Антагонисты минералокортикоидных рецепторов при сердечной недостаточности: что мы о них знаем и как должны использовать

А.Н. Беловол, И.И. Князькова
Харьковский национальный медицинский университет

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из самых распространенных, тяжелых и неблагоприятных в прогностическом отношении осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и имеет тенденцию к неуклонному увеличению распространенности в популяции кардиологических больных [1, 2]. Несмотря на существенный прогресс в понимании патофизиологических механизмов развития и прогрессирования ХСН, частота развития осложнений и смертность при данном синдроме остаются высокими как в экономически развитых, так и в развивающихся странах [3-5]. Прогрессирование ХСН сопровождается резким снижением качества жизни и снижением или потерей трудоспособности пациентов [6, 7]. Именно поэтому продолжается активный поиск новых подходов к профилактике и лечению ХСН в первую очередь с позиций эффективного противодействия нейрогормональной активации, которая в настоящее время признается ведущим механизмом прогрессирования данной патологии [8]. Продемонстрировано, что подавление активности и/или блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в условиях длительного лечения больных ХСН позволяет увеличить продолжительность их жизни и направлена на повышение ее качества [9-12].

Несмотря на множество клинических исследований [13-17], подтвердивших высокую эффективность антагонистов рецепторов альдостерона при ХСН, эта группа препаратов в клинической практике используется недостаточно часто, причем как в Европе, так и в США (табл. 1).

В представленном обзоре рассмотрена роль альдостерона в патогенезе ХСН, фармакологические свойства и основные доказательства эффективности антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР), а также обсуждаются возможные ограничения при назначении этого класса препаратов с точки зрения клинициста.

Альдостерон и прогрессирование СН

Роль нейрогормонов в патогенезе ХСН принято представлять в виде весов, чаши которых в норме уравновешены и отражают баланс нейрогормональных систем, вызывающих «позитивные» (оксид азота, натрийуретические пептиды, брадикинин, простациклин и др.) и «негативные» (симпатоадреналовая система, РААС, эндотелин, вазопрессин и др.) эффекты [22-24]. При ХСН баланс нейрогормональных структур нарушается в сторону прессорных составляющих и ассоциируется с деструкцией сердечной мышцы, снижением ударного объема, уменьшением сердечного выброса и нарушением кровоснабжения органов и тканей [25].

РААС представляет собой уникальную регуляторную систему, активация которой наблюдается на всех этапах сердечно-сосудистого континуума. В результате активации РААС происходит задержка жидкости и вазоконстрикция, направленные на поддержание уровня артериального давления (АД), вследствие повышения постнагрузки, возрастания внутрижелудочкового давления и неблагоприятного влияния на процессы ремоделирования миокарда [26]. От активности циркулирующей РААС в значительной степени зависит синтез и секреция альдостерона – гормона с минералокортикоидной активностью, синтезируемого клетками клубочковой зоны коркового слоя надпочечников, главная функция которого заключается в поддержании водно-солевого баланса и регуляции уровня АД.

Увеличение секреции альдостерона происходит: 1) вследствие активации РААС и повышения синтеза ангиотензина II, который стимулирует синтез корой надпочечников другого эффектора системы – альдостерона; 2) под действием вазопрессина, катехоламинов, эндотелина-1, адренокортикотропного гормона, увеличения уровня калия в сыворотке крови (рис. 1). Кроме того, в регуляции

Таблица 1. Применение АМР при ХСН

Автор, дата публикации	Исследование	Период, гг.	Количество пациентов	Популяция пациентов	ЛС, применяемые при поступлении (ОСН) / в базальных условиях (ХСН)	ЛС, применяемые при выписке
Европа						
Nieminen и соавт., 2006 [18]	EHFS II	2004-2005	3580	Пациенты, госпитализированные с ОСН	БАБ – 43% ИАПФ – 55% АМР – 28%	БАБ – 61% ИАПФ – 71% АМР – 48%
Maggioni и соавт., 2010 [19]	ESC-HF Pilot	2009-2010	5118	Пациенты, поступившие в связи с ОСН, и пациенты с ХСН	ОСН: БАБ – 62% ИАПФ/БРА – 60% АМР – 33% ХСН: БАБ – 86,7% ИАПФ/БРА – 88,5% АМР – 43,7%	ОСН: БАБ – 80% ИАПФ/БРА – 78% АМР – 55%
США						
Fonarow и соавт., 2008 [20]	IMPROVE-HF	2005-2007	15 381	Пациенты с ХСН	БАБ – 86% ИАПФ/БРА – 80% АМР – 36%	
Albert и соавт., 2009 [21]	GWTG-HF	2005-2007	43 625	Пациенты с ОСН	Неизвестно	БАБ – 89,7% ИАПФ/БРА – 89,0% АМР – 32,5%
Krantz и соавт., 2011	GWTG-HF	2009-2010	9474	Пациенты с ОСН	БАБ – 72,6% ИАПФ/БРА – 65,3% АМР – 15,6%	БАБ – 94,6% ИАПФ/БРА – 92,9% АМР – 32,2%

Примечания. ЛС – лекарственные средства; ОСН – острая сердечная недостаточность; БАБ – бета-адреноблокаторы; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АМР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; БРА – блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов.

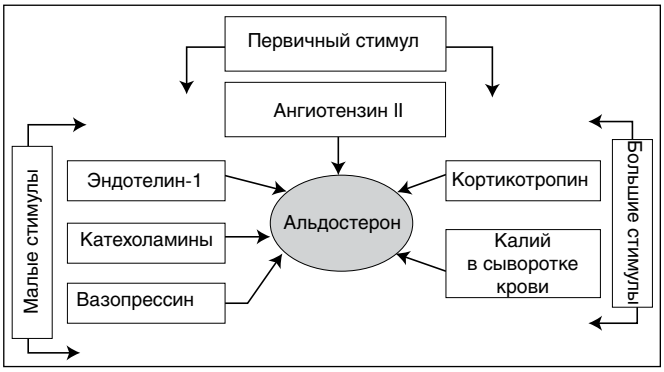


Рис. 1. Факторы, стимулирующие секрецию альдостерона

альдостерона принимают участие гипонатриемия и предсердный натрийуретический пептид. Контроль РААС над экспрессией ангиотензина II осуществляется посредством регуляции внутрисосудистого объема жидкости. Рецепторы в афферентных артериолах юкстагломерулярного аппарата чувствительны к уменьшению внутрисосудистого объема и стимулируют высвобождение ренина, что приводит к превращению ангиотензиногена в ангиотензин I, который далее расщепляется на ангиотензин II с помощью ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Ангиотензин II принимает участие во многих патологических процессах, реализует множественные эффекты в организме, включая системную вазоконстрикцию, ремоделирование сердца, задержку натрия и воды посредством стимуляции секреции альдостерона.

Продемонстрировано, что альдостерон не только влияет на электролитный и водный обмен, но также играет ключевую роль в поражении органов-мишеней при разных сердечно-сосудистых заболеваниях (рис. 2).

Альдостерон и почки

Воздействуя на кортикоидные рецепторы 1 типа в области дистальных почечных канальцев и собирательных трубочек нефронов, альдостерон усиливает реабсорбцию ионов натрия и воды и уменьшает реабсорбцию ионов калия и магния в почечных канальцах [28]. Кроме того, увеличивается всасывание в кровь ионов натрия и воды в кишечнике и уменьшается выведение натрия с потом и слюной. Альдостерон увеличивает объем циркулирующей крови, способствует повышению АД и увеличивает выведение ионов калия из организма. Механизмы

