

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов при хронической сердечной недостаточности: показания к назначению и выбор препарата в свете современных знаний

Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин

Рассмотрены различные аспекты применения, показания и противопоказания к назначению спиронолактона и эплеренона при хронической сердечной недостаточности. Обсуждается необходимость регулярного лабораторного контроля в ходе лечения для минимизации частоты побочных эффектов. Показаны возможности селективного препарата эплеренона в терапии хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, спиронолактон, эплеренон, смертность, гиперкалиемия, гинекомастия, внезапная смерть.

Развитие наиболее социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в последние 25 лет рассматривается с позиций сердечно-сосудистого континуума. Эта концепция, впервые высказанная в 1991 г. V.J. Dzau и E. Braunwald, сегодня представляет собой краеугольный камень нашего понимания процессов развития важнейших ССЗ [15]. Сердечно-сосудистый континуум представляет собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе: от воздействия факторов риска, через постепенное возникновение и прогрессирование ССЗ до развития терминального поражения сердца.

Цель событий этого континуума заканчивается смертью от хронической сердечной недостаточности (ХСН), хотя на любом этапе она может быть прервана развитием фатального инфаркта миокарда, инсульта, внезапной смертью от иных сердечно-сосудистых осложнений. По современным представлениям, на всех этапах континуума значение дисфункции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) непрерывно возрастает, а в стадии ХСН именно РААС становится основной мишенью современной фармакотерапии, направленной на увеличение продолжительности жизни больных и на повышение ее качества [1, 8, 17, 40]. Конец XX века отмечен “взрывным” количеством исследований, посвященных ренину и ангиотензину, стремительным и триумфальным “доказательным завоевани-

ем” ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторами рецепторов к ангиотензину самых прочных позиций почти во всех областях кардиологической фармакотерапии. Всё это несколько заслонило значимость другого важнейшего компонента РААС – альдостероновой системы – в патогенезе событий сердечно-сосудистого континуума, особенно в его финальных стадиях. Однако результаты крупных клинических испытаний последних десятилетий: RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study), EPHEMUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study), EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) – позволяют с уверенностью говорить о том, что именно с воздействием на альдостероновое звено РААС можно связывать надежды на дальнейшее повышение выживаемости и улучшение качества жизни при ХСН, наступающей при развитии большинства хронических ССЗ.

Кратко рассмотрим дисфункцию РААС при ХСН. Известно, что гиперальдостеронизм является одним из ключевых моментов патогенеза ХСН вне зависимости от причины ее возникновения [1–4, 17]. Повышение концентрации альдостерона при ХСН обусловлено, с одной стороны, гиперпродукцией этого гормона надпочечниками вследствие избыточной активации ренин-ангиотензинового звена РААС, с другой – нарушением инактивации альдостерона в печени. Задержка натрия и жидкости под влиянием альдостерона вызывает объемную перегрузку сердца, а инициируемый альдостероном фиброз миокарда существенно снижает компенсаторные возможности сердца (одновременно повышая риск развития угрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти) [1, 18, 27, 39]. Итогом этих патологических процессов является постепен-

ФГБУ “РКНПК” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва.

Юрий Александрович Карпов – профессор, первый заместитель генерального директора, заместитель генерального директора по науке.

Евгений Владимирович Сорокин – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела ангиологии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова.

Результаты основных исследований AMP при ХСН [3]

Исследуемые показатели	RALES (XCH III–IV ФК, ФВЛЖ ≤35%)	EPHESUS (ОИМ, ФВЛЖ <40%, 90% ХСН)	EMPHASIS-HF (XCH II ФК, ФВЛЖ ≤35%)
Число больных	1663	6642	2737
Препарат	Спиринолактон	Эплеренон	Эплеренон
Доза, мг/сут	27,0	42,6	39,1
Средняя ФВЛЖ, %	25	33	26
Ингибиторы АПФ/блокаторы ангиотензиновых рецепторов, %	95	97	96
β-адреноблокаторы, %	10	75	86
Смертность за 1 год, %			
общая	25	14	8
сердечно-сосудистая	18	12	7
Расхождение кривых смертности, мес	<3	<3	≤12
Динамика риска смерти, %	–30	–15	–24
Госпитализации из-за ХСН, %	–35	–15	–42
Расхождение кривых потребности в госпитализации из-за ХСН, мес	<3	<3	<3

Обозначения: ФК – функциональный класс, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ОИМ – острый инфаркт миокарда.

