



Атрощенко Е.С., доктор медицинских наук, заведующий лабораторией ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности РНПЦ «Кардиология», академик Нью-Йоркской академии наук

Роль альдостерона в патогенезе хронической сердечной недостаточности и эффективность применения его антагонистов

Atroschenko E.S.

Republican Scientific Practical Centre «Cardiology», Minsk

The role of aldosterone in the pathogenesis of chronic heart failure and effectiveness of its antagonists

Резюме. В обзорной статье о роли альдостерона в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний, в особенности хронической сердечной недостаточности (ХСН), приведены новые аспекты эффективности применения антагонистов альдостерона. В частности показано, что спиронолактон, повышая выживаемость пациентов с ХСН, обладает антиремоделирующим эффектом на сердце и сосуды, что ставит его в ряд незаменимых лекарственных средств для многих пациентов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ремоделирование сердца и сосудов, антагонисты альдостерона.

Summary. In the scientific review regarding the role of aldosterone in the pathogenesis of many cardiovascular diseases, particular – chronic heart failure (CHF), new aspects of the use of some antagonists of aldosterone are demonstrated. In particular we show that spironolactone, while increasing survival of patients with CHF also possesses antiremodelling effect on the heart and vasculature system. This places the spironolactone amongst the top drugs in its field for many cardiologic patients.

Keywords: chronic heart failure, heart and vascular remodeling, antagonists of aldosterone.

В начале 2012 г. были опубликованы результаты крупного когортного исследования DIAST-CHF [18] с участием 1935 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохра-

ненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ($61,6 \pm 6,2\%$). Многоцентровое исследование DIAST-CHF выполнялось в Германии, Австрии и Нидерландах в рамках немецкого национального проекта

по ХСН [36]. Было установлено, что именно с высоким уровнем альдостерона в плазме крови ассоциируется гипертрофия ЛЖ, а вторичный гиперальдостеронизм у больных с ХСН обусловлен гиперактивацией ренин-ангиотензиновой (РАС) и симпатoadреналовой систем (САС). Ранее такая связь была установлена во Фремингемском исследовании исключительно у женщин, страдающей артериальной гипертензией (АГ) [58]. У пациентов с ХСН тесная прямая корреляция была найдена между концентрацией альдостерона в плазме крови и эхокардиографическими параметрами, свидетельствующими о ЛЖ массе и изменениях его структуры как у мужчин, так и у женщин, хотя у последних она была более выраженной. Подобные изменения структуры ЛЖ, вызванные гиперальдостеронизмом и не зависящие от степени активности РАС и САС, существенно повышают риск возникновения аритмий [42]. Установлено, что снижение выраженности гипертрофии ЛЖ, например с помощью блокаторов минералкортикоидных рецепторов, уменьшает этот риск [42], а также число эпизодов возникновения фибрилляции предсердий у больных ХСН с низкой ФВ ЛЖ (EMPHASIS-HF [52]).

Альдостерон – один из самых мощных минералокортикоидных гормонов, синтезируемых в корко-

вом слое надпочечников (наряду с кортизоном и тестостероном), основной функцией которого является регуляция уровней K^+ и Na^+ с целью поддержания постоянства жидкости в организме. Это реализуется посредством двух механизмов: стимуляцией реабсорбции Na^+ в дистальных отделах почечных канальцев и секреции ионов K^+ из кровотока в фильтрат. Если у здорового человека этот процесс уравновешен, т.е. на один секретируемый ион K^+ приходится один реабсорбируемый ион Na^+ , то у больных ХСН вследствие повышения концентрации альдостерона увеличивается реабсорбция и Na^+ , и воды. Следствием является повышение объема циркулирующей крови и появление отеков.

При ХСН происходит избыточный синтез адренокортикотропного гормона (АКТГ), продуцирующего выработку альдостерона, уже стимулированную ангиотензином II из-за чрезмерной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В итоге у пациентов формируется синдром вторичного гиперальдостеронизма. С одной стороны, синтезированный альдостерон, попадая в кровоток, связывается со специфическими рецепторами почек, сердца и сосудов или подвергается метаболизму в печени. При ее циррозе, нередком у больных ХСН, время биологического распада альдостерона

увеличивается в 3–4 раза, что нужно учитывать при совместном применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистов альдостерона (АА) или их сочетания с торасемидом в случае возникновения высокого риска гиперкалиемии.