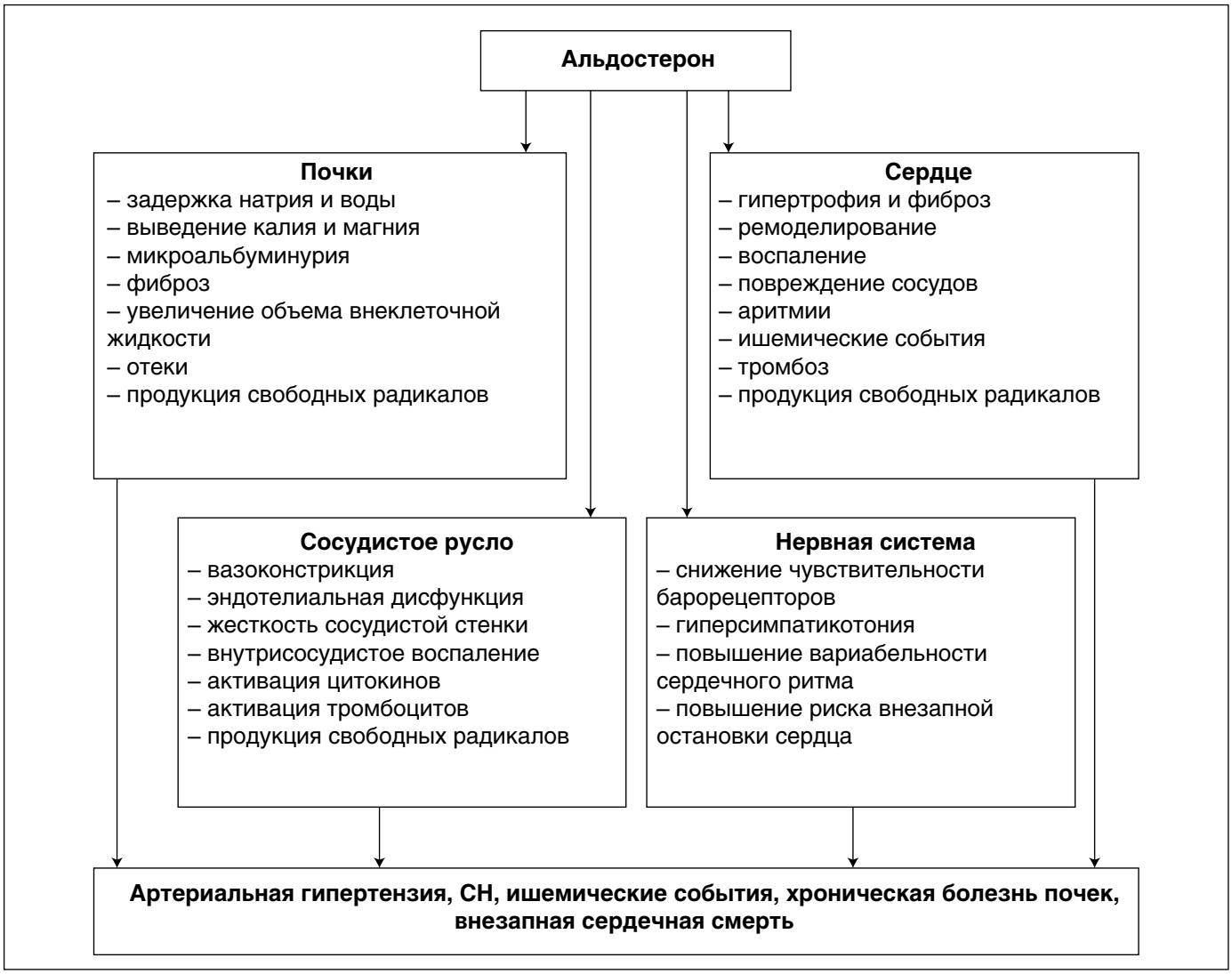


Рис. 2. Патофизиологические эффекты альдостерона (адаптировано по H. Tamargo и соавт., 2014) [27]

натрийзадерживающего действия альдостерона имеют большое значение в патогенезе ХСН [29]. Так, в норме высокие дозы минералокортикоидов сначала увеличивают задержку натрия почками и объем внеклеточной жидкости, однако через 3-5 дней задержка натрия почками прекращается и натриевый баланс восстанавливается. Это так называемый механизм ускользания от минералокортикоид-опосредованной задержки натрия, развитие которого обусловлено увеличением доставки натрия в места действия альдостерона в собирательных трубочках [30]. При ХСН не происходит ускользания от натрийсберегающего действия альдостерона. Это обусловлено уменьшением поступления натрия к дистальным канальцам и собирательным трубочкам вследствие увеличения его реабсорбции под влиянием ангиотензина II и α-адренергической стимуляции [31]. Наряду с этим альдостерон вносит вклад в разрастание соединительной ткани у пациентов с ХСН, что приводит к развитию нефросклероза [32].

Активация РААС обусловливает развитие оксидативного стресса, поскольку ангиотензин II активирует NADPH-оксидазу, которая способствует формированию активных радикалов кислорода [33]. Кроме того, ангиотензин II может непосредственно с помощью ядерного фактора каппа B (NF-kB) стимулировать экспрессию провоспалительных генов, что запускает продукцию хемотаксических и адгезивных молекул, приводит к развитию воспаления, апоптоза, фиброза и усиливает поражение почек [34].

Увеличение концентрации альдостерона также является причиной развития оксидативного стресса вследствие повышения содержания галектина-3 и профибротического цитокина ТФР-β, что способствует повышению уровня фибронектина и развитию почечного фиброза и гломерулосклероза. Экспериментально установлено, что ингибиторы АПФ и антагонисты альдостерона (эплеренон) снижают выраженность оксидативного стресса, предотвращают

появление гистологических признаков повреждения почек и уменьшают уровень креатинина и протеинурию [35].

Альдостерон и сердечно-сосудистая система

Гипоперфузия стимулирует секрецию ренина, приводит к повышению уровня альдостерона и, как следствие, к увеличению внутрисосудистого объема и преднагрузки. Однако при СН проблема гипоперфузии связана не с низким уровнем объема, а с уменьшением ударного объема. В результате почки компенсаторно для повышения внутрисосудистого объема увеличивают нагрузку на сердце. Данные клинических исследований позволили установить значительное увеличение содержания альдостерона у пациентов с ХСН в сравнении со здоровыми лицами [36]. Хотя альдостерон, как было показано, является неотъемлемым элементом поддержания водно-электролитного баланса, он также, как известно, обусловливает повреждение сердечно-сосудистой системы. Подобно ангиотензину II, чрезмерное увеличение уровня альдостерона может негативно сказываться при различных патологических состояниях. Продемонстрировано, что повышенные уровни альдостерона ассоциируются с повышением АД, вызывают гипертрофию левого желудочка (ЛЖ) и развитие кардиального фиброза [37-39].

Необходимо отметить, что альдостерон синтезируется не только в коре надпочечников, но и в миокарде, ткани головного мозга, эндотелии сосудов, и его эффекты реализуются в месте синтеза. Экспериментально установлено, что рецепторы к альдостерону экспрессированы на миокардиоцитах, эндотелиальных клетках, фибробластах сердца человека. Продемонстрировано, что альдостерон может индуцировать воспаление в эндотелии коронарных сосудов и периваскулярных зонах миокарда, опосредованно участвуя в вазоконстрикции.

Хотя точный механизм, стимулирующий фиброз миокарда, остается дискуссионным, экспериментальные исследования позволяют предположить, что определенную роль может играть увеличение количества ангиотензиновых рецепторов 1 типа (АТ1) [40, 41]. Отмечено, что альдостерон повышает экспрессию мРНК, кодирующей АПФ, и приводит к увеличению уровня ангиотензина II [43]. Данные экспериментальных работ [44] позволили предположить наличие синергизма между ангиотензином II и альдостероном, а также взаимодействия между МР и АТ1-рецепторами. Экспериментально установлено, что структурно-функциональные нарушения, стимулированные ангиотензином II, частично корректировались при введении спиронолактона [42].

МР выявлены не только в эпителиальных клетках почечных канальцев, но и в неэпителиальных (в том числе кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках сосудов, макрофагах и др.) тканях. Активация данных рецепторов обусловливает структурные изменения миокарда и развитие желудочковых нарушений ритма [45, 46].

В эксперименте [47] на модели крыс с повышенной экспрессией МР на кардиомиоцитах отмечено, что альдостерон регулирует 265 генов при связывании с кардиомиоцитами; один из этих генов контролирует активность фактора роста соединительной ткани (Connective Tissue Growth Factor). Показано, что не только альдостерон, но и кортизол связывается с МР, расположенными на клетках миокарда, поскольку они обладают низкой специфичностью и имеют одинаковую чувствительность и к альдостерону, и к кортизолу, а концентрация кортизола в крови и в сердце значительно выше уровня альдостерона [47]. Результаты клинического исследования [48] позволили установить, что активность фермента 11β-гидроксистероидной дегидрогеназы 2 типа (11β-HSD2) в миокарде слишком низкая для осуществления реакции превращения кортизола в неактивный кортизон. Назначение антиминералокортикоидного препарата пациентам без СН привело к кратковременному высвобождению связанного с тканью миокарда меченого изотопа кортизола по данным ангиографии, что доказывает возможность взаимодействия кортизола с МР.

Известно, что для активации МР необходимо присутствие натрия, однако в последнее время появились доказательства, подтверждающие, что активация МР возможна при увеличении количества активных форм кислорода (ROS), независимо от увеличения количества ионов натрия [49]. Активация МР ассоциируется с рядом эффектов, включая увеличение содержания ROS, провоспалительных цитокинов, снижение уровня оксида азота, активацию и инфильтрацию макрофагов (рис. 3).

Активация МР в почках связана с задержкой натрия и потерей калия, а также гибелью подоцитов и увеличением мезангиального фиброза, что приводит к прогрессированию почечной дисфункции. На уровне миокарда активация данных рецепторов ассоциируется с гипертрофией миокарда, фиброзом и гибелью клеток, тогда как в сосудистой стенке

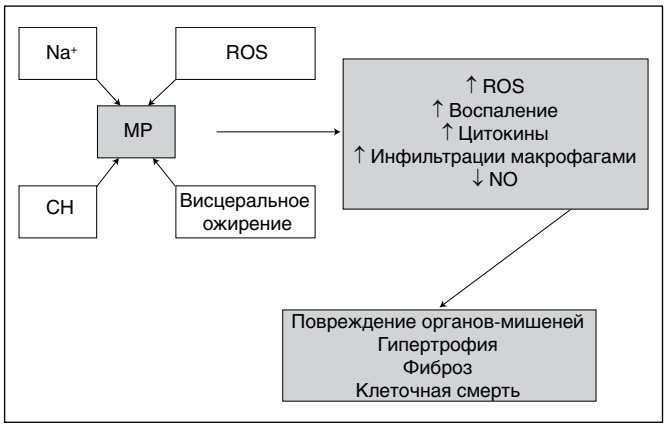


Рис. 3. Эффекты активации МР [50]
Примечания. Na^+ – ионы натрия; NO – оксид азота; ROS – активные формы кислорода.

