

Значение блокаторов минералокортикоидных рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности

А.А.Кириченко✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

✉andrey.apollonovich@yandex.ru

Негативная роль вторичного альдостеронизма при хронической сердечной недостаточности (ХСН) известна давно, но высокий уровень альдостерона связывался исключительно с задержкой жидкости в организме и электролитным дисбалансом. За последние десятилетия накопились данные о влиянии гиперальдостеронизма при ХСН на развитие фиброза миокарда, периваскулярного воспаления, дисфункции эндотелия, стимуляцию апоптоза кардиомиоцитов, прогрессирующее ухудшение функции сердца, развитие жизнеугрожающих аритмий. Исследования с дополнительным назначением при ХСН антагонистов альдостерона выявили достоверное снижение риска внезапной сердечной смерти и смерти от прогрессирования ХСН, а также частоты госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам. Согласно современным рекомендациям, начиная со II функционального класса целесообразно применение тройной нейрогормональной блокады – комбинации блокатора ренин-ангиотензиновой системы (ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или блокатора рецепторов ангиотензина) с β-адреноблокатором и антагонистом рецепторов альдостерона. Такая схема ведения больного с ХСН позволяет улучшить не только качество жизни тяжелых больных, но и прогноз.

Ключевые слова: блокаторы минералокортикоидных рецепторов, альдостерон, спиронолактон, эплеренон, хроническая сердечная недостаточность.

Для цитирования: Кириченко А.А. Значение блокаторов минералокортикоидных рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 59–63.

Review

The mineralocorticoid receptor blockers in the treatment of chronic heart failure

А.А.Kirichenko✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

✉andrey.apollonovich@yandex.ru

Abstract

The negative role of secondary aldosteronism associated with CHF is known for a long time. But the high level of aldosterone concentration is exclusively associated with water retention and electrolyte imbalance. Over the past decade we have accumulated data concerning the impact of hyperaldosteronism associated with CHF on the development of cardiac fibrosis, perivascular inflammation, endothelial dysfunction, stimulation of apoptosis and cardiomyocytes, progressive impairment of heart function, the development of life-threatening arrhythmias. The studies concerning the additional appointment of aldosterone antagonists in patients with CHF have revealed the significant reduction in the risk of sudden cardiac death and death from the progression of CHF, as well as the frequency of cardiovascular hospitalizations. According to the current recommendations, starting from the functional class II it is advisable to use a triple neurohormonal blockade – the combination of renin-angiotensin system blockers (IAPF) and beta blockers and aldosterone receptor antagonist. Such a scheme of managing the patient with CHF can improve not only the quality of life of serious patients, but also prognosis.

Key words: mineralocorticoid receptor blockers, aldosterone, spironolactone, eplerenone, chronic heart failure.

For citation: Kirichenko A.A. The mineralocorticoid receptor blockers in the treatment of chronic heart failure. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 59–63.

В практике каждого терапевта встречаются пациенты с синдромом хронической сердечной недостаточности (ХСН), для которого характерны клинические проявления перегрузки объемом (одышка, застойные хрипы, периферические отеки) и признаки неадекватной перфузии тканей (холодный акроцианоз, легкая утомляемость, низкая толерантность к физической нагрузке), возникающие в результате нарушения структуры или функции сердца.

При лечении больного с ХСН врачу приходится решать несколько задач: направленные на ближайший результат – устранение (или уменьшение) клинических симптомов болезни (например, одышки, отеков) – и не менее важные стратегические – замедление прогрессирования болезни и улучшение прогноза.

Исследования сегодняшний дней указывают на необходимость как можно более раннего вмешательства, направленного на факторы риска, ведущие к развитию ХСН и ее необратимому прогрессированию.

Многочисленные исследования доказали значимость повышения нейрогормональной активности, в первую очередь ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в развитии и прогрессировании ХСН. Важным звеном этой системы является альдостерон – один из самых мощных минералокортикоидных гормонов, синтезируемых в корковом слое надпочечников (наряду с кортизоном и тестостероном), основной функцией которого является регуляция уровней K^+ и Na^+ с целью поддержания постоянства жидкости в организме.