Неблагоприятные эффекты гиперактивированной РААС реализуются посредством стимулированных рецепторов АТ II 1-го типа (AT_1), что выражается в провокации вазоконстрикции и воспаления, в гипертрофии и фиброзе сердечной мышцы и сосудов. AT_1 -рецепторы, как и АКГТ, антидиуретический гормон, катехоламины, эндотелин, серотонин и уровни ионов K^+ и Mg^{2+} , являются триггерами высвобождения альдостерона – регулятора водно-солевого обмена, способного спровоцировать развитие ремоделирования сосудов, почек и миокарда [13, 57, 63].

У пациентов с ХСН наряду с повышением уровня альдостерона в плазме крови [24], нарушается «правильная» регуляция работы минералкортикоидного рецептора (MR) не только в миокарде [62], но и в макрофагах [55]. Патогенетически важен тот факт, что альдостерон связывается не только со своими специфическими рецепторами в перечисленных выше органах, но и с фибробластами. Напомним, что в структуре сердца здорового челове-

ка интерстиций составляет одну четвертую (24%) часть, из которой 15% занято фибробластами и синтезированной ими коллагеновой сетью, которая поддерживает нормальный тонус миокарда.

Итог чрезмерной активации фибробластов альдостероном – усиление синтеза и накопление коллагена III («неправильного») типа, что повышает жесткость миокарда. Это сопровождается развитием его периваскулярного и интерстициального фиброза, ремоделирования сердечной мышцы и артериальной сосудистой сети. Ухудшение вазомоторной реактивности коронарных сосудов, снижение коронарного резерва и перфузии мышцы сердца ведут к гибели части кардиомиоцитов (КМЦ), ускоряя процессы ее фиброза (рис. 1). Это вызывает не только нарушение диастолического расслабления левого желудочка (диастолическая дисфункция), но и развитие его систолической дисфункции. При «коллагенизации» миокарда происходит изоляция миофибрилл, увеличивается расстояние между ними и капиллярами, что нарушает питание мышечных пучков и приводит к их дистрофии, стимуляции апоптоза КМЦ. Таким образом, ремоделирование мышцы сердца вызывают как гипертрофия КМЦ, обусловленная перегрузкой объемом и повышением сосудистого тонуса, так и их фиброз,

обусловленный избыточным синтезом альдостерона [1, 22, 51].

Альдостерон и активированные МР – основные триггеры активации воспалительных цитокинов [47], липоперекисного окисления и снижения антиоксидантного резерва [31], повышения тканевого АПФ, экспрессии AT_1 -рецепторов [49], уровня ингибитора-1 активатора плазминогена (PAI-1) [15], снижения NO и продукции эндотелиальных клеток-предшественников, что сопровождается усилением дисфункции эндотелия [26] и снижением репаративных возможностей сосудистой сети [43]. В ряде экспериментальных работ установлено, что профибротическое и прогипертрофическое действие альдостерона не зависит от объема плазмы крови и уровня АД [35].

В.Ю. Мареев и А.А. Скворцов [5] отмечают, что при альдостеронин-

дуцированном поражении мышцы сердца, выражающемся в развитии фиброза и перестройки структуры миокарда вследствие развития в сосудистой стенке коронарных артерий воспаления [46], наблюдается моноцитарно-макрофагальная инфильтрация в сочетании с увеличением активности медиаторов воспаления и развитием очагов фокусной ишемии и даже некроза миокарда [24, 45]. Увеличение активности провоспалительных молекул (циклооксигеназы-2, макрофагального белкового хемоаттрактанта I типа (MCP-1), способствует проникновению воспалительных клеток в ткань сердечной мышцы и сосудов. Следствием является развитие репаративных процессов, что реализуется в развитии репаративного фиброза миокарда. Таким образом, длительный гиперальдостеронизм влечет за собой



Рис. 1.
«Альдостероновая» гипотеза развития миокардиального фиброза

снижение числа КМЦ в единице объема миокарда с развитием гипоксии КМЦ, что в итоге ведет к снижению сократительной способности сердечной мышцы.