ное прогрессирование систолической дисфункции левого желудочка. Блокада альдостерона – один из ключевых моментов патогенетической терапии ХСН. Однако доказано, что ни β-адреноблокаторы, ни блокаторы рецепторов к ангиотензину, ни ингибиторы АПФ не влияют на альдостероновый обмен [19]. Для этого используют антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР). В настоящее время в нашей стране применяются два АМР – неселективный спинолактон и селективный по отношению к минералокортикоидным рецепторам эплеренон.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов доказали свою эффективность в снижении частоты госпитализаций, а также в уменьшении сердечно-сосудистой смертности при хронической систолической сердечной недостаточности (ХССН), в том числе при назначении в раннем постинфарктном периоде (таблица). В России применение АМР при ХСН регламентируется совместными клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества и Общества специалистов по сердечной недостаточности (4-й пересмотр от 2013 г.) [3].

В исследовании RALES (1999 г.) АМР спинолактон в дозе 25–50 мг/сут добавляли к стандартной для того времени терапии (почти без β-адреноблокаторов) больным с тяжелой ХССН (III–IV функциональный класс (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA)). Исследование было прекращено досрочно из-за очевидного преимущества спинолактона перед плацебо: менее чем через 3 года в группе активного лечения общая смертность снизилась на 30%, потребность в стационарном лечении – на 35% [6, 27]. По результатам этого исследования спинолактон был добавлен в российские, американские и европейские кардиологические рекомендации

по лечению сердечной недостаточности как обязательный компонент фармакотерапии [3, 24, 38].

Вскоре после публикации революционных результатов RALES были обнародованы результаты другого крупного рандомизированного исследования эффективности АМР – EPHESUS. В нем изучали эффективность нового селективного АМР эплеренона в дозе 25–50 мг/сут при добавлении к стандартной терапии в раннем постинфарктном периоде (3–14 сут). В данном исследовании прием эплеренона в течение 16 мес сопровождался достоверным снижением частоты госпитализации (на 40%), сердечно-сосудистой (на 32%) и общей (на 15%) смертности. При этом общая смертность среди принимавших эплеренон снизилась по сравнению с группой плацебо на 31% уже к 30-м суткам лечения. Преимущественно эплеренон снижал риск внезапной смерти (на 21%). Этот эффект эплеренона не зависел от сопутствующей многокомпонентной терапии и успешности реперфузии в остром периоде заболевания. Важно, что эффективность эплеренона была наиболее отчетливой у самых тяжелых пациентов – с исходной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <30% [4, 13]. После публикации результатов EPHESUS эплеренон как представитель группы АМР также был единогласно рекомендован авторитетными кардиологическими сообществами к назначению больным с ХССН в раннем постинфарктном периоде на длительный срок.

В 2011 г. опубликованы результаты крупного испытания EMPHASIS-HF [10, 41]. В нем изучали эффективность эплеренона в дозе 25–50 мг/сут в длительном лечении больных с ХСН II ФК и умеренно сниженной ФВЛЖ (30–35%). Это исследование также было прервано досрочно из-за очевидного преимущества эплеренона перед плацебо: менее чем за 2 года в группе активного лечения достоверно сни-

зились суммарный относительный риск госпитализации и смертности от сердечно-сосудистых осложнений (на 37%), а также относительные риски общей (на 24%) и сердечно-сосудистой (на 24%) смертности.

Важно подчеркнуть, что все участники EMPHASIS-HF получали современную комплексную медикаментозную терапию, но даже на этом фоне добавление эплеренона принесло ощутимую дополнительную пользу. В группе эплеренона повышение относительного риска выраженной гиперкалиемии ($>6,0$ ммоль/л) было небольшим (0,6%) и недостоверным ($p > 0,05$). Потребность в стационарном лечении гиперкалиемии среди принимавших эплеренон возросла по сравнению с группой плацебо лишь на 0,1%.

Очень важным является тот факт, что во всех перечисленных крупных исследованиях с применением AMP (RALES, EPHEBUS, EMPHASIS-HF) гиперкалиемия ни в одном случае не привела к фатальному исходу.

Каким пациентам показаны антагонисты минералокортикоидных рецепторов?