активация МР связана с эндотелиальной дисфункцией, периваскулярным фиброзом и увеличением жесткости сосудистой стенки [51]. Отмечено, что активация МР играет важную роль в развитии фибрилляции предсердий, фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти, отчасти вследствие влияния на транспорт кальция в миокардиальные клетки, а также увеличения фиброза и электрической неоднородности [52]. Сообщается о том, что активация МР связана с увеличением резистентности к инсулину, что важно учитывать у пациентов не только с ХСН, но и с сахарным диабетом. Следует отметить, что антиминералокортикоидные препараты, наряду с блокадой эффектов альдостерона и/или кортизола, имеют важное значение в блокировании эффектов норадреналина из терминалей симпатического нерва и увеличении захвата норадреналина миокардом [53].

Следует также отметить способность альдостерона увеличивать экспрессию рецепторов к АТ1 и АПФ, что приводит к «замкнутому кругу» (рис. 4). Продемонстрировано, что лучшим способом блокады этого цикла является блокада и ангиотензина II, и МР, это клинически подтверждено результатами исследований EPHESUS и EMPHASIS-HF.

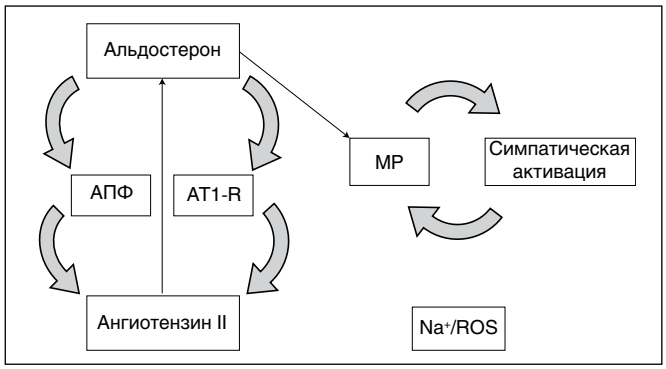


Рис. 4. «Порочный круг» активации МР [50]

Таким образом, блокада МР наряду с блокадой эффектов ангиотензина II и норадреналина является основой терапии пациентов с ХСН, что постулируется в международных и национальных рекомендациях.

Клиническая фармакология АМР

В настоящее время в терапевтической практике применяются два соединения АМР. Спиронолактон – АМР первого поколения, синтезированный еще в конце 1950-х годов. Спиронолактон характеризуется высокой эффективностью, однако структурное подобие эндогенному прогестерону обусловливает перекрестную реактивность в отношении андрогенных и прогестероновых рецепторов. АМР второго поколения эплеренон отличается более высокой селективностью и относительно низкой аффинностью к этим рецепторам (табл. 2) [54]. Отмечено, что эплеренон примерно в 370 раз менее активен, чем спиронолактон, в отношении андрогенных рецепторов. Кроме того, эплеренон, в отличие от спиронолактона, лишен активности в отношении прогестероновых и глюкокортикоидных рецепторов даже в высокой концентрации.

Фармакокинетические свойства препаратов антагонистов рецепторов альдостерона представлены в таблице 3. Спиронолактон имеет более короткий период полувыведения ($T_{1/2}$ – 1,3-1,4 ч), и в процессе его метаболизма образуются три активных метаболита, которые удлиняют его активность (13,8-16,5 и 17-22 ч). Активные метаболиты

Таблица 2. Сравнение селективности к рецепторам стероидных гормонов человека у эплеренона и спиронолактона [55]

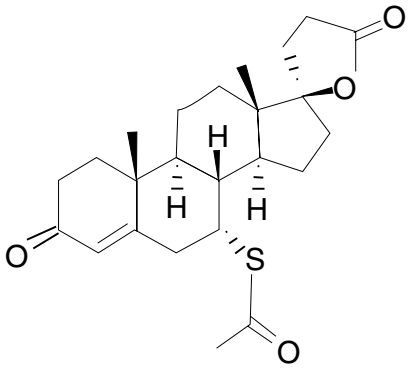
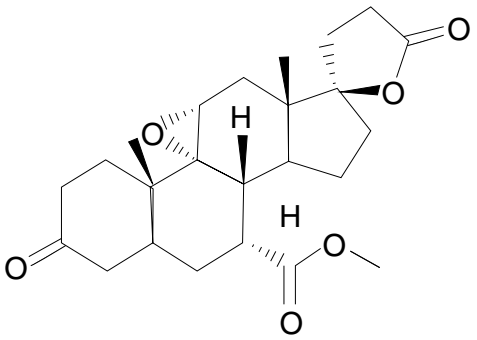
	Эплеренон (мкмоль)	Спиронолактон (мкмоль)
МР (IC_{50})	0,081	0,002
Андрогенный рецептор (IC_{50})	4,827	0,013
Глюкокортикоидный рецептор (IC_{50})	>100	2,899
Прогестероновый рецептор (EC_{50}) (агонист)	>100	2,619

Примечания. IC_{50}, или концентрация полумаксимального ингибирования, – концентрация антагониста, необходимая для 50% ингибирования 0,5 нмоль альдостерона для МР, 10 нмоль гидротестостерона для андрогенного рецептора и 5 нмоль дексаметазона для глюкокортикоидного рецептора; EC_{50} – концентрация лиганда, при которой развивается эффект, равный половине от максимального в отношении активации прогестеронового рецептора.

спиронолактона выводятся почками, поэтому необходим тщательный мониторинг при назначении препарата пациентам с почечной недостаточностью [56]. Для эплеренона характерен быстрый метаболизм в печени с образованием неактивных метаболитов ($T_{1/2}$ – 4-6 ч). Экскреция обоих препаратов осуществляется преимущественно через почки (эплеренон – 67%, спиронолактон – 47-51%) и с калом (эплеренон – 32%, спиронолактон – 35-41%) [57].

Знание путей элиминации приобретает особое значение при определении соответствующих доз у пациентов с почечной и/или печеночной

Таблица 3. Фармакокинетические свойства и клиническое применение антагонистов рецепторов альдостерона [58, 59]

Показатель	Спиронолактон	Эплеренон
Фармакологические свойства		
Химическая структура		
Химическая формула	$C_{24}H_{32}O_4S$	$C_{24}H_{30}O_6$
Механизм действия	Конкурентный АМР	Конкурентный АМР
Афинность к МР	Высокая	В 10-20 раз меньше
Селективность к МР	Неселективный (также связывается с глюкокортикоидными, прогестероновыми и андрогенными рецепторами)	Высокоселективный
Ингибирование негеномных эффектов МР	Нет	Да
Абсорбция	Биодоступность – 73% (↑ при приеме пищи)	Биодоступность – 69%
Распределение	90% связывается с белками	50% связывается с белками
Метаболизм	Печень и почки (активные метаболиты)	Печень (3А4) (неактивные метаболиты)
Экскреция	Почки (47-51%) С калом (35-41%)	Почки (67%) С калом (32%)
Период полувыведения	Исходного соединения – 1,3-1,4 ч Активных метаболитов – 13,8-22 ч	4-6 ч
Клиническое применение		
Артериальная гипертензия	50-100 мг/сут (однократно или в несколько приемов) в течение 2 нед	50 мг однократно или в два приема
СН	25 мг/сут с увеличением до 50 мг/сут через 8 нед (в зависимости от переносимости)	25 мг/сут с увеличением до 50 мг/сут через 1 мес (в зависимости от переносимости)
Первичный гиперальдостеронизм	400 мг/сут	
Отечный синдром, ассоциированный с циррозом печени или нефротическим синдромом	100 мг/сут (25-200 мг)	
Гипокалиемия	25-100 мг/сут	

дисфункцией. Необходимо проявлять особую осторожность у пациентов с нарушением функции почек, поскольку при недостаточном выведении антагониста рецепторов альдостерона происходит накопление препарата, что приводит к увеличению концентрации калия в сыворотке. Как площадь под кривой концентрации (AUC), так и пиковая концентрация в плазме крови (C_{max}) эплеренона повышаются при почечной недостаточности.