Секреция альдостерона регулируется уровнем активации ренин-ангиотензиновой системы и синтеза ангиотензина II или уровнем калия плазмы крови.

Изначально антагонисты альдостерона применяли только в качестве калийсберегающих мочегонных средств для предупреждения гипокалиемии, вызванной применением тиазидных и петлевых диуретиков. За последние десятилетия накопились данные о влиянии альдостерона на целый ряд других органов и систем, что привело к эволюции

представлений о его роли в патогенезе ХСН и, как следствие, показаний к применению его антагонистов.

Рецепторы альдостерона, или минералокортикоидные рецепторы (МКР), обнаружены во многих тканях – эпителии почечных канальцев, кишечнике, эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов, сердце, легких, нервной системе.

К классическим эффектам активации МКР относится прежде всего влияние на водно-электролитный баланс – стимуляция реабсорбции натрия и воды и экскреции калия. Эти эффекты опосредуются через рецепторы, расположенные в эпителии почечных канальцев, относящиеся к семейству ядерных рецепторов. Активация их при воздействии альдостерона имеет две фазы: I – экспрессия сигнальных пептидов (ранняя фаза) и II – экспрессия непосредственно ионных каналов (поздняя фаза). Продолжительность ранней фазы – 1–6, поздней – 6–24 ч [1].

Однако при инфузии альдостерона наблюдается значительно более быстрое развитие эффекта – повышение периферического сосудистого сопротивления и увеличение сердечного выброса наблюдаются уже через 3–6 мин. Такой быстрый эффект связывают с существованием мембранных (неядерных) МКР. Воздействие альдостерона на этот тип рецепторов приводит к активации «быстрых» кальциевых каналов и экспрессии протеинкиназы C [2]. Быстрые эффекты альдостерона не блокируются классическим антагонистом альдостерона спиронолактоном, но чувствительны к селективному блоктору альдостерона RU-28318 [3]. По-видимому, именно эти «быстрые» рецепторы альдостерона являются основными его эффекторами в кардиомиоцитах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, фибробластах, моноцитах. С их стимуляцией может быть связан ряд важных для формирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) эффектов альдостерона. Так, показано, что стимуляция альдостероном гипертрофии и фиброза миокарда не связана с его влиянием на уровень артериального давления, а определяется прямой стимуляцией рецепторов кардиомиоцитов [4]. При этом блокада МКР вызывает уменьшение массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), улучшает его сократительную функцию, а также приводит к параллельному уменьшению уровня мозгового натрийуретического пептида [5]. При лечении спиронолактоном отмечено уменьшение продукции коллагена в сердечной мышце больных с СН [6]. Терапия антагонистами альдостерона приводит и к изменению вариабельности сердечного ритма, снижает ее и предупреждает утреннее увеличение числа сердечных сокращений у этой группы больных [7].

Негативная роль вторичного альдостеронизма при ХСН была известна достаточно давно. Но долгое время высокий уровень минералокортикоидного гормона альдостерона связывался исключительно с задержкой жидкости в организме и электролитным дисбалансом (задержкой натрия и потерей калия). Исследования 1990-х годов и начала XXI в. доказали, что негативная роль гиперальдостеронизма при ХСН связана также с развитием фиброза миокарда, периваскулярного воспаления, дисфункции эндотелия, процессами ремоделирования, индуцированием оксидативного стресса, стимуляцией апоптоза кардиомиоцитов, прогрессирующим уменьшением функции сердца, риском жизнеугрожающих аритмий [8, 9].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) уже много лет успешно применяются для лечения ХСН. Считалось, что их действие обеспечивает достаточное подавление активности альдостерона. Однако выявлено, что почти у 40% пациентов, длительно принимающих ИАПФ, сохраняется повышение уровня альдостерона [10]. У пациентов, получавших одновременно ИАПФ и БРА, наблюдался достоверно более низкий уровень альдостерона на