Пациенты с ХСН тяжелого течения (III–IV ФК по NYHA) и больные с выраженной ХСН в раннем постинфарктном периоде помимо общепринятых β -адреноблокаторов ингибиторов АПФ или блокаторов ангиотензиновых рецепторов должны получать AMP спиринолактон или эплеренон (если нет противопоказаний к их приему: погранично высокого уровня калия плазмы $>5,0$ ммоль/л или снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/м², а также если нет препятствий для последующего регулярного измерения уровня калия плазмы) [3, 24, 38].

Пациентам со стабильной ХСН легкого и умеренного течения (I–II ФК по NYHA) назначение AMP спиринолактона оправданно лишь в тех случаях, когда для этой стабилизации потребовалось недавнее стационарное лечение. В то же время спектр применения AMP эплеренона при ХСН шире, поскольку польза применения этого препарата доказана при умеренной тяжести заболевания (начиная со II ФК по NYHA), а в раннем постинфарктном периоде эплеренон следует назначать уже при обычном эхокардиографическом выявлении систолической дисфункции сердца [28].

Каким пациентам не показаны антагонисты минералокортикоидных рецепторов?

Стабильные больные с начальной ХСН (I ФК по NYHA) при нормальных уровнях натрийуретических гормонов не нуждаются в постоянном лечении AMP, поскольку риск осложнений в данном случае превышает ожидаемую пользу [11, 22, 25, 41]. Также AMP неэффективны в лечении ХСН с сохранной ФВЛЖ. В недавнем крупном проспективном исследовании TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist) (2013 г.) с участием 3445 больных с хронической сердечной диастолической недостаточностью при ФВЛЖ $>45\%$ прием спиринолактона в течение 3,3 года не изменил суммарный риск смерти от

ССЗ, частоты обратимой остановки кровообращения и госпитализаций по поводу ХСН [26]. Вместе с тем среди лиц, получавших спиринолактон, достоверно чаще встречались гиперкалиемия и удвоение уровня креатинина плазмы от исходного (что, впрочем, не было признаком клинически значимого поражения почек и не требовало проведения гемодиализа). Кроме того, прием спиринолактона достоверно чаще осложнялся мастодинией и гинекомастией у мужчин. В другом небольшом проспективном исследовании у 400 больных с ХСН при сохранной ФВЛЖ прием спиринолактона в дозе 25 мг/сут в течение 12 мес привел к улучшению эхокардиографических показателей диастолической функции сердца и нейрогормональных показателей тяжести заболевания (уровень натрийуретического пептида плазмы), но не изменил симптомы заболевания, функциональную активность больных и частоту их госпитализации [16].

Пока не решен вопрос применения AMP при острой сердечной недостаточности. Нестабильность гемодинамических параметров и функции почек в этом периоде сильно затрудняет подбор доз AMP и мониторинг безопасности лечения. В настоящее время проходит рандомизированное исследование EARLIER (Efficacy of Early Initiation of Eplerenone Treatment in Patients with Acute Heart Failure), посвященное применению селективного AMP эплеренона при острой декомпенсации ХСН [9].

Безусловно, ни один из AMP не следует назначать при исходно высоком риске гиперкалиемии и почечной недостаточности (см. ниже).

Какой препарат выбрать?

Как было сказано выше, оба основных AMP – спиринолактон и эплеренон – эффективно снижают смертность при ХСН и потребность в ее стационарном лечении. Прямых сравнений эффективности и безопасности побочных эффектов спиринолактона и эплеренона в лечении ХСН не было. Современные рекомендации не отдают предпочтение по данным критериям ни одному из этих препаратов [1, 11, 19, 33, 40]. Многие врачи предпочитают назначать спиринолактон, поскольку он давно применяется в медицине и доступнее для пациентов, чем эплеренон. Однако зачастую эплеренон является разумной альтернативой спиринолактону. Рассмотрим подробнее основные из таких случаев. Развитие гинекомастии и мастодинии на фоне терапии спиринолактоном нередко является основанием для прекращения приема препарата пациентами мужского пола. В исследовании RALES гинекомастия развивалась довольно часто – в 10% случаев – и в 2% случаев стала причиной отмены спиринолактона [17, 21]. В ретроспективных исследованиях побочных эффектов при лечении AMP частота развития гинекомастии и мастодинии оценивается в 3,9–10,0% [19, 21, 25]. Возможно, что данный побочный эффект носит дозозависимый характер и чаще встречается при назначении высоких доз спиринолактона по поводу первичного гиперальдостеронизма