В исследовании EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) [60] пациентам со скоростью клубочковой фильтрации 30 мл/мин/м^2 назначали более низкую дозу эплеренона (25 мг в альтернативные дни) с целью минимизации риска развития гиперкалиемии. Такой подход был обусловлен отмеченным в более ранних исследованиях [61] повышением AUC и C_{max} эплеренона у пациентов с почечной недостаточностью. Также особое внимание следует уделять пациентам с печеночной недостаточностью при инициации терапии как спиронолактоном, так и эплереноном. Так, AUC и C_{max} эплеренона увеличивались на 3,6 и 42% соответственно у пациентов при наличии печеночной недостаточности [62]. В исследовании L. Jackson и соавт. [63] не отмечено накопления при использовании канренона – основного метаболита спиронолактона, однако период полувыведения повышался с 13,5-24 до 50 ч (диапазон 32-105 ч) у пяти пациентов с хроническим заболеванием печени, что указывает на возможное продление действия спиронолактона.

АМР доказали свою эффективность в снижении частоты госпитализаций, а также в уменьшении сердечно-сосудистой смертности при хронической систолической СН, в том числе при назначении в раннем постинфарктном периоде (табл. 4).

АМР при систолической дисфункции и после инфаркта миокарда

В 1999 году были опубликованы результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования RALES (The Randomized Aldactone Evaluation Study) [64], в котором изучалось влияние дополнительного назначения антагониста альдостерона спиронолактона на смертность у 1663 пациентов с ХСН III и IV функциональных классов (ФК) по классификации NYHA и выраженной систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса ЛЖ – ФВ ЛЖ ≤35%) (табл. 4). Пациенты были рандомизированы на прием плацебо или спиронолактона (25-50 мг/сут, средняя доза – 27 мг/сут). Длительность исследования составила 24 мес. Примечательно, что исследование было закончено досрочно, после того как была обнаружена значительно более низкая смертность в группе больных, принимавших спиронолактон, по сравнению с плацебо. Первичной

Таблица 4. Различия клинических исследований RALES, EPHESUS и EMPHASIS-HF

	RALES	EPHESUS	EMPHASIS-HF
Число пациентов	1663	6632	2737
Препарат	Спиронолактон	Эплеренон	Эплеренон
Средняя доза препарата, мг/сут	27,0	42,6	39,1
ФК по NYHA	III-IV	II-IV	II
ФВ ЛЖ, %	26	33	26
Ишемическая этиология, %	55	100	70
ИАПФ/БРА, %	95	97	96
БАБ, %	11	75	86
Диуретики, %	100	60	84
Время проведения, гг.	1995-1996	1999-2001	2006-2010
Период наблюдения, мес	24	16	21
Смертность за 1 год, % общая сердечно-сосудистая	 25 18	 14 12	 8 7
Госпитализации по поводу ХСН, %	-35	-15	-42

конечной точкой была смертность от всех причин, регистрируемая в 35% случаев в группе спиронолактона против 46% в группе плацебо (относительный риск, ОР 0,7; 95% доверительный интервал, ДИ 0,60-0,82; p=0,0001). Вторичные конечные точки включали смертность от сердечных причин, частоту госпитализаций, динамику ФК по NYHA, которые также уменьшались или улучшались в группе спиронолактона.

Исследование RALES показало, что благоприятные эффекты антагониста альдостерона спиронолактона у пациентов с ХСН превышали таковые ингибиторов АПФ. Следует отметить, что лишь 11% участников исследования получали β-адреноблокаторы. Вместе с тем продемонстрированы значительные аддитивные эффекты спиронолактона у пациентов, уже получавших и ингибиторы АПФ, и β-блокаторы. Ретроспективный анализ результатов исследования RALES показал, что спиронолактон был одинаково эффективным у больных, которые получали более низкие и более высокие дозы ингибиторов АПФ.

В 2011 году были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования EMPHASIS-HF (The Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) [65], в котором оценивалась эффективность дополнительного назначения эплеренона у пациентов с ХСН II ФК по NYHA и дисфункцией ЛЖ к оптимальной медикаментозной терапии (табл. 4). Эплеренон назначали в дозе 25-50 мг/сут (средняя суточная доза – 39,1 мг через 5 мес) в дополнение к стандартной терапии. В исследование были включены 2737 пациентов с симптомами ХСН II ФК по NYHA и ФВ ЛЖ ≤30% (возможно, имело место включение пациентов с ФВ ЛЖ >30%, но <35% при условии, что на электрокардиограмме длительность комплекса QRS составляла >130 мс). Первичная композитная конечная точка (сочетание смерти от сердечно-сосудистых причин или первой госпитализации по поводу ухудшения течения СН) регистрировалась в 18,3% случаев в группе эплеренона и в 25,9% – в группе плацебо (ОР 0,63; 95% ДИ 0,54-0,74; p<0,001). Исследование было прекращено досрочно в связи с доказанным преимуществом применения эплеренона. Период наблюдения составил 21 мес. Post hoc анализ [66] исследования EMPHASIS-HF показал, что у пациентов с легкой ХСН, получавших эплеренон, отмечена значительно меньшая частота госпитализаций вследствие ухудшения течения СН, особенно в течение первого года наблюдения.

В 2003 году были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) [67], в котором оценивалась эффективность эплеренона у 6632 (3319 – в группе эплеренона и 3313 – в группе плацебо) пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ ≤40%) по данным эхокардиографии и с признаками СН (хрипы в легких, признаки застоя в малом круге кровообращения при проведении рентгенографии, определение третьего тона при аускультации сердца) после острого инфаркта миокарда (ИМ). Больных включали в исследование на 3-14-й день от начала заболевания при условии клинической стабилизации. В исследование не включали пациентов с концентрацией калия в сыворотке крови >5,0 ммоль/л и креатинина >2,5 мг/дл. Начальная доза эплеренона составила 25 мг/сут. Через 4 нед дозу препарата увеличивали до 50 мг/сут, если уровень калия в сыворотке крови не превышал 5 ммоль/л. Средняя продолжительность исследования составила 16 мес. Средняя доза эплеренона – 42,6 мг/сут. Установлено, что дополнительное назначение эплеренона к стандартной терапии после ИМ приводило к достоверному снижению общей смертности на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ 0,75-0,96; p=0,008), а также сердечно-сосудистой смертности на 13% (ОР 0,87; 95% ДИ 0,79-0,95; p=0,002). Снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин достигалось за счет уменьшения количества случаев внезапной сердечной смерти на 21%. Риск смерти от повторного острого ИМ, СН и инсульта достоверно не отличался в группах пациентов, получавших эплеренон или плацебо.

В группе эплеренона также отмечалось уменьшение числа госпитализаций вследствие сердечно-сосудистых причин, причем в наибольшей степени снижалось количество госпитализаций, связанных с СН. В целом в группе эплеренона отмечалось достоверное снижение частоты достижения конечных точек – всех случаев смерти и всех госпитализаций (1730 – в группе эплеренона, 1829 – в группе плацебо). Анализ данных о риске смерти и повторных госпитализациях проводился и в отдельных подгруппах. Положительный эффект от приема эплеренона в отношении общей смертности был более выражен у больных с артериальной гипертензией в анамнезе, имевших нормальный уровень

креатинина на момент рандомизации; у пациентов с высоким пульсовым давлением (>45 мм рт. ст.) и у больных, принимавших ингибиторы АПФ в сочетании с β-адреноблокаторами. В группах эплеренона и плацебо после наблюдения на протяжении года систолическое и диастолическое АД увеличивалось в сравнении с исходными уровнями, но в группе эплеренона прирост АД был достоверно меньшим. Частота сердечных сокращений существенно не изменялась. Эплеренон был по меньшей мере столь же эффективным как у пациентов, принимавших β-блокаторы и ингибиторы АПФ, так и у тех, кто принимал только один из этих препаратов. В целом исследование EPHESUS показало, что добавление антагониста альдостерона к стандартной терапии приводит к дальнейшему снижению заболеваемости и смертности у хорошо леченных пациентов после ИМ.

В 2015 году на конгрессе Европейского общества кардиологов были представлены результаты исследования ALBATROSS (The Aldosterone Blockade Early After Acute Myocardial Infarction) [68]. В исследование были включены 1603 пациента с ИМ (в 92% случаев – без СН), рандомизированые для стандартной терапии (n=801) или дополнительного назначения антагониста альдостерона (n=802) в виде внутривенного введения 200 мг канреноата с последующим приемом спиронолактона в дозе 25 мг/сут в течение 6 мес. Первичная конечная точка (смерть, фибрилляция желудочков/желудочковая тахикардия, СН) регистрировалась в 12,2 и 11,8% случаев (ОР 0,97; p=0,81) в группах стандартного лечения и дополнительного назначения антагониста альдостерона соответственно. В последней отмечено более частое развитие гиперкалиемии: 3 против 0,2% случаев в контроле (p<0,0001). Однако в подгруппе пациентов с ИМ с подъемами сегмента ST (n=1229) дополнительная блокада альдостерона обеспечивала значительное снижение смертности (ОР 0,20; 95% ДИ 0,06-0,70; p=0,004). Таким образом, противоречивость полученных данных требует проведения специального исследования.