17-й неделе лечения, но к 43-й неделе лечения его уровень вновь оказался высоким [11]. Этот феномен получил название «эффект ускользания альдостерона». Предполагается, что этот феномен может быть обусловлен реактивной ангиотензином II в ходе длительной терапии ИАПФ [12] или синтезом альдостерона клетками эндотелия и гладкомышечными клетками сердца и кровеносных сосудов, который не подавляется ИАПФ и БРА [13]. Вне зависимости от механизма, приводящего к его развитию, эффект ускользания альдостерона может ослаблять эффективность ИАПФ и БРА, что влечет за собой ухудшение прогноза пациентов с ХСН.

Недостаточная способность ИАПФ (даже в максимальных дозах) контролировать активность альдостерона при длительном применении у больных с ХСН явилась основанием для комбинации ИАПФ с другими нейрогормональными модуляторами, вначале – совместного применения ИАПФ и β -адреноблокаторов (β -АБ), учитывая их способность достаточно эффективно подавлять секрецию ренина в почках и более надежно контролировать активность основных компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Однако невозможность эффективной блокады синтеза альдостерона посредством даже комбинации ИАПФ с β -АБ поставила вопрос о целесообразности применения малых доз антагонистов МКР (АМКР) в качестве 3-го нейрогормонального модулятора в терапии больного с ХСН.

Первым большим клиническим исследованием, в котором оценивались эффективность и безопасность АМКР спиронолактона у 1663 больных с тяжелой ХСН (III и IV класс по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации – NYHA) и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 35\%$, было рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) [14]. Большая часть больных принимали ИАПФ, петлевые диуретики и дигоксин, 10% в обеих группах получали терапию β -АБ. Через 24 мес наблюдения было выявлено, что смертность в группе спиронолактона на 30% ниже, чем в группе плацебо. Различие оказалось высокодостоверным ($p < 0,001$). Значительно более низкими в группе антагонистов рецепторов альдостерона оказались риск внезапной сердечной смерти и смерти от прогрессирования ХСН, а также частота госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам.

Следующее важное исследование EPHEUS (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) было направлено на изучение эффективности эплеренона у пациентов с ХСН, развившейся после инфаркта миокарда – ИМ [15]. В исследование включили 6632 пациента, которые поровну были рандомизированы в группы эплеренона и плацебо. Основными критериями включения служили ИМ в анамнезе, ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, появившиеся симптомы ХСН в течение 3–14 дней после острого ИМ. Все пациенты получали адекватную терапию, а также при наличии показаний им проводилась коронарная реваскуляризация. Исследование было прекращено после регистрации 1012 смертельных исходов. За период наблюдения 16 мес в группе эплеренона сердечно-сосудистая смертность оказалась ниже на 13% ($p = 0,005$), чем в группе плацебо. Значительно ниже была и частота внезапной сердечной смерти. Частота госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам была также ниже в группе антагонистов рецепторов альдостерона.

Высокое содержание альдостерона в моче и плазме у больных с острым ИМ выявляется уже в первые часы, достигая максимума к 3-му дню, и сохраняется на высоком уровне более чем у 1/2 пациентов при выписке из стационара [16]. «Быстрые эффекты» альдостерона очень важны для постинфарктного ремоделирования сердца. Высокие уровни альдостерона могут рассматриваться как предикторы выживаемости пациентов после острого ИМ. Так, у

больных с высоким (≥ 141 пг/мл) уровнем альдостерона в крови риск смерти после ИМ в 2 раза выше, чем у пациентов с низким его содержанием ($< 83,2$ пг/мл) [17].

Дополнительный анализ результатов EPHESUS показал, что уже на 30-й день после рандомизации в группе эплеренона смертность от всех причин была ниже на 31% ($p=0,004$), а сердечно-сосудистая смертность – на 32% ($p=0,003$) [18].