(50–200 мг/сут), чем для лечения ХСН, когда дозы препарата ниже (25–50 мг/сут). Кроме гинекомастии у мужчин спиронолактон иногда вызывает аномальные меноррагии в предменструальном периоде у женщин [25]. Причиной гинекомастии, мастодинии и дисменоррагии считают конкурентное ингибирование спиронолактоном андрогеновых и прогестероновых рецепторов [1, 11]. Эплеренон является селективным АМР и на рецепторы к половым гормонам не действует. Поэтому прием эплеренона не сопровождается указанными побочными эффектами. Ни в одном рандомизированном исследовании частота расстройств молочных желез на фоне лечения эплереноном не отличалась от частоты в группе плацебо [10, 29, 33]. В случае развития указанных побочных эффектов на фоне лечения спиронолактоном этот АМР можно заменить на эплеренон, чтобы сохранить приверженность пациента предписанной терапии [14].

В 2011 г. канадские исследователи показали, что в реальной клинической практике при длительном лечении ХСН спиронолактон намного чаще отменяется из-за побочных эффектов, чем ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы и блокаторы рецепторов к ангиотензину [21]. Данное различие было достоверным как для медицинских показаний к прекращению лечения (гиперкалиемия), так и для самостоятельного отказа больных-мужчин от приема препарата (по причине мастодинии, гинекомастии).

Недавно сообщалось о способности спиронолактона повышать уровень гликозилированного гемоглобина при лечении ХСН на фоне сахарного диабета [12]. В 2010 г. японские исследователи обнаружили, что по сравнению с эплереноном спиронолактон достоверно повышает в плазме крови уровни гликозилированного гемоглобина и кортизола, а также снижает уровень адипонектина [37]. Указанные данные можно рассматривать как предпосылки к предпочтительности выбора эплеренона для лечения ХСН при сопутствующем сахарном диабете и высоком риске его развития. Ожидается, что более определенные выводы по этому вопросу будут получены в ходе исследования ARTS-HF (Mineralocorticoid Receptor antagonist Tolerability Study-Heart Failure), в котором сравнивается применение эплеренона и финренона (новый селективный АМР) на ХСН при сопутствующем сахарном диабете [20, 23].

В силу фармакокинетических различий гипотензивное действие эплеренона слабее, чем спиронолактона [4, 17, 33]. В лечении выраженной и терминальной ХСН это может оказаться дополнительным преимуществом эплеренона перед спиронолактоном, поскольку при тяжелых стадиях заболевания именно артериальная гипотензия нередко затрудняет назначение лекарственных средств, улучшающих прогноз (β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ) и устраняющих симптомы заболевания (диуретики, вазодилатирующие средства).

Хотя прямых сравнений частоты развития гиперкалиемии на фоне лечения спиронолактоном и эплереноном не проводилось, имеются основания полагать, что при одинаковых суточных дозах данных препаратов спиронолактон будет вызывать ее чаще, поскольку прочнее эплеренона связывается с минералокортикоидными рецепторами, обладает большим периодом полувыведения и, кроме того, образует активный метаболит канренон [25, 40]. Поэтому пациентам с начальной и умеренной ХСН, которые не получают петлевые диуретики, безопаснее назначать эплеренон.

Наконец, по мере лицензирования производства доступность эплеренона и спиронолактона во многих странах уже начинает сравниваться. Специалисты подтвердили экономическую целесообразность применения эплеренона в здравоохранении Австралии, Великобритании, Испании и некоторых других стран [7, 22, 25]. В Российской Федерации эплеренон доступен в таблетированной форме под торговым наименованием Инспра (Pfizer) в дозировке 25 и 50 мг.

Контроль за безопасностью лечения

Гиперкалиемия – самый частый побочный эффект терапии АМР, однако тяжелых клинических осложнений гиперкалиемии можно избежать [1, 29, 33, 36].