Недавно опубликованные результаты исследования REMINDER свидетельствуют, что у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST добавление эплеренона к стандартной терапии в течение первых 12-24 ч ассоциируется с уменьшением риска сердечно-сосудистой смертности, повторных госпитализаций, развития желудочковых нарушений ритма, снижения ФВ <40% или повышения уровня мозгового натрийуретического пептида [69].

Таким образом, благодаря наличию доказательств эффективности антагонистов рецепторов альдостерона в снижении общей смертности у пациентов с ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ этим препаратам присвоен I класс в международных рекомендациях.

АМР при СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ

Продемонстрировано, что примерно у половины пациентов с ХСН ФВ ЛЖ не нарушена или незначительно снижена [70, 71]. В то же время у больных СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ клинические признаки и симптомы, качество жизни и прогноз заболевания подобны данным пациентов с ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ [72, 73]. Кроме того, у пациентов с острым ИМ ФВ ЛЖ значимо не изменяется благодаря применению современных лечебных алгоритмов [74].

Установлено, что активация МР альдостероном оказывает существенное влияние на течение СН и способствует постинфарктному ремоделированию сердца посредством ряда механизмов, включая активацию симпатической нервной системы, стимуляцию фиброза сердца и сосудистой стенки, эндотелиальную дисфункцию, задержку натрия и потерю калия [75, 76]. АМР благодаря ингибированию перечисленных неблагоприятных эффектов [77] способны улучшить прогноз больных СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Подтверждением служат недавно проведенные исследования по оценке эффективности АМР у пациентов с СН с сохраненной ФВ ЛЖ [78-83]. Несмотря на то что в некоторых исследованиях [78, 79] не отмечено существенного снижения смертности на фоне терапии АМР, все же были продемонстрированы дополнительные преимущества применения данной группы препаратов, в частности улучшение качества жизни, диастолической функции и замедление ремоделирования сердца [80-83].

Установлено, что больные СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ обычно старше больных СН с систолической дисфункцией ЛЖ; частота госпитализаций вследствие ухудшения течения СН у них высока и представляет серьезную проблему для системы здравоохранения [84], что обусловливает необходимость использования эффективных, основанных на доказательствах методов лечения. Вместе с тем в ранее проведенных клинических исследованиях с применением ингибиторов АПФ [85] и блокаторов ангиотензиновых рецепторов [86] не отмечено значительного снижения количества госпитализаций вследствие ухудшения течения СН.

Недавно был проведен метаанализ [87] 14 рандомизированных клинических исследований, включавший данные 6428 больных ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ и пациентов, перенесших ИМ с сохраненной ФВ ЛЖ. Продемонстрировано, что у пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ добавление антагонистов альдостерона к стандартной терапии приводит к:

– снижению количества госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН (ОР 0,83; 95% ДИ 0,70-0,98);

– улучшению качества жизни (взвешенная средняя разница – WMD -5,16; 95% ДИ от -8,03 до -2,30);

– уменьшению конечного диастолического диаметра ЛЖ (стандартизованная средняя разница -0,21; 95% ДИ 0,32-0,11);

– снижению содержания аминотерминального пептида проколлагена 3 типа (PIIINP) в крови (WMD -1,50; 95% ДИ от -1,72 до -1,29).

Также установлено улучшение диастолической функции ЛЖ, в частности уменьшение E/e' (эхокардиографическая оценка давления наполнения ЛЖ, WMD -1,82; 95% ДИ от -2,23 до -1,42) у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и соотношения E/A (соотношение скоростей раннего (E) и позднего (A) диастолического наполнения, WMD 0,12; 95% ДИ 0,10-0,14) у больных, перенесших ИМ с сохраненной ФВ ЛЖ. В то же время существенного снижения уровня смертности от всех причин отмечено не было [87].

Таким образом, результаты метаанализа подтвердили потенциальную эффективность дополнительного назначения антагонистов альдостерона для снижения частоты госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН у пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ без увеличения смертности. Уменьшение числа госпитализаций вследствие ухудшения течения СН позволяет снизить затраты на госпитализацию и улучшить качество жизни пациентов. Кроме того, терапия антагонистами альдостерона приводила к улучшению как диастолической, так и систолической функции ЛЖ у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ.

Следует отметить, что диастолическая дисфункция ЛЖ – основной патофизиологический механизм развития СН у пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ, и степень диастолической дисфункции коррелирует с риском смертности [88]. Причем в более ранних работах [89-91] на фоне медикаментозной терапии не наблюдалось значительного улучшения диастолической функции у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ. Результаты метаанализа [87] подтвердили потенциальную клиническую значимость антагонистов альдостерона для улучшения диастолической функции у больных с сохраненной ФВ ЛЖ. Кроме того, терапия антагонистами альдостерона у данной категории больных приводила к увеличению ФВ ЛЖ.

Продемонстрировано, что терапия антагонистами альдостерона реверсирует ремоделирование сердца у пациентов с сохраненной систолической функцией посредством снижения конечного диастолического диаметра ЛЖ и содержания PIIINP в крови. Причем более значимые результаты достигались по мере увеличения продолжительности лечения [87]. Поскольку уровень PIIINP был предложен как показатель ремоделирования сердца и неблагоприятного клинического прогноза [92], его снижение может отражать положительное влияние антагонистов альдостерона на ремоделирование сердца.

Благоприятные эффекты антагонистов альдостерона у пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ в основном объясняются улучшением эндотелиальной функции и замедлением ремоделирования сердца, а также уменьшением фиброза миокарда. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что индуцированная альдостероном активация МР представляет собой важный механизм для ряда патологических изменений при СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ и для больных, перенесших ИМ с сохраненной ФВ ЛЖ [93, 94].

Установлено, что АМР посредством прямого ингибирования эффектов альдостерона уменьшают фиброз миокарда, улучшают эластические свойства сосудистой стенки и функцию эндотелия, уменьшают воспаление и оксидативный стресс, а также снижают секрецию норадреналина [95]. Предполагается, что благодаря этим эффектам улучшается диастолическая функция, что подтверждается данными эхокардиографии и снижением уровня PIIINP – маркера процессов образования и деградации коллагена.

Выбор препаратов и терапевтические рекомендации

Большинство рекомендаций по применению антагонистов альдостерона у больных ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ не дают четкого ответа, какой из препаратов – спиронолактон или эплеренон – является средством выбора. Поэтому при выборе препарата следует руководствоваться результатами клинических исследований, а подбор дозировок

проводить в соответствии со стратегией, применявшейся в этих исследованиях. Так, пациентам с тяжелой ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ (исследование RALES) может быть рекомендован спиронолактон в дозе 12,5-50 мг/сут; а пациентам с ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ и легкими симптомами (исследование EMPHASIS-HF) – эплеренон в дозе 25-50 мг/сут.

Особо следует подчеркнуть наличие существенных различий между этими препаратами. Так, для эплеренона характерна более высокая селективность и относительно низкая аффинность к МР, в связи с чем у молодых мужчин предпочтительно назначение эплеренона, поскольку препарат не вызывает увеличения числа случаев гинекомастии. При невозможности проведения терапии из-за стоимости эплеренона в качестве альтернативы можно рекомендовать спиронолактон, но при развитии побочных эффектов следует переключиться на эплеренон.

Согласно результатам небольшого исследования [96] по применению антагонистов альдостерона у пациентов с сахарным диабетом в группе спиронолактона наблюдалось повышение уровня гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}) и кортизола, а также ухудшение эндотелиальной функции, тогда как в отношении эплеренона таких данных нет. Пациенты с хронической болезнью почек и/или сахарным диабетом имеют также более высокий риск развития гиперкалиемии, поэтому для них предпочтительным является эплеренон, имеющий более короткий период полувыведения, что будет способствовать более быстрому устранению данного побочного эффекта после прекращения приема препарата. Безусловно, при назначении антагонистов альдостероновых рецепторов риск развития гиперкалиемии остается, особенно при наличии у пациентов сопутствующей хронической болезни почек и/или сахарного диабета, однако тщательный отбор пациентов и последующий мониторинг содержания калия в сыворотке крови и почечной функции позволяют существенно его снизить. Во всяком случае, в крупномасштабных рандомизированных исследованиях по применению АМР у пациентов с ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ, в частности RALES, EPHESUS, EMPHASIS-HF и TOPCAT, частота развития гиперкалиемии (содержание калия в сыворотке крови >5,5 ммоль/л) была относительно низкой (максимально до 12%), а фатальных случаев гиперкалиемии не зарегистрировано. Аналогичным образом, несмотря на увеличение уровня креатинина в сыворотке крови после начала терапии антагонистами альдостероновых рецепторов, не выявлено значительного увеличения частоты развития терминальной стадии почечной недостаточности или необходимости в проведении диализа.

Факторы риска развития гиперкалиемии суммированы в таблице 5.

Следует также подчеркнуть, что для более четкого определения различий в профиле безопасности спиронолактона и эплеренона у пациентов с ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ необходимо проведение соответствующих сравнительных рандомизированных исследований.

Практические рекомендации по применению антагонистов рецепторов альдостерона у пациентов с сердечно-сосудистой патологией следуют из полученных результатов клинических исследований (табл. 6).

