

ДОКАЗАТЕЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭПЛЕРЕНОНА

С.Р. Гиляревский¹, В.А. Орлов², И.М. Кузьмина¹,
М.В. Голшмид², Г.Ю. Захарова², И.И. Синицина²

¹НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского;

²кафедра клинической фармакологии и терапии РМАПО, Москва

Контакты: Сергей Руджеревич Гиляревский sgilarevsky@rambler.ru

Приведены данные об отрицательном влиянии повышенной концентрации альдостерона в крови на течение сердечно-сосудистых заболеваний, послужившие теоретическим основанием для более широкого использования в клинической практике препаратов, относящихся к классу блокаторов рецепторов альдостерона. Представлены доказательства эффективности и безопасности применения блокаторов рецепторов альдостерона, которые были получены в ходе выполнения нескольких рандомизированных клинических испытаний. Особое внимание уделено аспектам клинического использования селективного блокатора рецепторов альдостерона эплеренона, в том числе современным данным, которые делают обоснованным расширение показаний для применения его в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью. Приведены данные о показаниях к применению эплеренона у больных с артериальной гипертензией, особенно в случае сопутствующего поражения органов-мишеней.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, блокаторы рецепторов альдостерона, эплеренон

EVIDENCE-BASED USE OF EPLERENONE

S.R. Gilyarevski¹, V.A. Orlov², I.M. Kuzmina¹,
M. Golshmid², G.Y. Zakharova², I.I. Sinitsina²

¹Sklifosovsky Institute of Emergency Surgery;

²Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Moscow

Data of the negative effect of high concentrations of aldosterone in the blood for cardiovascular disease, which served as the theoretical basis for wider use in clinical practice of the drugs belonging to the class of aldosterone receptor blockers is presented. Evidence-based data on efficacy and safety of aldosterone receptor blockers, which were obtained in the course of several randomized clinical trials is performed. Particular attention is paid to aspects of the clinical use of selective aldosterone receptor blocker eplerenone, including current data, which makes reasonable extension of indications for its use in treating patients with chronic heart failure. Data on indications of eplerenone use in patients with hypertension, especially in the case of associated target organ damage is presented.

Key words: cardiovascular disease, hypertension, aldosterone receptor blockers, eplerenone

Введение

Известно, что альдостерон оказывает отрицательное действие на различные компоненты сердечно-сосудистой системы и играет важную роль в развитии нарушения функции сердца и почек у больных с сердечной недостаточностью (СН). Снижение перфузии почек, которое обычно отмечают у пациентов с СН, стимулирует формирование ренина, которое в свою очередь обуславливает образование ангиотензина I из ангиотензиногена [1]. Далее ангиотензин I за счет действия ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) превращается в ангиотензин II. Ангиотензин II и калий стимулируют синтез альдостерона (преимущественно в зона glomerulosa коры надпочечников) [2].

Альдостерон, стероидный гормон, был выделен в кристаллическом виде еще в 1952 г. [3]. Он действует на ядерные рецепторы (минералокортикоидные ре-

цепторы), благодаря чему регулируется транскрипция генов. Основное действие альдостерона проявляется в увеличении транспорта ионов натрия из просвета канальцев внутрь клеток за счет влияния на функцию мембранных натриевых каналов эпителия в дистальном отделе нефрона [2]. Такое увеличение реабсорбции натрия сопровождается выведением ионов калия и водорода. Сходные эффекты альдостерона отмечены также в толстом кишечнике и слюнных железах. Таким образом, альдостерон играет ключевую роль в регуляции гомеостаза натрия и калия.

Помимо классических ядерных рецепторов, имеются сведения о наличии в различных тканях рецепторов альдостерона, связанных с мембраной, которые определяют его быстрые эффекты [4]. Такие эффекты могут включать изменения барорефлекторной чувствительности [5] и сосудистого сопротивления [6].