Подчеркивается также следующее. Гиперактивация альдостерона увеличивает плотность AT_1 -рецепторов к AT II и рецепторов к эндотелину [21], что также служит дополнительным фактором, стимулирующим биосинтез коллагена. Подтверждением участия альдостерона в провокации фиброза миокарда служат результаты эффективной блокады его активности у больных с ХСН: было установлено, что между уровнем аминотерминального пептида проколлагена III типа и концентрацией альдостерона есть прямая корреляционная связь, а АА существенно снижают концентрацию P-III-NP [32].

Имеется прямая связь между уровнем циркулирующего альдостерона и риском сердечно-сосудистой и внезапной и смерти от инсульта мозга [39], который существенно снижается при блокаде МР [41, 64]. В эксперименте установлено, что ремоделирование мышцы сердца, вызванное ишемией, как и высокая степень выраженности нарушений экспрессии генов, наблюдается преимущественно у самок животных [28]. Любопытно, что ранее R.S. Vasan et al. [58] на огромном матери-

але авторитетного Фремингемского исследования обнаружили ассоциацию между уровнем альдостерона и толщиной задней стенки левого желудочка исключительно у женщин, как и F. Edemann et al. [18] – с показателями массы ЛЖ, причем эта связь наблюдается у лиц как с концентрической, так и эксцентрической гипертрофией [50, 59]. Связь уровня альдостерона и активизированных МР с высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с коронарной болезнью сердца (КБС) установлена не только у пациентов с осложненным ее течением (CONSENSUS: 51, SAVE: 55, Val-HeFT: 30, OPERA: 9), но и без инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе и наличия ХСН [27].

Активация AT_1 -рецепторов (AT_1 -Р) ведет к усилению продукции альдостерона [44], которая не блокируется ни АПФ, ни блокаторами AT_1 -Р [37], поскольку зависит от иных стимулов, в частности Na^+ . Более того, увеличение уровня альдостерона в плазме крови и активация МР ведут к нарушению баланса активности АПФ и экспрессии AT_1 -Р, что замыкает порочный круг гиперактивации РААС и требует для его прерывания блокады как МР, так и AT_1 -Р.

У больных КБС без сопутствующей ХСН самым эффективным способом профилактики коронарных осложнений является статинотера-

пия, хотя назначение липидмодифицирующих лекарственных средств снижает риск их возникновения не у всех пациентов. В исследовании LURIC [53] было показано, что этот риск ассоциирован с высоким содержанием альдостерона в плазме крови. Последний повышает экспрессию летициноподобного окисленного рецептора липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (Lox-1), ответственного за окисление холестерина (ХС) ЛПНП, что может объяснять отсутствие должного профилактического эффекта статинов у ряда пациентов.

Аналогичная ситуация наблюдается и в отношении иАПФ, назначение которых снижает риск сердечно-сосудистых катастроф у больных с КБС без явлений ХСН. Несмотря на сочетанное их применение на фоне целевых доз липидомодифицирующих препаратов у многих пациентов сохраняется относительно высокий риск возникновения кардиоваскулярных событий, что объясняется отсутствием существенного влияния иАПФ на продукцию альдостерона [44], особенно у лиц с ожирением, поскольку адипозиты играют большую роль в его продукции [19, 23].

Немаловажно участие альдостерона в процессе атеросклеротического повреждения сосудов. МР представлены в макрофагах, а альдостерон повышает активность

NAD (P) H сосудистой оксидазы и концентрацию в макрофагах ХС ЛПНП. Макрофаги высвобождают металлопротеазы матрикса, а также тканевой фактор, что дестабилизирует атеросклеротические бляшки в сосудах, которые при избытке альдостерона плохо регенерируют. Это связано с эффектом угнетения альдостероном выработки из костного мозга стволовых клеток – предшественниц эндотелия [34].

Как и в миокарде, альдостерон стимулирует избыточное накопление «неправильного» коллагена в сосудистой стенке и ее фиброз с последующим увеличением жесткости артерий, нарушению регуляции их тонуса и дисфункции эндотелия, что сопровождается повышением риска возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений [25]. В частности, в известном исследовании RALES [64] увеличение активности альдостерона привело к повышению концентрации P-III-NP, что выразилось в увеличении риска летального исхода и повторных госпитализаций вследствие эпизодов декомпенсации сердца.