Анализ эффективности эплеренона, выполненный Ch.Adamopoulos и соавт., с учетом сроков назначения препарата больному: менее 7 дней (раннее назначение) или более 7 дней (позднее назначение) [19] – показал, что достоверное снижение риска смерти от всех причин (на 31%), смерти от ССЗ/госпитализации по поводу ССЗ (на 24%) и внезапной сердечной смерти (на 34%) происходило только при назначении эплеренона в ранние сроки (от 3 до 7 дней) после развития ИМ.

Эплеренон оказывал положительное действие на прогноз у пациентов с СН после ИМ вне зависимости от выполнения чрескожного коронарного вмешательства и наличия или отсутствия элевации сегмента ST [20, 21]. Таким образом, больным после ИМ показано раннее назначение не только ИАПФ и β -АБ, но и АМКР, поскольку устранение негативных эффектов альдостерона в сердце сопровождается блокадой процессов постинфарктного ремоделирования, снижением уровня натрийуретических пептидов – маркеров неблагоприятного прогноза при СН.

Целью исследования EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) было оценить оправданность применения АМКР у пациентов с умеренными симптомами ХСН [22]. В исследовании включены 2737 пациентов с ХСН II класса по NYHA и ФВ ЛЖ $< 35\%$, которые были поровну рандомизированы в группы эплеренона 25 мг и плацебо 1 раз в сутки. Все пациенты получали терапию β -АБ, ИАПФ или БРА в максимально переносимых дозировках. Средний период наблюдения составил 21 мес. Выявлено, что частота достижения комбинированной первичной конечной точки (смертность от сердечно-сосудистых причин или госпитализация из-за ХСН) была достоверно ниже в группе эплеренона, чем в группе плацебо: 18,3 и 25,9% соответственно ($p < 0,001$). Сердечно-сосудистая смертность в группе эплеренона и группе сравнения составила 10,8 и 13,5% соответственно ($p=0,01$). Таким образом, прием эплеренона у пациентов с умеренной ХСН также приводит к улучшению прогноза.

В последнее десятилетие большую значимость стали придавать проблеме диастолической сердечной недостаточности или ХСН с сохранной ФВ ЛЖ.

В исследовании Aldo-DHF (Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure) оценивалась способность спиронолактона повышать толерантность к физической нагрузке, уменьшать выраженность симптоматики и улучшать качество жизни у пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ $> 50\%$ [23]. В этой работе не удалось получить доказательств достоверного изменения этих показателей на фоне назначения АМКР, однако отмечено, что по данным эхокардиографии диастолическая функция в группе исследуемого препарата значимо улучшалась.

В 2013 г. завершилось крупное исследование TOPCAT (Treatment Of Preserved Cardiac Function Heart Failure

with an Aldosterone antagonist), в которое включены более 3 тыс. пациентов из США, России и Южной Америки, рандомизированные поровну в группы спиронолактона и плацебо [24], частота достижения комбинированной первичной конечной точки, включавшей в себя сердечно-сосудистую смерть, госпитализации вследствие ХСН и жизнеугрожающие нарушения ритма, в группе исследуемого препарата не отличалась от таковой в группе плацебо. Однако частота госпитализаций на фоне приема АМКР достоверно снижалась ($p=0,04$), что может косвенно свидетельствовать об уменьшении выраженности симптоматики ХСН.

Продолжающийся анализ полученных в этих исследованиях данных, возможно, позволит оценить целесообразность применения АМКР у пациентов с ХСН с сохранной ФВ.

Несмотря на очевидное положительное влияние на прогноз, наличие у АМКР побочных эффектов нередко ограничивает их назначение пациентам с ХСН.

К классу АМКР, доступных в Российской Федерации, относятся 2 основных препарата: спиронолактон и эплеренон.

Спиронолактон представляет собой неселективный конкурентный АМКР, который структурно сходен с прогестероном. Спиронолактон действует как агонист прогестероновых рецепторов и, кроме того, – как антагонист андрогеновых рецепторов и слабый антагонист кортикостероидных рецепторов. Такое действие спиронолактона на рецепторы обуславливает спектр его побочных эффектов, включая гиперкалиемию, гипонатриемию, гинекомастию, импотенцию, нарушение менструального цикла, гирсутизм и снижение либидо.