Алгоритм назначения АМР [98]:

– начинать лечение необходимо с малых доз;

– контроль уровней K^+ и креатинина в сыворотке крови через 1, 4, 8 и 12 нед; 6, 9 и 12 мес; далее каждые 6 мес лечения;

– если при применении стартовых доз антагонистов рецепторов альдостерона наблюдается повышение концентрации K^+ >5,5 ммоль/л или креатинина >221 мкмоль/л (2,5 мг/дл), необходимо уменьшить дозу препарата до 25 мг через день и тщательно мониторировать уровни K^+ и креатинина крови;

– в случае увеличения концентрации K^+ до ≥6,0 ммоль/л или креатинина >310 мкмоль/л (3,5 мг/дл) необходимо немедленно прекратить лечение спиронолактоном или эплереноном и обратиться за консультацией к специалистам (кардиолог, нефролог).

Заключение

Альдостерон является одним из ключевых нейрогормонов сердечно-сосудистой системы, и его роль в патогенезе ХСН в настоящее время представляется гораздо более весомой по сравнению с ранее существовавшим упрощенным представлением. Установлено, что альдостерон вызывает дисфункцию эндотелия, стимулирует процессы фиброза в миокарде и сосудах, приводит к задержке жидкости в организме и выраженным электролитным нарушениям, провоцируя опасные для жизни нарушения ритма сердца и внезапную сердечную смерть у больных ХСН. Таким образом, негативное влияние повышенного уровня альдостерона на прогноз больных ХСН определяется его влиянием

Таблица 5. Факторы риска развития гиперкалиемии* при применении АМР [97]
Превышение доз – спиронолактон >25 мг/сут – эплеренон >50 мг/сут**
Концентрация K^+ в сыворотке крови >4,5 ммоль/л
Диета с высоким содержанием калия, калийсодержащие пищевые добавки, заменители соли на основе калия
Сахарный диабет
Поздние стадии СН, сопровождающиеся снижением функции почек (клиренс креатинина <50 мл/мин)
Уменьшение объема циркулирующей крови – связанное с лечением петлевыми и/или тиазидными диуретиками – интеркуррентные заболевания, обычно желудочно-кишечного тракта
Ухудшение функции почек на фоне приема спиронолактона или эплеренона – связанное с уровнем АД / эффективным объемом циркуляции на фоне сопутствующей блокады РААС
Пожилой возраст (в связи со снижением функции почек)
Представители европейской расы
Прием препаратов, влияющих на гомеостаз калия – β-адреноблокаторы – нестероидные противовоспалительные препараты и ингибиторы ЦОГ-2 – гепарин (нефракционированный и низкомолекулярный) – дигиталисная интоксикация – компонент триметоприм препарата Бактрим – ингибиторы кальциневрина: циклоспорин, такролимус
Примечания. *Повышение концентрации калия в сыворотке крови >6 ммоль/л. **Доза спиронолактона и эплеренона превосходит дозу, применяемую в основных клинических исследованиях. Дозы, превышающие дозы, применяемые в клинических исследованиях, могут назначаться, если АМР назначают по другим причинам, не связанным с кардиопротекцией, например, у пациентов с постоянной гипокалиемией.

Таблица 6. Дозирование антагонистов рецепторов альдостерона у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [50]

Состояние	Спиронолактон, мг/сут	Эплеренон, мг/сут
СН с систолической дисфункцией ЛЖ / после ИМ	**25-50**	**До 50**
СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ	**25-50***	**До 50**
Острая СН**	**100 (первые 3 дня)**	**?**
Диализ / терминальная стадия заболевания почек***	**12,5-25**	**?**

Примечания. *В исследовании TOPCAT применялись специальные дозы спиронолактона 15, 30 и 45 мг, но они не зарегистрированы для клинического применения.
**Нерандомизированное открытое исследование.
***Небольшие рандомизированные исследования.

на ремоделирование миокарда с последующим развитием диастолической и систолической дисфункции, риском развития застойных явлений, коронарных нарушений, аритмий и внезапной смерти (вследствие электролитных нарушений).

Доказано, что АМР, назначенные дополнительно к стандартной терапии, улучшают выживаемость пациентов с ХСН с систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ, постинфарктной СН. В то же время с целью соблюдения безопасности такой терапии необходимо проводить обязательный динамический мониторинг клинических и биохимических показателей. Строгое соблюдение этих рекомендаций, несомненно, будет способствовать повышению эффективности лечения и снижению риска развития побочных эффектов антагонистов альдостероновых рецепторов.

ИНСПРА® (эплеренон) таблетки, покрытые оболочкой, по 25 и 50 мг эплеренона, по 30 таблеток в упаковке.

Краткая инструкция для медицинского применения препарата. **Показания к применению.** Дополнение к стандартному лечению с применением бета-блокаторов с целью снижения риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у стабильных пациентов с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка ≤40%) и клиническими проявлениями сердечной недостаточности после недавно перенесеного инфаркта миокарда. Дополнение к стандартной оптимальной терапии с целью снижения риска заболеваемости и смертности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у взрослых пациентов с сердечной недостаточностью II класса (хронической) по классификации NYHA и дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка <30 %). С**пособ применения и дозы:** *Сердечная недостаточность после перенесенного инфаркта миокарда*. Рекомендованная поддерживающая доза Инспры® составляет 50 мг 1 раз в сутки. Лечение следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем доза подлежит титрованию до достижения необходимой дозы 50 мг один раз в сутки течение 4 недель. Лечение эплереноном обычно начинают через 3-14 дней после острого инфаркта миокарда. *Пациенты с сердечной недостаточностью II класса (хронической) по классификации NYHA.* Лечение следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в день и постепенно увеличивают до целевой дозы 50 мг 1 раз в день, желательно достичь этого уровня дозы за 4 недели, учитывая уровень калия в сыворотке крови. Более детально- см. инструкцию. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к эплеренону или какому-либо компоненту препарата, уровень калия в сыворотке крови >5 ммоль/л на начало лечения, почечная недостаточность тяжелой степени (расчетная скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 кв м), тяжелая печеночная недостаточность, лечение калийсберегающими мочегонными, калийсодержащими добавками или мощными ингибиторами CYP3A4, одновременное применение эплеренона в тройной комбинации вместе с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина. **Побочное действие:** Инфекции, головокружение, потеря сознания, инфаркт миокарда, гипотензия, кашель, диарея, тошнота, запор, зуд кожи, высыпания на коже, мышечные спазмы, боль в костно-мышечной системе, нарушение фукции почек, увеличение мочевины в крови, гиперкалиемия, гиперхолестеринемия, бессонница, синкопе, головная боль, левожелудочковая недостаточность, фибрилляция предсердий, астения, повышение уровня креатинина. (Для подробной информации см. полную инструкцию по применению препарата.) **Особенности применения:** При применении эплеренона может наблюдаться гиперкалиемия. При применении эплеренона в комбинации с ингибитором АПФ и/или блокатором рецепторов ангиотензина риск гиперкалиемии может увеличиваться. У пациентов с нарушением функции почек нужен регулярный контроль уровня калия. Лечение пациентов с сахарным диабетом 2 типа следует проводить осторожно. Литий, циклоспорин, такролимус не следует назначать во время лечения эплереноном. Назначать эплеренон беременным женщинам следует с осторожностью. Должны принять клиническое решение о прекращении кормления грудью или отмене препарата в зависимости от важности препарата для матери. Подробнее- см. инструкцию. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Инспру не следует применять вместе с калийсберегающими диуретиками, препаратами, содержащими калий, из-за риска развития гиперкалиемии. Эплеренон не следует применять одновременно в тройной комбинации с ингибитором АПФ и блокатором рецепторов ангиотензина. Подробнее- см. инструкцию. **Фармакологические свойства:** Эплеренон относительно селективен в связывании рекомбинантных минералокортикоидных рецепторов человека в сравнении со связыванием рекомбинантных глюкокортикоидных, прогестероновых и андрогенных рецепторов. Эплеренон препятствует связыванию альдостерона – ключевого гормона ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), который принимает участие в регуляции артериального давления и развития сердечно-сосудистых заболеваний. **Категория отпуска:** По рецепту.

Регистрационные свидетельства №. UA/3752/01/01, UA/3752/01/02 от 20.03.2015г. Приказ МЗ Украины №748 от 12.11.2015.

Информация для врачей и фармацевтов. Предназначена для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику.
Перед использованием препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией.

1. 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 (14):1309-21.
2. Zannad F, McMurray JJV, Krum H et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med, 2011; 364 (1): 11-21.