Помимо этого альдостерон может вызывать увеличение Ca^{2+} в КМЦ, гладкомышечных и эндотелиальных клетках (ГМК и ЭК) сосудов [20] – пускового механизма апоптоза КМЦ [45], ГМК и ЭК [60], в частности, за счет повышения активности кальци-

неврина, «убивающего» митохондрии, что в итоге ведет к апоптозу КМЦ.

В эксперименте установлено, что альдостерон оказывает прямой токсический эффект на сердце [17]. Кроме того, он вызывает пролиферацию клеток воспаления вокруг коронарных сосудов, стимулирует инфильтрацию сосудистой стенки макрофагами [29, 48]; пролиферацию гладкомышечных клеток, синтез экстрацеллюлярного матрикса, что в конечном итоге ведет к повреждению сосудов [56] и ухудшению перфузии миокарда [27].

В последние годы обсуждается негативная роль альдостерона у пациентов с острым ИМ [38], являющегося самостоятельным предиктором плохого прогноза при краткосрочном [8] наблюдении.

Повышение концентрации альдостерона и особенно кортизола в

плазме крови сразу же после возникновения острого ИМ – это попытка саморегуляции, направленной на поддержание кардиоваскулярного гомеостаза: активация МР в очень ранний период ИМ может успешно поддерживать величину сердечного выброса. Наиболее оптимальные сроки ее эффективной блокады не известны. Назначение АА в среднем спустя 4–6 ч после реваскуляризации у больных с передним крупно-очаговым ИМ оказалось безопасным и эффективным в плане предупреждения ремоделирования ЛЖ в течение последующих 30 дней наблюдения [17], но бесполезным спустя 7 дней от его начала (EPHESUS: 7). Аналогично АА не предупреждают ремоделирование мышцы сердца у лиц с ХСН при ее стабильном течении (AREA IN-CHF: 11). Ис-

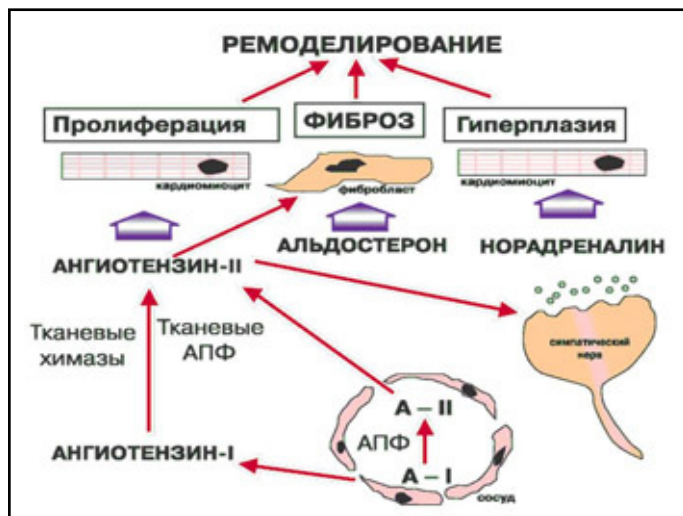


Рис. 2. Механизм действия антагонистов альдостерона

ходя из этого небольшого опыта, предполагается, что потенциально благоприятное действие на кардиоваскулярные исходы АА можно получить, назначая их в первых нескольких дней после возникновения острого ИМ, причем независимо от его размера [61].

Как отмечено выше, важнейшим свойством АА является их антифибротическое действие как на мышцу сердца, так и на сосуды, что реализуется в снижении темпа их коллагенизации и даже обратного развития этого процесса (рис. 2). Такая потенциальная возможность благоприятного действия АА на структуру и геометрию мышцы сердца и сосудов лежит в следующей плоскости [2]. При ХСН растяжимость и крупных и мелких артерий существенно снижена, что коррелирует с нарушениями диастолической функции ЛЖ. Предполагается, что в формировании жесткости стенок сосудов и мышцы сердца участвуют одни и те же механизмы, ведущим из которых является увеличение содержания уровня альдостерона [13, 14, 46]. Последний активирует МР, оказывающие эпителиальные (водно-солевой обмен) и неэпителиальные эффекты, которые и участвуют в ремоделировании и повреждении органов и тканей.