Эплеренон – производное спиронолактона, считается селективным АМКР с ограниченной перекрестной реактивностью для андрогенных и прогестероновых рецепторов и поэтому не оказывает многих клинически значимых побочных эффектов, связанных с влиянием на половую сферу, которые отмечаются при использовании спиронолактона.

В наибольшей степени беспокоит практических врачей возможность развития гиперкалиемии. Частота развития гиперкалиемии в ходе выполнения крупных клинических исследований и в общей практике варьирует от 2 до 12%: в исследовании RALES тяжелая гиперкалиемия развилась у 2% пациентов, EPHEMUS – тяжелой гиперкалиемия достоверно чаще наблюдалась в группе эплеренона, чем в группе плацебо (5,5% против 3,9%, $p=0,002$), EMPHASIS-HF – частота возникновения гиперкалиемии (уровень калия более 5,5 ммоль/л) была достоверно выше в группе эплеренона (11,8% против 7,2% в группе плацебо, $p<0,001$), однако значимых различий между группами в отношении выраженного повышения уровня калия (более 6 ммоль/л) выявлено не было (2,5 и 1,9% соответственно, $p=0,29$), несмотря на то что у 1/3 пациентов расчетный уровень скорости клубочковой фильтрации составлял менее 60 мл/мин/1,73 м².

Важный вывод, вытекающий из результатов клинических исследований, – гиперкалиемия, развивающаяся в ответ на терапию АМКР, является предсказуемой и управляемой. Риск развития тяжелой гиперкалиемии (концентрация калия в крови 6,0 ммоль/л и более) можно уменьшить за счет титрования доз, периодической оценки уровня калия в крови и функции почек, а также, по возможности, избегая применения сопутствующей терапии, которая может способствовать развитию гиперкалиемии (например, дополнительное использование препаратов калия, других калийсберегающих диуретиков и нестероидных противовоспалительных препаратов). Кроме того, следует помнить о необходимости тщательного наблюдения за уровнем электролитов в крови при сочетанном приеме АМКР и ИАПФ или БРА.

Кроме того, на фоне приема АМКР могут наблюдаться другие электролитные нарушения, такие как гипонатриемия и гиперхлоремический метаболический ацидоз. Также может иметь место обратимое уменьшение скорости клубочковой фильтрации [25].

Неселективные АМКР характеризуются побочными эффектами, связанными с их антиандрогенным действием.

Вторым по значимости неблагоприятным эффектом спиронолактона является развитие гинекомастии и боль в грудных железах, которые в исследовании RALES отмечены у 10% пациентов, а в контрольной группе – у 1%. Эти симптомы на фоне приема спиронолактона напрямую зависят от дозы, и при применении высоких доз (≥ 150 мг/сут) их частота может достигать 50% [26].

Эплеренон обладает меньшим сродством к рецепторам прогестерона (менее 1%) и андрогеновым рецепторам (ме-

нее 0,1%), что во многом объясняет его лучшую переносимость и меньшую частоту развития эндокринологических осложнений (в виде гинекомастии и импотенции у мужчин или дисменореи у женщин – 0,7% против 1% в группе плацебо, по данным исследований EPHEMUS и EMPHASIS-HF).

Заключение

Согласно современным рекомендациям по лечению ХСН, начиная со II функционального класса рекомендуется применение именно тройной нейрогормональной блокады – комбинации блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ИАПФ или БРА) с β -АБ и АМКР. Такая схема ведения больного с ХСН (включая назначение по показаниям диуретиков и сердечных гликозидов) позволяет улучшить не только качество жизни тяжелых больных, но и прогноз. По терапевтической эффективности спиронолактон и эплеренон (доступные в нашей аптечной оригинальный препарат и воспроизведенный Эспиро, Польфарма) считаются эквивалентными. В клинической практике эплеренон предпочтительнее вследствие лучшей его переносимости из-за меньшего количества побочных эффектов.