За дополнительной информацией обращайтесь
в Представительство "Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн" в Украине:
03680, г. Киев ул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.
WUKINS0216024

Литература

1. Воронков Л.Г. Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз даних популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS // Серцева недостатність.– 2012.– № 2.– С. 6-13.
2. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., et al. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2015 Jan 27; 131 (4): e29-322.
3. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності // Серцева недостатність.– 2012.– № 3.– С. 60-96.
4. Gheorghiade M., Pang P.S. Acute heart failure syndromes. Am. Coll. Cardiol. 2009 Feb 17; 53 (7): 557-73.
5. Mebazaa A., Yilmaz M.B., Levy P., et al. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. Eur. J. Heart Fail. 2015 Jun; 17 (6): 544-58. doi: 10.1002/ejhf.289. Epub 2015 May 21.
6. Воронков Л.Г., Паращенюк Л.П., Луцак Е.А. Качество жизни при хронической сердечной недостаточности: актуальные аспекты // Серцева недостатність.– 2010.– № 3.– С. 18-23.
7. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. Eur. Heart J. 2014 Nov 7; 35 (42): 2950-9.
8. Біловол О.М., Бабак О.Я., Князькова І.І. Хронічна серцева недостатність: патогенетичні механізми і клінічні аспекти лікування // Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2012.– 788 с.
9. Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Роль антагонистов рецепторов альдостерона в профилактике и лечении сердечно-сосудистых и почечных заболеваний: реальность и перспективы // Рус. мед. журн.– 2014.– № 23.– С. 1689-1693.
10. Albert N.M., Yancy C.W., Liang L., et al. Use of aldosterone antagonists in heart failure. JAMA. 2009; V. 302: 1658-1665.
11. Guichard J.L., Clark D. 3rd, Calhoun D.A., Ahmed M.I. Aldosterone receptor antagonists: current perspectives and therapies. Vasc. Health Risk Manag. 2013; V. 9: 321-331.
12. Zannad F., Gattis Stough W., Rossignol P., et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice. Eur. Heart J. 2012; V. 33: 2782-2795.
13. Pitt B., Zannad F., Remme W.J., et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N. Engl. J. Med. 1999; 341: 709-17.
14. 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.
15. Ezekowitz J.A., McAlister F.A. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. Eur. Heart J. 2009; 30: 469-77.
16. Liu L.C.Y, Schutte E., Gansevoort R.T., van der Meer P., Voors A.A. Finerenone: Third Generation Mineralocorticoid Receptor Antagonist for the Treatment of Heart Failure and Diabetic Kidney Disease. Expert Opinion on Investigational Drugs. 2015; 24 (8): 1123-35.
17. Corvol P., Michaud A., Menard J., Freifeld M., Mahoudeau J. Antiandrogenic effect of spirolactones: Mechanism of action. Endocrinology. 1975 Jul; 97 (1): 52-8.
18. Nieminen M.S., Brutsaert D., Dickstein K., Drexler H., Follath F., Harjola V.P., et al. EuroHeart failure survey II (EHFS II): A survey on hospitalized acute heart failure patients: Description of population. Eur. Heart J. 2006 Nov; 27 (22): 2725036.
19. Maggioni A.P., Dahlstrom U., Filippatos G., Chioncel O., Leiro M.C., Drozdz J., et al. EURObservational research programme: The heart failure pilot survey (ESC-HF pilot). Eur. J. Heart Fail. 2010 Oct; 12 (10): 1076084.
20. Fonarow G.C., Yancy C.W., Albert N.M., Curtis A.B., Stough W.G., Gheorghiade M., et al. Heart failure care in the outpatient cardiology practice setting: Findings from IMPROVE-HF. Circ. Heart Fail. 2008 Jul; 1 (2): 98-106.
21. Albert N.M., Yancy C.W., Liang L., Zhao X., Hernandez A.F., Peterson E.D., et al. Use of aldosterone antagonists in heart failure. JAMA. 2009 Oct 21; 302 (15): 1658-65.
22. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность.– 2002.
23. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. New Engl. J. Med. 2008; Vol. 358: 2148-2159.
24. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины // Кардиология.– 2008.– Т. 48, № 2.– С. 6-16.
25. Хроническая сердечная недостаточность: рук. для врачей / Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков.– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.– 336 с.
26. Nguyen Dinh Cat A., Jaisser F. Extrarenal effects of aldosterone. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2012; Vol. 21, Is. 2: 147-156.
27. Tamargo H., Solini A., Ruilope L.M. Comparison of agents that affect aldoste rone action. Semin. Nephrol. 2014; 34: 285-306.
28. Терещенко С.Н., Демидова И.В. Почечная функция при хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста // Сердце.– 2002.– Т. 1, № 5.– С. 251-256.
29. Namsolleck P., Unger T. Aldosterone synthase inhibitors in cardiovascular and renal diseases. Nephrol. Dial Transplant. 2014; Vol. 29, Suppl. 1: i62-i68.
30. Schrier R.W., Masoumi A., Elhassan E. Role of vasopressin and vasopressin receptor antagonists in type I cardiorenal syndrome. Blood Purif. 2009; Vol. 27 (1): 28-32.
31. Makaritsis K.P., Liakopoulos V., Leivaditis K., et al. Adaptation of renal function in heart failure. Ren. Fail. 2006; Vol. 28: 527-536.
32. Remuzzi G., Cattaneo D., Perico N. The aggravating mechanisms of aldosterone on kidney fibrosis. J. Am. Soc. Nephrol. 2008; Vol. 19: 1459-1462.
33. Bongartz L.G., Soni S., Cramer M.-J., et al. Neuronal Nitric Oxide Synthase-Dependent Amelioration of Diastolic Dysfunction in Rats with Chronic Renocardiac Syndrome. Cardiorenal. Med. 2015 Feb; 5 (1): 69-78.
34. Hatamizadeh P., Fonarow G.C., Budoff M.J., et al. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management. Nature Reviews Nephrology. 2013; Vol. 9: 99-111.
35. Onozato M.L., Tojo A., Kobayashi N., Goto A., Matsuoka H., Fujita T. Dual blockade of aldosterone and angiotensin II additively suppresses TGF-beta and NADPH oxidase in the hypertensive kidney. Nephrol. Dial Transplant. 2007 May; 22 (5): 1314-22. Epub 2007 Feb 26.
36. O'Neil R.G., Hayhurst R.A. Sodium-dependent modulation of the renal Na-K-ATPase: Influence of mineralocorticoids on the cortical collecting duct. J. Membr. Biol. 1985; 8: 169-179.
37. Brilla C.G., Matsubara L.S., Weber K.T. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary aldosteronism. J. Mol. Cell Cardiol. 1993; 25: 563-575.
38. Robert V., Silvestre J.S., Charlemagne D., et al. Biological determinants of aldosterone-induced cardiac fibrosis in rats. Hypertension. 1995; 26 (6 Pt. 1): 971-978.
39. Young M., Fullerton M., Dilley R., Funder J. Mineralocorticoids, hypertension, and cardiac fibrosis. J. Clin. Invest. 1994; 93: 2578-2583.
40. Robert V., Heymes C., Silvestre J.S., Sabri A., Swynghedauw B., Delcarye C. Angiotensin AT1 receptor subtype as a cardiac target of aldosterone: Role in aldosterone-salt-induced fibrosis. Hypertension. 1999; 33: 981-986.
41. Sun Y., Ramiers F., Weber K.T. Fibrosis of atria and great vessels in response to angiotensin II or aldosterone infusion. Cardiovasc. Res. 1997; 35: 138-147.
42. Virdis A., Neves M.F., Amiri F., Viel E., Touyz R.M., Schiffrin E.L. Spironolactone improves angiotensin-induced vascular changes and oxidative stress. Hypertension. 2002; 40: 504-510.
43. Harda E., Yoshimura M., Yasue H., et al. Aldosterone induces angiotensinconverting enzyme gene expression in cultured neonatal rat cardiocytes. Circulation. 2001; 104: 137-139.
44. Min L.J., Mogi M., Iwanami J., et al. Cross-talk between aldosterone and angiotensin II in vascular smooth muscle cell senescence. Cardiovasc. Res. 2007; 76: 506-516.
45. Gravez B., Tarjus, F., Jaisser A. Mineralocorticoid receptor and cardiac arrhythmia. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2013; Vol. 40: 910-5.
46. Lavall D., Selzer C., Schuster P., et al. The mineralocorticoid receptor promotes fibrotic remodeling in atrial fibrillation. J. Biol. Chem. 2014; Vol. 289: 6656-6668.
47. Messaoudi S., Gravez B., Tarjus A., et al. Aldosterone-specific activation of cardiomyocyte mineralocorticoid receptor in vivo. Hypertension. 2013 Feb; Vol. 61. Issue 2: 361-367.
48. Iqbal J., Andrew N.L., Cruden, C.J., et al. Displacement of cortisol from human heart by acute administration of a mineralocorticoid receptor antagonist. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013; Vol. 1: jc20132049.
49. Hirata A., Maeda N., Nakatsuji H., et al. Contribution of glucocorticoid-mineralocorticoid receptor pathway on the obesity-related adipocyte dysfunction. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2012; 419: 182-187.
50. Pitt B., Ferreira J.P., Zannad F. Mineralocorticoid receptor antagonists in patients with heart failure: current experience and future perspectives. European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy. 2017; Vol. 3: 48-57.
51. DeMarco V.G., Habibi J., Jia G., et al. Low-dose mineralocorticoid receptor blockade prevents western diet-induced arterial stiffening in female mice. Hypertension. 2015; 66: 99-107.
52. Hermidorff M.M., Faria Gde O., Amancio Gde C., de Assis L.V., Isoldi M.C. Non-genomic effects of spironolactone and eplerenone in cardiomyocytes of neonatal Wistar rats: do they evoke cardioprotective pathways? Biochem. Cell Biol. 2015; 93: 83-93.
53. Kasama S., Toyama T., Sumino H., et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone on cardiac sympathetic nerve activity and prognosis in patients with chronic heart failure. Int. J. Cardiol. 2013; 167: 244-249.
54. Nappi J.M., Sieg A. Aldosterone and aldosterone receptor antagonists in patients with chronic heart failure. Vasc. Health Risk Manag. 2011; 7: 353.