У всех пациентов перед назначением АМР определяют уровень электролитов крови и оценивают функцию почек по СКФ. Лицам с исходным погранично высоким уровнем калия плазмы ($>5,0$ ммоль/л) и/или почечной недостаточностью (уровень креатинина плазмы >221 мкмоль/л или СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) лечение АМР противопоказано. Остальным пациентам с показаниями к приему АМР назначают спиронолактон в дозе 12,5–25 мг/сут или эплеренон в дозе 25 мг/сут. При высоком риске гиперкалиемии и при почечной дисфункции прием АМР можно назначить через день. Затем указанные лабораторные исследования повторяют через 1–4 нед. При нормальном уровне калия эти исследования повторяют каждые 4 мес или ранее – после каждого заболевания или коррекции лечения, способных вызвать гипо- и гиперкалиемию (рвота, понос, назначение препаратов калия и калийсберегающих средств, ингибиторов АПФ, блокаторов ангиотензиновых рецепторов, прямых ингибиторов ренина, курсового приема нестероидных противовоспалительных средств). Указанные начальные дозы препаратов при нормальных показателях безопасности лечения можно увеличить вдвое (спиронолактон до 25–50 мг/сут, эплеренон до 50 мг/сут). У больных с хронической почечной недостаточностью и сахарным диабетом целесообразен более частый лабораторный контроль уровня калия крови: ежемесячно в течение первого полугодия, затем ежеквартально.

Всякий раз, когда уровень калия в негемолизированном образце крови превышает 5,0 ммоль/л, дозу АМР снижают наполовину. Если уровень калия превышает 5,5 ммоль/л, препараты АМР отменяют до снижения этого показателя

<5,0 ммоль/л. В тех случаях, когда уровень калия крови превышает 6,0 ммоль/л и/или когда на электрокардиограмме появляются характерные признаки гиперкалиемии, препараты АМР отменяют и проводят тщательный анализ диеты и сопутствующей терапии, чтобы выявить и отменить потенциальный конкурентный источник гиперкалиемии (чаще всего это калийсодержащие заменители поваренной соли, калийсберегающие диуретики, нестероидные противовоспалительные средства и комбинация сульфаметоксазола с триметопримом). Если это не помогает и гиперкалиемия сохраняется, ее начинают срочно лечить специальными средствами, как правило в стационаре.

Используя данную мониторинговую тактику, во всех крупных исследованиях по лечению ХССН с помощью АМР (RALES, EPHEBUS, EMPHASIS-HF) удалось избежать фатальных случаев гиперкалиемии. В условиях реальной клинической практики главными причинами декомпенсации почечной функции и фатальных исходов электролитных нарушений бывают: длительное применение высоких доз АМР (>50 мг/сут), пренебрежение необходимостью регулярного лабораторного контроля с последующей коррекцией лечения, невыявление калийсодержащих пищевых добавок, одновременное назначение нескольких препаратов с калийсберегающим действием и/или нестероидных противовоспалительных средств [3, 5, 11, 24, 38].

При лечении эплереноном следует осторожно назначать некоторые противогрибковые (итраконазол, кетоконазол), противовирусные (ритонавир) лекарственные средства и антибиотики (klarитромицин). Данные препараты могут повышать концентрацию эплеренона в крови, так как ингибируют печеночные ферменты СYP3A4 [11, 19].

К важнейшим свойствам АМР относится способность снижать риск сердечных аритмий. Несмотря на то что эти препараты формально не относят к антиаритмическим, во многих клинических и экспериментальных исследованиях отмечается существенное снижение частоты возникновения сердечных аритмий под влиянием спиронолактона и эплеренона [30–32]. В перечисленных крупных исследованиях снижение сердечно-сосудистой смертности на фоне лечения АМР происходило во многом за счет предотвращения внезапной смерти, основной причиной которой, как известно, являются желудочковые аритмии. Точный механизм этого антиаритмического эффекта АМР неясен. Возможно, играет роль предотвращение гипокалиемии (которая служит пусковым фактором опасных нарушений ритма и особенно часто сопутствует приему петлевых диуретиков) [11]. Также возможно, что АМР тормозят развитие миокардиофиброза, который является субстратом для патологической электрической активности сердца [5, 6, 34, 35]. Интересно, что АМР способны снижать риск не только фатальных желудочковых, но и менее опасных наджелудочковых аритмий. В исследовании EMPHASIS-HF эплеренон достоверно снизил риск возникновения фибрилляции

предсердий почти на 40% [32]. После операции коронарного шунтирования у больных ХСН спиронолактон и эплеренон достоверно снижают риск возникновения послеоперационной фибрилляции предсердий [31].