Литература/References

1. Helman SI, Liu X, Baldwin K et al. Time-dependent stimulation by aldosterone of blocker-sensitive ENaCs in A6 epithelia. *Am J Physiol Cell Physiol* 1998; 274: C947–C957.
2. Booth E, Johnson JP, Stockand JD. Aldosterone. *Adv Physiol Educ* 2002; 26: 8–23.
3. Falkenstein E, Tillmann HC, Christ M et al. Multiple actions of steroid hormones – a focus on rapid, nongenomic effects. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 513–56.
4. Sato A, Funder JW. High glucose stimulates aldosterone-induced hypertrophy via type I mineralocorticoid receptors in neonatal rat cardiomyocytes. *Endocrinol* 1996; 137: 4145–53.
5. Tsutamoto T, Wadwa A, Maeda K et al. Effect of spironolactone on Plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1228–33.
6. Zannad F, Alla F, Douset 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 aldosterone evaluated study (Rales). *Circulation* 2000; 102: 2700–6.
7. McFadden R, Barr C, Struthers A. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. *Cardiovasc Res* 1997; 35: 30–4.
8. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849–65.
9. Mano A, Tatsumi T, Shiraishi J et al. Aldosterone directly induces myocyte apoptosis through calcineurin-dependent pathways. *Circulation* 2004; 110: 317–23.
10. MacFadyen RJ, Lee AF, Morton JJ et al. How often are angiotensin II and aldosterone concentrations raised during chronic ACE inhibitor treatment in cardiac failure? *Heart* 1999; 82: 57–61.
11. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100: 1056–64.
12. Tang WH, Vagelos RH, Yee YG et al. Neurohormonal and clinical responses to high-versus low-dose enalapril therapy in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 70–8.
13. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1689–97.
14. Pitt B, Zannad F, Remme WJ 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.
15. Pitt B, Remme W, Zannad F et al; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–21.
16. Сытник Н.В., Кокорин В.А., Люсов В.А. и др. Активность РААС и САС у больных в отдаленные сроки после первичного инфаркта миокарда. *Рос. кардиол. журн.* 2009; 4: 17–22.
17. Palmer BR, Pilbrow AP, Frampton CM et al. Plasma aldosterone levels during hospitalization are predictive of survival post-myocardial infarction. *Eur Heart J* 2008; 29: 2489–96.
18. Pitt B, White H, Nicolau J et al; EPHEMUS Investigators. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricu-

- lar systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 425–31.
19. Adamopoulos Ch, Ahmed A, Fay R et al; the EPHEsus Investigators. Timing of eplerenone initiation and outcomes in patients with heart failure after acute myocardial infarction complicated by left ventricular systolic dysfunction: insights from the EPHEsus trial. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 1099–105.
 20. Iqbal J, Fay R, Adlam D et al. Effect of eplerenone in percutaneous coronary intervention-treated post-myocardial infarction patients with left ventricular systolic dysfunction: a sub-analysis of the EPHEsus trial. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 685–91.
 21. Carillo S, Zhang Y, Fay R et al. Heart failure with systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction – differential outcomes but similar eplerenone efficacy by ST-segment or non-ST-segment elevation: a post hoc substudy of the EPHEsus trial. *Arch Cardiovasc Dis* 2014; 107: 149–57.
 22. Zannad F, McMurray JJ, 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.
 23. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG et al. Aldo-DHF Investigators. 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.
 24. Pfeffer MA, McKinlay S, Pitt B et al; TOPCAT Investigators. Treatment Of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone antagonist (TOPCAT). Abstracts of the American Heart Association Scientific Sessions 2013; November 16–20, 2013; Dallas, Texas.
 25. Sica DA. The risks and benefits of therapy with aldosterone receptor antagonist therapy. *Curr Drug Saf* 2007; 2: 71–7.
 26. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 60: 820–5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Кириченко Андрей Аполлонович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: andrey.apollonovich@yandex.ru