Существует достаточно много данных о том, что повышенный уровень альдостерона в крови обуславливает нарушения функции органов сердечно-сосудистой системы и их структуры. В частности, при высоком содержании альдостерона в крови у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) наблюдается гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), выраженность которой может не соответствовать уровню артериального давления (АД) [7]. Это подтверждает данные о прямом влиянии альдостерона на структуру сердца. Результаты экспериментальных исследований на животных свидетельствуют о том, что увеличение концентрации альдостерона в крови приводит к тяжелому повреждению сердца, в том числе к развитию периваскулярного воспаления, микроинфарктов и фиброза [8]. При этом сходные повреждения отмечают также в почках и центральной нервной системе. Имеются данные о том, что применение блокатора рецепторов альдостерона позволяет предотвратить развитие таких изменений тканей [9]. На клеточном уровне альдостерон изменяет сигналы от ядерного фактора κB и доступность активных форм кислорода в сосудистой стенке [10], что может обуславливать отрицательное влияние альдостерона на функцию эндотелия.

При СН уже на очень ранних стадиях происходит активация нервных и гормональных компенсаторных механизмов. О такой активации, например, может свидетельствовать наличие повышенных концентраций мозгового натрийуретического пептида, который считается чувствительным маркером дисфункции левого желудочка (ДЛЖ) [11]. Ключевым компонентом ответной реакции гормональных систем на развитие ДЛЖ становится повышенное образование ангиотензина II в крови и, как следствие этого, избыточная секреция альдостерона.

В течение многих лет было известно, что при СН происходит стойкое повышение концентрации альдостерона в крови [12], что неизбежно приводит к задержке натрия, гипокалиемии и другим неблагоприятным последствиям, описанным ранее. Несмотря на то что эффективное подавление активности АПФ в такой ситуации оказывает положительное действие [13], применение ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II полностью не устраняет имеющиеся патологические отклонения биохимических показателей крови. В частности, на фоне длительного использования ингибиторов АПФ не зарегистрировано существенного снижения концентрации альдостерона в крови больных с СН [14] (отмечен так называемый феномен ускользания альдостерона), такой же эффект наблюдается и при применении блокаторов рецепторов ангиотензина II [15]. Невозможность подавления образования альдостерона может обуславливать недостаточную эффективность стандартной терапии при лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Доказательства эффективности блокаторов рецепторов альдостерона

Эффективность эплеренона при ДЛЖ, развившейся после острого инфаркта миокарда

Несмотря на убедительные теоретические предположения к подавлению действия альдостерона в различных клинических ситуациях, доказательства эффективности блокаторов рецепторов альдостерона до последнего времени были ограниченными. Действительно, первые свидетельства положительного воздействия ингибиторов АПФ были получены в конце 80-х — начале 90-х годов XX в., а первые данные о позитивном влиянии приема блокатора рецепторов альдостерона спиронолактона на течение СН были опубликованы лишь в 1999 г. [16], т. е. более чем через 10 лет после получения сходных результатов для ингибиторов АПФ и более чем через 40 лет после выхода препарата на фармацевтический рынок.

В 2003 г. были опубликованы результаты исследования EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival) [17], в ходе которого проверяли гипотезу о том, что при остром инфаркте миокарда (ИМ), осложнявшимся развитием ДЛЖ и СН, дополнительное использование эплеренона на фоне оптимальной медикаментозной терапии может способствовать снижению общей смертности, смертности от ССЗ или частоты госпитализаций по поводу ССЗ.

За период с 27 декабря 1999 г. по 31 декабря 2001 г. в 674 медицинских центрах 37 стран в исследование EPHEUS были включены 6642 больных, у которых на протяжении предшествующих 3–14 сут был выявлен острый ИМ. Критерии включения: соответствие диагноза острого ИМ стандартным критериям; наличие ДЛЖ, подтвержденной результатами эхокардиографии или коронарной ангиографии (снижение фракции выброса — ФВ на 40 % или ниже), и СН (выявление хрипов в легких, рентгенологических признаков венозного застоя в легких или третьего тона сердца). Однако у пациентов с сахарным диабетом и ДЛЖ, возникшей в указанные сроки после острого ИМ, наличие симптомов СН считалось необязательным, так как в этих случаях риск развития ССЗ повышен и соответствует таковому у больных с симптомами СН, но без сахарного диабета. Критерии исключения: применение калийсберегающих диуретиков; концентрация креатинина в плазме крови $> 2,5$ мг/дл (220 мкмоль/л); содержание калия в плазме крови > 5 ммоль/л.