Блокатор альдостероновых рецепторов спиронолактон (Верошпирон) в клинической практике ле-

чения больных с тяжелым течением ХСН используется более 50 лет (IIa класс с уровнем доказанности В [39]. Подробно результаты основных исследований по применению АА, представлены ранее [3, 4, 6], поэтому выделим главное. После досрочного завершения исследования RALES (The Randomized Aldactone Evaluation Study), в котором 822 тяжелым больным к стандартной терапии добавили малые (25 мг/сут) дозы спиронолактона и получили на 35% снижение числа госпитализаций по причине ухудшения течения ХСН и на 30% – повышение выживаемости, во всем мире спиронолактон отнесли к основным препаратам для терапии застойной формы ХСН. Чтобы предотвратить одну смерть, по результатам этого исследования, необходимо было пролечить спиронолактоном 9 пациентов на протяжении 2 лет. Позиция АА укрепилась после завершения исследования EPHEUS (Eplerenon Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study: 40), в котором применение небольших (25–50 мг/сут) доз эплеренона у пациентов с ХСН на почве постинфарктного кардиосклероза ($n = 6632$ с $ФВ \leq 40\%$) привело к 2,3%-ному (по сравнению с контролем, $p = 0,008$) снижению общей смертности (на 16,7% против 14,4% в течение 16 мес. наблюдения). Спустя много лет [19] было показано, что у лиц с ХСН

постинфарктного генеза высокий уровень альдостерона, наряду с возрастом, полом, наличием сахарного диабета, низкой ФВ ЛЖ, уровнями С-реактивного белка и BNP, является независимым предиктором плохого прогноза, в частности кардиоваскулярной смертности, причем не зависящим от величины ФВ ЛЖ, но ассоциированным с функциональным классом (ФК) тяжести ХСН ($p = 0,0001$), ожирением ($p = 0,0006$), наличием АГ ($p = 0,003$) и ИМ в анамнезе ($p = 0,003$), и обратно коррелирующим с возрастом ($p = 0,0001$), высоким клиренсом креатинина ($p = 0,001$) с приемом бета-адреноблокаторов (БАБ) ($p = 0,0002$). Последнее можно объяснить тем, что БАБ, воздействуя на РААС, снижают продукцию альдостерона, в отличие от иАПФ даже при адекватной ингибиции ими АПФ. Исследование EMPHASIS-HF (Eplerenon in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) [64, 65], стартовавшее в 2006 г., было досрочно завершено вследствие выдающихся результатов, полученных при лечении 2737 пациентов с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ (с ФВ $\leq 30\%$ или $\leq 35\%$ при ширине комплекса QRS ЭКГ > 130 мс), но с легким клиническим течением (ФК II). Заметим, что фоновая терапия этих больных была близка к

оптимальной, например БАБ получали 87% пациентов (11% в RALES и 75% в EPHEsus), 94% – иАПФ/АРА. Присоединение эплеренона к адекватной традиционной комплексной терапии больных с ХСН ФК II в дозе $39,1 \pm 13,8$ мг/сут привело к существенному улучшению клинического статуса пациентов и сопровождалось снижением риска смерти по сердечно-сосудистым причинам и госпитализаций из-за компенсации ХСН на 37%. Эти результаты свидетельствуют о целесообразности дополнительной блокады неблагоприятного действия альдостерона на уровне рецепторов не только у тяжелых больных, но и у пациентов с мягкой протекающей ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ.

Сопоставимость доз спиронолактона и эплеренона установлена на контингенте пациентов с АГ. Применение 200 мг эплеренона дважды в день ведет к сопоставимому гипотензивному действию 50 мг спиронолактона дважды в сутки, т.е. последний в 1,5–2 раза эффективнее. В то же время спиронолактон, как менее селективный к МР, может провоцировать появление прогестероновых и тестостеронобусловленных эффектов (снижение либидо, нарушение менструального цикла, гинекомастия, боль в груди, особенно в об-

ласти сосков), что реже встречается при назначении эплеренона и канренона [16].

В настоящее время на фармацевтическом рынке Республики Беларусь из АА присутствует только спиронолактон (Верошпирон, ОАО «Гедеон Рихтер») в форме таблеток по 25 мг и капсул по 50 и 100 мг.