Заключение

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов – спиронолактон и эплеренон – эффективно улучшают прогноз у пациентов с умеренной и тяжелой ХССН вне зависимости от ее этиологии. Назначение одного из этих препаратов (в отсутствие прямых противопоказаний) является обязательным компонентом современного медикаментозного лечения ХССН.

Положительный прогностический эффект АМР при ХССН во многом достигается за счет снижения частоты фатальных сердечных аритмий.

Доказательная база эплеренона в настоящее время больше, чем спиронолактона. Поэтому с точки зрения доказательной медицины эплеренон имеет более “детализированный” спектр показаний к назначению при ХССН.

При ХСН с нормальной систолической функцией левого желудочка польза ни одного АМР не доказана.

Гиперкалиемия и почечная дисфункция – самые распространенные из побочных эффектов длительного лечения АМР, однако при соблюдении несложных мер безопасности тяжелых клинических осложнений можно избежать.

Эплеренон лучше переносится больными, чем спиронолактон, и поэтому обеспечивает лучшую приверженность к длительному лечению ХССН. Возможно, эплеренон является предпочтительным АМР при лечении ХССН на фоне выраженной артериальной гипотензии, сахарного диабета или при высоком риске его развития.

Оба препарата достоверно снижают затраты на стационарное лечение пациентов с ХССН. Экономическая эффективность применения эплеренона во многих странах постепенно сравнивается с таковой спиронолактона.

Список литературы

1. 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.
2. Карпов Ю.А. Применение эплеренона в кардиологии. Некоторые аспекты патофизиологии постинфарктного периода. Роль блокады альдостерона в терапии постинфарктного периода // Атмосфера. Новости кардиологии. 2012. № 2. С. 18–22.
3. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечн. недостат. 2013. № 7. С. 379–472.
4. Минушкина Л.О., Затеищиков Д.А. Эплеренон – селективный блокатор рецепторов альдостерона // Фарматека. 2007. № 3. С. 23–27.
5. Минушкина Л.О., Затеищикова А.А., Хотченкова Н.В. и др. Активность ренин-альдостероновой системы и особенности структуры и функции левого желудочка у больных артериальной гипертензией // Кардиология. 2000. № 9. С. 23–27.