Пациентам рандомизированно назначали прием либо эплеренона (исходная доза составляла 25 мг/сут, затем ее постепенно повышали, но не более чем до 50 мг/сут; $n = 3313$), либо плацебо ($n = 3319$). Если в любой момент исследования концентрация калия в плазме крови превышала 5,5 ммоль/л, дозу препарата уменьшали (вплоть до временной его отмены) до тех пор, пока концентрация калия в плазме не становилась ниже указанного уровня. Кроме того, все больные

получали стандартную медикаментозную терапию, которая могла включать ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (87%), диуретики (60%), β -блокаторы (75%) и аспирин (88%).

Эффективность эплеренона оценивали с помощью основных показателей: общей смертности; комбинированного показателя смертности от ССЗ и частоты первой госпитализации по поводу ССЗ (СН, острый ИМ, инсульт или желудочковые аритмии), а также дополнительных показателей смертности от ССЗ — комбинированного показателя общей смертности и частоты любых госпитализаций.

Через 1 год смертность в группах эплеренона и плацебо составила 11,8 и 13,6% соответственно. В целом за время наблюдения в группе эплеренона умерли 478 (14,4%), а в группе плацебо — 554 (16,7%) больных (относительный риск — ОР смерти составил 0,85 при 95% доверительном интервале — ДИ 0,75–0,96; $p = 0,008$), при этом смерть от ССЗ была зарегистрирована у 407 (12,3%) и 483 (14,6%) пациентов соответственно (ОР 0,83; 95% ДИ 0,72–0,94; $p = 0,005$). Степень снижения смертности от разных ССЗ на фоне применения эплеренона была примерно одинаковой, но лишь при анализе частоты возникновения внезапной сердечной смерти выявленные различия оказались статистически значимыми (ОР 0,79; 95% ДИ 0,64–0,97; $p = 0,03$). Использование эплеренона по сравнению с плацебо сопровождалось снижением комбинированного показателя смертности от ССЗ и частоты первой госпитализации по поводу ССЗ на 13% ($n = 885$, или 26,7%, и $n = 993$, или 30% соответственно; ОР 0,87; 95% ДИ 0,79–0,95; $p = 0,002$). Риск первой госпитализации по поводу СН в группе эплеренона снижался на 15% (ОР 0,85; $p = 0,03$), а риск повторных госпитализаций — на 23% (ОР 0,77; $p = 0,002$). В группе эплеренона по сравнению с группой плацебо отмечено также снижение комбинированного показателя общей смертности и частоты любых госпитализаций на 8% ($n = 1730$, или 53,3%, и $n = 1829$, или 55,3% соответственно; ОР 0,92; 95% ДИ 0,86–0,98; $p = 0,02$).

В течение первой недели в обеих группах выявлено повышение АД, которое сохранялось затем на протяжении всего исследования; однако степень этого повышения была статистически значимо меньше в группе эплеренона. Через 1 год зарегистрировано снижение частоты сердечных сокращений в обеих группах, выраженность этого снижения была практически одинаковой. При этом концентрация креатинина в плазме крови увеличилась на 0,06 мг/дл (5,3 мкмоль/л) в группе эплеренона и на 0,02 мг/дл (1,8 мкмоль/л) — в группе плацебо ($p < 0,001$), а содержание калия — на 0,2 и 0,3 ммоль/л соответственно ($p < 0,001$). Развитие тяжелой (> 6 ммоль/л) гиперкалиемии наблюдалось у 5,5% больных в группе эплеренона и у 3,9% — в группе плацебо; частота выявления данного побочного эффекта была выше при исходном

клиренсе креатинина < 50 мл/мин (10,1 и 5,9% соответственно). В группе эплеренона отмечено небольшое, но статистически значимое повышение частоты развития желудочно-кишечных нарушений. В отличие от спиронолактона (ранее применявшийся неселективный антагонист альдостерона) на фоне использования эплеренона не зафиксировано нарушений менструального цикла, гинекомастии или импотенции. Небольшое, но достоверное снижение частоты развития респираторных нарушений могло быть обусловлено положительным влиянием эплеренона на выраженность СН.

Таким образом, в ходе выполнения исследования EPHEUS было установлено, что при остром ИМ, осложнявшимся развитием систолической ДЛЖ (СДЛЖ) и СН, дополнительное применение эплеренона на фоне стандартной терапии способствует снижению общей смертности, уменьшению комбинированного показателя смертности от ССЗ и частоты госпитализаций по поводу ССЗ, смертности от ССЗ, а также комбинированного показателя общей смертности и частоты любых госпитализаций.