Установленный на большом фактическом материале (1575 человек, из них 54,1% женщин, ФВ >50%) альдостеронобусловленный эффект предполагает, что АА могут быть эффективны уже на стадии становления ХСН, когда определяются структурные асимптоматические нарушения миокарда, например концентрическая гипертрофия ЛЖ. Насколько перспективен подход применения АА при диастолической дисфункции ЛЖ, а также их раннего назначения при остром ИМ (ALBATROS и REMINDER), покажет время (10: Aldo-DNF: 18), но в настоящий момент они неоправданно редко назначаются больным с застойной формой ХСН даже в таких передовых странах, как Германия, где насчитывается 1378 медицинских центров. По данным Берлинского проспективного исследования, только 35% пациентов с тяжелым течением ХСН получают АА [12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Атрощенко Е.С. // Мед. новости. – 2009. – № 4. – С. 20–22.
2. Атрощенко Е.С. Хроническая сердечная недостаточность – Минск: Белпринт, 2011. – 149 с.
3. Багрий А.Э., Дядык А.И., Щукина Е.В. и др. // Серцева недостатність. – 2010. – № 1. – С. 32–43.
4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Арутюнов Г.П. и др. // Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 12, № 3 (65). – С. 177–179.
5. Мареев В.Ю., Скворцов А.А. // Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 12, № 3 (65). – С. 170–176.
6. Мареев В.Ю., Скворцов А.А. // Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 12, № 4 (66). – С. 222–227.
7. Adamopoulos C., Ahmed A., Fay R. et al. // Eur. J. Heart Fail. – 2009. – Vol. 11. – P. 1099–1105.
8. Beygui F., Collet J.P., Benoliel J.J. et al. // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 2604–2610.
9. Beygui F., Montalescot G., Vicaute E. et al. // Am. Heart J. – 2009. – Vol. 157. – P. 680–687.
10. Beygui F., Vicaute E., Ecollan P. et al. // Am. Heart J. – 2010. – Vol. 160. – P. 642–648.
11. Boccanelli A., Mureddu G.F., Cacciatori G. et al. // Eur. J. Heart Fail. – 2011. – Vol. 11. – P. 68–76.
12. Braun V., Heintze Ch., Rufer V. et al. // Eur. J. Heart Fail. – 2011. – Vol. 13, N 1. – P. 93–99.
13. Brilla C.G., Weber K.T. // J. Lab. Clin. Med. – 1992. – Vol. 120. – P. 893–901.
14. Brilla C.G., Zhon G., Matsubara L., Weber K.T. // J. Med. Cell. Cardiol. – 1994. – Vol. 26. – P. 809–820.
15. Brown V.J., Vakamura S., Ma L. et al. // Kidney Int. – 2000. – Vol. 58. – P. 1219–1227.
16. Cacciatori G., Boccanelli A., Mureddu G.F. et al. // Ital. Heart J. – 2005, May 6. – Suppl. 1. – P. 665–745.
17. Connelli J.M., Davies E. // J. Endocrinol. – 2005. – Vol. 186. – P. 1–20.
18. Edelmann F., Tomaschitz A., Wachter A. et al. // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33, N 2. – P. 203–212.
19. Ehrhart-Bornstein M., Lamounier-Zepter V. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol. 100. – P. 14211–14216.
20. Falkenstein E., Tilimann H. C., Christ M. et al. // Pharmacol. Rev. – 2000. – Vol. 52, N 4. – P. 513–556.
- Fullerton M.J., Funder J.W. // Endocrinol. Soc. Proc. – 1998. – Vol. 93. – P. 511–516.
21. Gerling I.C., Sun Y., Ahokas R.A. et al. // Am. L. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2003. – Vol. 285, N 2. – P. H813–H821.
22. Goodfriend T.L. // Curr. Hypertens. Rep. – 2008. – Vol. 10. – P. 222–226.
23. Guder G., Bauersachs J., Frantz S. et al. //

- Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 1754–1761.
24. Hayashi M., Tsutamoto T., Wada A. et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 2559–2565.
25. Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K. et al. // Circulation. – 2001. – Vol. 104, N 22. – P. 2673–2678.
26. Ivanov F., Susen S., Mouquet F. et al. // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 191–202.
27. Kanashiro-Takeuchi R.M., Heidecker B., Lamirault G. et al. // Clin. Transl. Sci. – 2009. – Vol. 2. – P. 134–142.
28. Keidar S., Kalpan M., Pavlozky E. et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 2213–2220.
29. Latini R., Masson S., Anand I. et al. // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 292–299.
30. Leopold J.A., Dam A., Maron B.A. et al. // Nat. Med. – 2007. – Vol. 13. – P. 189–197.
31. MacFadyen R.J., Barr C.S., Struthers A.O. // Cardiovasc. Res. – 1997. – Vol. 35, N 1. – P. 30–34.
32. MacFadyen R.J., Barr C.S., Struthers A.O. // Cardiovasc. Res. – 1997. – Vol. 35, N 1. – P. 30–34.
33. Mano A., Tatsumi T., Shiraishi J. et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 110, N 3. – P. 317–323.
34. Marumo T., Uchimura H., Hayashi M. et al. // Hypertension. – 2006. – Vol. 48. – P. 490–496.
35. Masson S., Latini R., Milani V. et al. // Circ. Heart Fail. – 2010. – Vol. 3. – P. 65–72.
36. McMurray J.J., Pitt B., Latini R. et al. // Circ. Heart Fail. – 2008. – Vol. 1. – P. 17–24.
37. Okubo S., Niimura F., Nishimura H. et al. // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 99. – P. 855–860.
38. Palmer B.R., Pilbrow A.P., Frampton C.M. et al. // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29, N 20. – P. 2489–2496.
39. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. et al. // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P. 709–717.
40. Pitt B., Williams G., Remme W. et al. // Cardiovasc. Drugs Ther. – 2001. – Vol. 15. – P. 79–87.
41. Pitt B., Remme W., Zannad F. et al. // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 1309–1321.
42. Pitt B., Reichel N., Willenbrock R. et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 1831–1838.
43. Pitt B., Gheorghiade M. // Eur. J. Heart Fail. – 2011. – Vol. 13. – P. 1261–1263.
44. Pitt B. // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33, N 2. – P. 162–164.
45. Rocha R., Stier C.T.Jr., Kifor I. et al. // Endocrinology. – 2000. – Vol. 141, N 10. – P. 3871–3878.
46. Rocha R.R.A., Friedrich G.E., Nachowiak D.A. et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2002. – Vol. 283. – P. H1802–H1810.
47. Rocha R., Funder J.W. // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2002. – Vol. 970. – P. 89–100.
48. Rocha R., Rudolph A.E., Friedrich G.E. et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2002. – Vol. 283. – P. H1802–H1810.
49. Schiffrin E.L. // Hypertension. – 2006. – Vol. 47. – P. 312–318.
50. Schunkert H., Hense H.W., Muscholl M. et al. // Heart. – 1997. – Vol. 77. – P. 24–31.
51. Swedberg K., Eneroth P., Kjeksus J., Wilhelmsson L. // Circulation. – 1990. – Vol. 82. – P. 1730–1736.
52. Swedberg K. // Eur. J. Heart Fail. – 2011. – Vol. 13, N 10. – P. 1149–1150.
53. Tomaschitz A., Pilz S., Rets E. et al. // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 1237–1247.
54. Under Th., Paulis L., Sica D.A. // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32, N 22. – P. 2739–2747.
55. Usher M.G., Duan S.Z., Ivaschenko C.Y. et al. // J. Clin. Invest. – 2010. – Vol. 120. – P. 3350–3364.
56. Van Belle E., Bauters C., Wernert N. et al. // Cardiovasc. Res. – 1995. – Vol. 29. – P. 27–32.
57. Vantrimpont P., Rouleau J. L., Ciampi A. et al. // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P. 1552–1563.
58. Vasan R.S., Evans J.C., Benjamin E.J. et al. // Hypertension. – 2004. – Vol. 43. – P. 957–962.
59. Velagaleti R.S., Gona P., Levy D. et al. // Circulation. – 2008. – Vol. 118. – P. 2252–2258.
60. Wang H.G., Pathan N., Ethell I.M. et al. // Science. – 1999. – Vol. 284, N 5412. – P. 339–343.
61. Weir R.A.P., Tzorlalis I.K., Steedman T. et al. // Eur. J. Heart Fail. – 2011. – Vol. 13, N 12. – P. 1305–1313.
62. Yoshida M., Ma J., Tomita T. et al. // Congest. Heart Fail. – 2005. – Vol. 11. – P. 12–16.
63. Yong W.P. // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2007. – Vol. 66. – P. 607–618.
64. Zannad F., Alla F., Douset B. et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 102, N 22. – P. 2700–2706.
65. Zannad F., McMurray J.J., Krum H. et al. // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 364. P. 11–24.