6. Сорокин Е.В., Карпов Ю.А. Альдактон при сердечной недостаточности: новое рождение или второе дыхание? // Рус. мед. журн. 1999. № 12. С. 1072–1074.
7. Ademi Z., Pasupathi K., Krum H., Liew D. Cost effectiveness of eplerenone in patients with chronic heart failure // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 2014. V. 14. P. 209–216.
8. Albert N.M., Yancy C.W., Liang L. et al. Use of aldosterone antagonists in heart failure // *JAMA*. 2009. V. 302. P. 1658–1665.
9. Asakura M., Yamamoto H., Asai K. et al. Rationale and design of the double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial on efficacy of early initiation of eplerenone treatment in patients with acute heart failure (EARLIER) // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2015. Epub ahead of print.
10. Collier T.J., Pocock S.J., McMurray J.J. et al. The impact of eplerenone at different levels of risk in patients with systolic heart failure and mild symptoms: insight from a novel risk score for prognosis derived from the EMPHASIS-HF trial // *Eur. Heart J.* 2013. V. 34. P. 2823–2829.
11. Danjuma M.I., Mukherjee I., Makaronidis J., Osula S. Converging indications of aldosterone antagonists (spironolactone and eplerenone): a narrative review of safety profiles // *Curr. Hypertens. Rep.* 2014. V. 16. P. 414.
12. 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. V. 47. P. 1687–1694.
13. Dhillion S. Eplerenone: a review of its use in patients with chronic systolic heart failure and mild symptoms // *Drugs*. 2013. V. 73. P. 1451–1462.
14. Dimitriadis G., Papadopoulos V., Mimidis K. Eplerenone reverses spironolactone-induced painful gynaecomastia in cirrhotics // *Hepatol. Int.* 2011. V. 5. P. 738–739.
15. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) // *Circulation*. 2006. V. 114. P. 2850–2870.
16. Edelmann F., Wachter R., Schmidt A.G. 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. V. 309. P. 781–791.
17. 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. P. 321–331.
18. Hu L.J., Chen Y.Q., Deng S.B. et al. Additional use of an aldosterone antagonist in patients with mild to moderate chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013. V. 75. P. 1202–1212.
19. Iqbal J., Parviz Y., Pitt B. et al. Selection of a mineralocorticoid receptor antagonist for patients with hypertension or heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* 2014. V. 16. P. 143–150.
20. Kolkhof P., Delbeck M., Kretschmer A. et al. Finerenone, a novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardiorenal injury // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2014. V. 64. P. 69–78.
21. Lachaine J., Beauchemin C., Ramos E. Use, tolerability and compliance of spironolactone in the treatment of heart failure // *BMC Clin. Pharmacol.* 2011. V. 11. P. 4.
22. Lee D., Wilson K., Akehurst R. et al. Cost-effectiveness of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms // *Heart*. 2014. V. 100. P. 1681–1687.
23. Leung M., Wong V.W., Heritier S. et al. Rationale and design of a randomized trial on the impact of aldosterone antagonism on cardiac structure and function in diabetic cardiomyopathy // *Cardiovasc. Diabetol.* 2013. V. 12. P. 139.
24. McMurray J.V., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 // *Eur. Heart J.* 2012. V. 33. P. 1787–1847.
25. Pitt B., Zannad F. Eplerenone: is it time to add this drug to current heart failure therapy? // *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2012. V. 3. P. 5–9.
26. Pitt B., Pfeffer M.A., Assmann S.F. et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction // *N. Engl. J. Med.* 2014. V. 370. P. 1383–1392.
27. 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. V. 341. P. 709–717.
28. 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. V. 126. P. 2317–2323.
29. Rossignol P., Dobre D., McMurray J.J. et al. Incidence, determinants, and prognostic significance of hyperkalemia and worsening renal function in patients with heart failure receiving the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone or placebo in addition to optimal medical therapy: results from the eplerenone in mild patients hospitalization and survival study in heart failure (EMPHASIS-HF) // *Circ. Heart Fail.* 2014. V. 7. P. 51–58.
30. Shroff S.C., Ryu K., Martovitz N.L. et al. Selective aldosterone blockade suppresses atrial tachyarrhythmias in heart failure // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2006. V. 17. P. 534–541.
31. Simopoulos V., Tagarakis G., Hatziefthimiou A. et al. Effectiveness of aldosterone antagonists for preventing atrial fibrillation after cardiac surgery in patients with systolic heart failure: a retrospective study // *Clin. Res. Cardiol.* 2015. V. 104. P. 31–37.
32. Swedberg K., Zannad F., McMurray J.J. et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (eplerenone in mild patients hospitalization and survival study in heart failure) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. V. 59. P. 1598–1603.
33. Tamargo J., Solini A., Ruilope L.M. Comparison of agents that affect aldosterone action // *Semin. Nephrol.* 2014. V. 34. P. 285–306.
34. Udelson J.E., Feldman A.M., Greenberg B. et al. Randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study evaluating the effect of aldosterone antagonism with eplerenone on ventricular remodeling in patients with mild-to-moderate heart failure and left ventricular systolic dysfunction // *Circ. Heart Fail.* 2010. V. 3. P. 347–353.
35. Wahed M.I., Watanabe K., Ma M. et al. Effects of eplerenone, a selective aldosterone blocker, on the progression of left ventricular dysfunction and remodeling in rats with dilated cardiomyopathy // *Pharmacology*. 2005. V. 73. P. 81–88.
36. Witham M.D., Gillespie N.D., Struthers A.D. Hyperkalemia after the publication of RALES // *N. Engl. J. Med.* 2004. V. 351. P. 2448–2450.
37. Yamaji M., Tsutamoto T., Kawahara C. et al. Effects of eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin A1c levels in patients with chronic heart failure // *Am. Heart J.* 2010. V. 160. P. 815–921.
38. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines // *Circulation*. 2013. V. 128. P. 1810–1852.
39. Zannad F., Alla F., Dousset B. et al. 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. V. 102. P. 2700–2706.
40. 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. P. 2782–2795.
41. Zannad F., McMurray J.J., Krum H. et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms // *N. Engl. J. Med.* 2011. V. 364. P. 11–21. ●