Следует отметить, что в данном исследовании смертность в группе плацебо была ниже, чем в исследовании RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study), посвященном оценке эффективности использования спиронолактона у больных с ДЛЖ и тяжелой хронической СН (ХСН) [16]; выраженность эффекта блокады рецепторов альдостерона в исследовании EPHEUS также оказалась ниже. Эти различия могут быть обусловлены несколькими факторами, в том числе более частым применением β -блокаторов и более высокими исходными значениями ФВ в исследовании EPHEUS по сравнению с таковыми в исследовании RALES. В исследовании RALES исходное значение ФВ составляло в среднем 25%, и у всех больных была диагностирована СН III или IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA, в то время как в исследовании EPHEUS исходное значение ФВ составляло в среднем 33% и могло увеличиваться после реперфузии и/или устранения оглушенности миокарда.

Выявленное в группе эплеренона снижение смертности от ССЗ во многом было вызвано снижением на 21% частоты возникновения внезапной сердечной смерти, при этом снижение смертности, связанной с прогрессированием СН, и смертности от ИМ оказалось статистически незначимым. Сокращение частоты госпитализаций по поводу ССЗ в основном было обусловлено 15% снижением риска первой госпитализации по поводу СН и 23% уменьшением частоты госпитализаций по этой причине.

Эффективность эплеренона у больных с умеренно выраженной СН

Длительное время показания для использования блокатора рецепторов альдостерона ограничивались случаями довольно выраженной СН, соответствующей

III или IV ФК. Это связано с тем, что именно такие пациенты были включены в исследование RALES [16], в ходе которого была доказана высокая эффективность добавления спиронолактона к стандартной терапии у тяжелых больных с ХСН. Следует отметить, что частота возникновения гинекомастии или болей в грудных железах у мужчин была в 10 раз выше в группе спиронолактона по сравнению с этими показателями в группе плацебо (10 и 1 % больных соответственно; $p < 0,001$), что приводило к более частому прекращению приема исследуемого препарата в группе спиронолактона (у 10 и 1 пациента соответственно; $p = 0,006$). Несмотря на отсутствие доказательств эффективности применения блокаторов рецепторов альдостерона у больных с тяжелой выраженной СН, врачи в реальной клинической практике широко назначали его и в такой ситуации [18].

Эффективность приема блокатора рецепторов альдостерона эплеренона у больных с ХСН и СДЛЖ оценивали в ходе выполнения рандомизированного клинического исследования EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) [19], включившего 2737 пациентов с СН и СДЛЖ, у которых были отмечены слабовыраженные клинические симптомы СН, соответствующие II ФК. Основными критериями исключения: острый ИМ; симптомы СН, соответствующие III или IV ФК; концентрация калия в крови > 5 ммоль/л; рассчитанная скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м² поверхности тела; необходимость в использовании калийсберегающего диуретика, а также наличие другого клинически значимого заболевания. Больных распределяли в группу применения эплеренона (Inspra, Pfizer) или в группу приема плацебо. Начальная доза исследуемого препарата составляла 25 мг/сут, через 4 нед дозу увеличивали до 50 мг/сут.

Оценку эффективности терапии проводили с помощью основного комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ и частоты первой госпитализации по поводу утяжеления СН, а также дополнительных показателей: комбинированного показателя частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН и общей смертности; общей смертности; смертности от осложнений ССЗ; частоты госпитализаций по любой причине; частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН.

В период с 30 марта 2006 г. по 25 мая 2010 г. в 278 центрах, расположенных в 29 странах, в исследование были включены 2737 больных: 1364 — в группу эплеренона и 1373 — в группу плацебо. Группы были сопоставимы по исходным характеристикам, все пациенты получали лекарственную терапию, рекомендуемую для лечения СН и СДЛЖ. Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ и частоты первой госпитализации по поводу утяжеления СН, зарегистрированы в группах эплеренона и плацебо