55. Garthwaite S.M., McMahon E.G. The evolution of aldosterone antagonists. Mol. Cell Endocrinol. 2004 Mar 31; 217 (1-2): 27-31.
56. Gardiner P., Schrode K., Quinlan D., et al. Spironolactone metabolism: Steady-state serum levels of sulfur-containing metabolites. J. Clin. Pharmacol. 1989; 29: 342-347.
57. Inspra [Product information]. Chicago, IL: GD Searle; 2003.
58. Struthers A., Krum H., Williams G.H. A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone. Clin. Cardiol. 2008; 31: 153-158.
59. Беловол А.Н., Князькова И.И. Антагонисты минералокортикоидных (альдостероновых) рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности // Здоров'я України. – 2009. – № 10/1 (червень).– С. 68-69.
60. Zannad F., McMurray J., Krum H., et al.; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N. Engl. J. Med. 2011; 364: 11-21.
61. White P.C. Disorders of aldosterone biosynthesis and action. N Engl J Med. 1994; 331: 250-258.
62. Brown N.J. Eplerenone: Cardiovascular protection. Circulation. 2003; 107: 2512-2518.
63. Jackson L., Branch R., Levine D., Ramsay L. Elimination of canrenone in congestive heart failure and chronic liver disease. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1977; 11: 177-179.
64. Pitt B., Zannad F., Remme W.J., et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N. Engl. J. Med. 1999; 341: 709-717.
65. Zannad F., McMurray J.J., Krum H., et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N. Engl. J. Med. Jan 6, 2011; 364 (1): 11-21.
66. Rogers J.K., McMurray J.J., Pocock S.J., et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms: analysis of repeat hospitalizations. Circulation. 2012; 126 (19): 2317-2323.
67. 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: 1309-1321.
68. Beygui F., Cayla G., Roule V. On behalf of the ALBATROSS Trial Investigators. Early aldosterone blockade in acute myocardial infarction: The randomized ALBATROSS trial. European Society of Cardiology 2015 Congress; August 30, 2015; London, UK. Abstract 1167.
69. Prakash A. 62nd Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology: 9-11 March 2013; San Francisco, CA, USA. American Journal of Cardiovascular Drugs. 2013; Vol. 13: 297-300.
70. Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M., Jacobsen S.J., Roger V.L., Redfield M.M. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. New Engl. J. Med. 2006; 355: 251-9.
71. Redfield M.M., Jacobsen S.J., Burnett Jr. J.C., Mahoney D.W., Bailey K.R., Rodeheffer R.J. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA. 2003; 289: 194-202.
72. Lam C.S., Donal E., Kraigher-Krainer E., Vasan R.S. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. Eur. J. Heart Fail. 2011; 13: 18-28.
73. Hoekstra T., Lesman-Leegte I., van Veldhuisen D.J., Sanderman R., Jaarsma T. Quality of life is impaired similarly in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. Eur. J. Heart Fail. 2011; 13: 1013-8.
74. Vatankulu M.A., Bacaksiz A., Sonmez O., Alihanoglu Y., Koc F., Demir K., et al. Does spironolactone have a dose-dependent effect on left ventricular remodeling in patients with preserved left ventricular function after an acute myocardial infarction? Cardiovasc. Therapeut. 2013; 31: 224-9.
75. Borlaug B.A., Paulus W.J. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Eur. Heart J. 2011; 32: 670-9.
76. Edelmann F., Tomaschitz A., Wachter R., Gelbrich G., Knoke M., Dungen H.D., et al. Serum aldosterone and its relationship to left ventricular structure and geometry in patients with preserved left ventricular ejection fraction. Eur. Heart J. 2012; 33: 203-12.
77. Delyani J.A. Mineralocorticoid receptor antagonists: the evolution of utility and pharmacology. Kidney Int. 2000; 57: 1408-11.
78. Pitt B., Pfeffer M.A., Assmann S.F., Boineau R., Anand I.S., Claggett B., et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. New Engl. J. Med. 2014; 370: 1383-92.
79. Montalescot G., Pitt B., Lopez de Sa E., Hamm C.W., Flather M., Verheugt F., et al. 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: 2295-302.
80. Edelmann F., Wachter R., Schmidt A.G., Kraigher-Krainer E., Colantonio C., Kamke W., et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. JAMA. 2013; 309: 781-91.
81. Kampourides N., Tziakas D., Chalikias G., Papazoglou D., Maltezos E., Symeonides D., et al. Usefulness of matrix metalloproteinase-9 plasma levels to identify patients with preserved left ventricular systolic function after acute myocardial infarction who could benefit from eplerenone. Am. J. Cardiol. 2012; 110: 1085-91.
82. Di Pasquale P., Cannizzaro S., Scalzo S., Parrinello G., Fasullo S., Giambanco F., et al. Effects of canrenoate plus angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin-converting enzyme inhibitors alone on systolic and diastolic function in patients with acute anterior myocardial infarction. Am. Heart J. 2005; 150: 919.
83. Kayrak M., Bacaksiz A., Vatankulu M.A., Ayhan S.S., Ari H., Kaya Z., et al. The effects of spironolactone on atrial remodeling in patients with preserved left ventricular function after an acute myocardial infarction: a randomized follow-up study. Coron. Artery Dis. 2010; 21: 477-85.
84. Steinberg B.A., Zhao X., Heidenreich P.A., Peterson E.D., Bhatt D.L., Cannon C.P., et al. Get With the Guidelines Scientific Advisory Committee and Investigators. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. Circulation. 2012; 126: 65-75.
85. Fu M., Zhou J., Sun A., Zhang S., Zhang C., Zou Y., et al. Efficacy of ACE inhibitors in chronic heart failure with preserved ejection fraction – a meta-analysis of 7 prospective clinical studies. Int. J. Cardiol. 2012; 155: 33-8.
86. Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J., Komajda M., McKelvie R., Zile M.R., et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. New Engl. J. Med. 2008; 359: 2456-67.
87. Chen Y., Wang H., Lu Y., et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized clinical trials. BMC Medicine. 2015; 13: 10.
88. Schillaci G., Pasqualini L., Verdecchia P., Vaudo G., Marchesi S., Porcellati C., et al. Prognostic significance of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. J. Am. Coll. Cardiol. 2002; 39: 2005-11.
89. Holland D.J., Kumbhani D.J., Ahmed S.H., Marwick T.H. Effects of treatment on exercise tolerance, cardiac function, and mortality in heart failure with preserved ejection fraction. A meta-analysis. J. Am. Coll. Cardiol. 2011; 57: 1676-86.
90. Solomon S.D., Janardhanan R., Verma A., Bourgoun M., Daley W.L., Purkayastha D., et al. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial. Lancet. 2007; 369: 2079-87.
91. Conraads V.M., Metra M., Kamp O., De Keulenaer G.W., Pieske B., Zamorano J., et al. Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: results of the ELANDD study. Eur. J. Heart Fail. 2012; 14: 219-25.
92. Zannad F., Alla F., Dousset B., Perez A., Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). Rales Investigators. Circulation. 2000; 102: 2700-6.
93. Borlaug B.A., Kass D.A. Mechanisms of diastolic dysfunction in heart failure. Trends Cardiovasc. Med. 2006; 16: 273-9.
94. Sigurdsson A., Held P., Swedberg K. Short- and long-term neurohormonal activation following acute myocardial infarction. Am. Heart J. 1993; 126: 1068-76.
95. Weber K.T. Aldosterone in congestive heart failure. New Engl. J. Med. 2001; 345: 1689-97.
96. Davies J.I., Band M., Morris A., Struthers A.D. Spironolactone impairs endothelial function and heart rate variability in patients with type 2 diabetes. Diabetologia. 2004; 47: 1687-1694.
97. Sica D.A. Mineralocorticoid Receptor Antagonists for Treatment of Hypertension and Heart Failure. Methodist Debakey Cardiovasc. J. 2015 Oct-Dec; 11 (4): 235-239.
98. Осмоловская Ю.Ф., Терещенко С.Н., Жиров И.В. Место антагонистов минералокортикоидных рецепторов в терапии больных с ХСН // CONSILIUM MEDICUM.– 2013.– Т. 15.– № 10.– С. 70-74. ■