362:7-13.
9. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* (Published online September 1, 2003).