в 18,3 и 25,9 % случаев соответственно (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,54–0,74; $p < 0,001$). Сходными были и результаты анализа основного показателя, выполненного без учета дополнительных факторов (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,56–0,78; $p < 0,001$). Данные, полученные в ходе анализа в подгруппах больных с разными характеристиками, указывали на устойчивость у них эффекта эплеренона по сравнению с плацебо. Неблагоприятные исходы, включенные в комбинированный показатель общей смертности и частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН, отмечены у 19,8 % пациентов группы эплеренона и у 27,4 % — группы плацебо (ОР 0,65; 95 % ДИ 0,55–0,76; $p < 0,001$). В целом в группе эплеренона и группе плацебо умерли 12,5 и 15,5 % больных соответственно (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,62–0,93; $p = 0,008$), в том числе от осложнений ССЗ — 10,8 и 13,5 % (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,61–0,94; $p = 0,01$). По поводу любой причины в группе эплеренона и группе плацебо были госпитализированы 29,9 и 35,8 % пациентов соответственно (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,67–0,88; $p < 0,001$), а по поводу утяжеления СН — 12 и 18,4 % (ОР 0,58; 95 % ДИ 0,47–0,70; $p < 0,001$). В группе эплеренона по сравнению с группой плацебо наблюдалось уменьшение общего числа госпитализаций (включая вторые и последующие) на 24 % (750 и 961 госпитализация соответственно, $p < 0,001$), числа госпитализаций по поводу ССЗ — на 29 % (509 и 699, $p < 0,001$) и по поводу утяжеления СН — на 38 % (273 и 429, $p < 0,001$). Показатель ЧБНЛ (число больных, которых необходимо лечить для предотвращения развития 1 неблагоприятного исхода) для клинических исходов, включенных в основной показатель, достигал 19 (95 % ДИ 15–27), а для общей смертности — 51 (95 % ДИ 32–180), т. е. для предотвращения в течение года 1 неблагоприятного клинического исхода, включенного в основной показатель, или 1 смерти следовало применять эплеренон у 51 и 19 пациентов соответственно.

В ходе проведения исследования в группе эплеренона полностью прекратили прием исследуемого препарата из-за развития побочных эффектов 13,8 %, а в группе плацебо — 16,2 % больных ($p = 0,09$). Через 1 мес после рандомизации концентрация креатинина в крови в группе эплеренона и группе плацебо увеличилась на $13,3 \pm 30,9$ и $6,2 \pm 25,6$ мкмоль/л соответственно, а в момент окончания исследования — на $8 \pm 32,7$ и $3,5 \pm 35,4$ мкмоль/л, содержание калия — на $0,16 \pm 0,51$ и $0,04 \pm 1,16$ ммоль/л соответственно ($p = 0,001$), а к моменту окончания исследования — на $0,16 \pm 0,56$ и $0,05 \pm 0,53$ ммоль/л ($p < 0,001$ для обоих сравнений). Повышение концентрации калия в крови $> 5,5$ ммоль/л в группе эплеренона и группе плацебо отмечали у 11,8 и 7,2 % больных соответственно ($p < 0,001$), а увеличение его содержания > 6 ммоль/л — у 2,5 и 1,9 % пациентов ($p = 0,29$). Концентрация калия в крови < 4 ммоль/л в группе эплеренона и группе плацебо зафиксирована у 38,8 и 48,4 % больных соответственно ($p < 0,001$), а со-

держание его $< 3,5$ ммоль/л — у 7,5 и 11% пациентов ($p = 0,002$).

Снижение систолического АД было более выраженным в группе эплеренона по сравнению с таковым в группе плацебо (в среднем систолическое АД снижалось на $2,5 \pm 17,9$ и $0,3 \pm 17,2$ мм рт. ст.; $p = 0,001$). Статистически значимых различий между группами по другим лабораторным показателям, а также по отмеченным побочным эффектам или побочным эффектам, при которых требовалось прекращение приема исследуемого препарата, не выявлено.

Таким образом, в отличие от плацебо, прием эплеренона способствовал снижению риска смерти и частоты госпитализаций у больных с СН и СДЛЖ, которая сопровождалась слабовыраженными симптомами.

Следует отметить, что данные, полученные при проведении исследования EMPHASIS-HF, не могут быть распространены на всех пациентов со слабовыраженными симптомами СН, поскольку для включения в исследование EMPHASIS-HF больные должны были иметь дополнительные факторы риска развития осложнений ССЗ, в том числе возраст старше 55 лет, ФВ ЛЖ $\leq 30\%$, а также недавно перенесенную госпитализацию по поводу ССЗ.

Применение эплеренона при лечении больных с АГ

Рандомизированные клинические исследования по оценке влияния эплеренона на неблагоприятные кли-

нические исходы у больных с АГ не проводились. Однако в ходе выполнения исследования 4E-Left Ventricular Hypertrophy Study [20], в которое вошли 202 пациента с АГ и ГЛЖ, получавшие либо эплеренон (200 мг/сут), либо эналаприл (40 мг/сут), либо эплеренон (200 мг/сут) и эналаприл (10 мг/сут), было установлено, что прием эплеренона приводил к статистически значимому снижению уровня как систолического, так и диастолического АД — на 23,8 и 11,9 мм рт. ст. соответственно. Влияние на ГЛЖ при использовании эплеренона не отличалось от такового при приеме эналаприла, а сочетанное применение эплеренона и эналаприла сопровождалось статистически значимо более выраженным репрессированием ГЛЖ по сравнению с монотерапией каждым из исследуемых препаратов.

Очевидно, что особую роль прием спиронолактона может играть у больных с АГ, развившейся на фоне первичного альдостеронизма.

Заключение

Таким образом, имеющиеся доказательства свидетельствуют об эффективности, безопасности и хорошей переносимости эплеренона у больных с ССЗ. Эти данные, несомненно, должны стать основанием для более широкого применения препарата в клинической практике. Ограничения к использованию эплеренона могут быть вызваны более высокой его стоимостью по сравнению со спиронолактоном.

ЛИТЕРАТУРА

1. Connell J. Aldosterone — the future challenge in cardiovascular disease? *Br J Diabet Vasc Dis* 2004;4:370–6.
2. Mortensen R.M., Williams G.H. Aldosterone action. In: *Endocrinology*, 4th ed. DeGroot L.J., Jameson J.L. eds. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001; p. 1783–9.
3. Davies J.O., Freeman R.H. Historical perspectives on the renin-angiotensin-aldosterone system and angiotensin blockade. *Am J Cardiol* 1982;49:1385–9.
4. Wehling M. Aldosterone specific membrane receptors, rapid activation of the sodium-hydrogen exchanger, and cardiovascular implications. *Cardiovasc Res* 1995;29:167–71.
5. Wang W. Chronic administration of aldosterone depresses baroreceptor reflex function in the dog. *Hypertension* 1994; 24:571–5.
6. Schmidt B.M.W., Montealegre A., Janson C.P. et al. Short term cardiovascular effects of aldosterone in healthy male volunteers. *J Endocrinol Metab* 1999;84:3528–33.
7. Tanabe A., Naruse M., Naruse K. et al. Left ventricular hypertrophy is more prominent in patients with primary aldosteronism than in patients with other types of secondary hypertension. *Hypertens Res* 1997;20:8590.
8. Rocha R., Stier C.T. Jr., Kifor I. et al. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. *Endocrinology* 2000; 141:3871–8.
9. Rocha R., Chander P.N., Khanna K. et al. Mineralocorticoid blockade reduces vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertens* 1998;31:451–8.
10. Sun Y., Zhang J., Lu L. Aldosterone-induced inflammation in the rat heart: role of oxidative stress. *Am J Pathol* 2002;161:1773–81.
11. Yamamoto K., Burnett J.C., Jougasaki M. et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996;28:988–94.
12. Weber K.T., Villarreal D. Aldosterone and antialdosterone therapy in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1993;71:3–11.
13. Cleland J.G.F., Dargie H.J., Hodsman G.P. Captopril in heart failure. A double blind controlled trial. *Br Heart J* 1984;52:530–5.
14. Staessen J., Lijnen P., Fagard R. et al. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. *J Endocrinol* 1981;91:457–65.
15. McKelvie R.S., Yusuf S., Pericak D. et al. for the RESOLVD Pilot Study Investigators. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure. *Circulation* 1999;100:1056–64.
16. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. et al. for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709–17.
17. 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.
18. Bozkurt B., Agoston I., Knowlton A.A. Complications of inappropriate use of spironolactone in heart failure: when an old medicine spirals out of new guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:211–4.
19. Zannad F., McMurray J.J., Krum H. et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364(1):11–21.
20. Pitt B., Reichel N., Willenbrock R. et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003;108:1831–8.