

Роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов в фармакотерапии хронической сердечной недостаточности

Г.А.Батищева, О.А.Мубаракшина[✉], М.Н.Сомова, Ю.М.Дронова

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России. 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10
✉mubarakshina@mail.ru

Представитель антагонистов минералокортикоидных рецепторов эплеренон демонстрирует высокую эффективность и безопасность в комплексном лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Препарат влияет на патогенез данного состояния, улучшает прогноз пациентов. Подтвержденные в клинических исследованиях эффективность и хорошая переносимость позволяют широко рекомендовать препарат эплеренона Эспиро в терапии кардиологических пациентов.

Ключевые слова: антагонисты минералокортикоидных рецепторов, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, эплеренон, Эспиро.

Для цитирования: Батищева Г.А., Мубаракшина О.А., Сомова М.Н., Дронова Ю.М. Роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов в фармакотерапии хронической сердечной недостаточности. Consilium Medicum. 2017; 19 (12): 33–37. DOI: 10.26442/2075-1753_19.12.33-37

Review

The role of antagonists of mineralocorticoid receptors in the pharmacotherapy of chronic heart failure

G.A.Batishcheva, O.A.Mubarakshina[✉], M.N.Somova, Yu.M.Dronova

Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 394036, Russian Federation, Voronezh, ul. Studencheskaia, d. 10
✉mubarakshina@mail.ru

Abstract

A representative of the antagonists of mineralocorticoid receptors, eplerenone, demonstrates high efficacy and safety in the complex treatment of patients with chronic heart failure. The drug affects the pathogenesis of this condition, improving the prognosis of patients. The efficacy and good tolerability confirmed in clinical trials allow the use of Espiro's eplerenone drug in the therapy of cardiac patients to be widely recommended.

Key words: antagonists of mineralocorticoid receptors, chronic heart failure, myocardial infarction, eplerenone, Espiro.

For citation: Batishcheva G.A., Mubarakshina O.A., Somova M.N., Dronova Yu.M. The role of antagonists of mineralocorticoid receptors in the pharmacotherapy of chronic heart failure. Consilium Medicum. 2017; 19 (12): 33–37. DOI: 10.26442/2075-1753_19.12.33-37

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – одна из наиболее актуальных проблем в кардиологии. Являясь осложнением органических болезней сердца и ряда хронических заболеваний других органов (легких, печени, почек, эндокринных желез, системы крови), данное состояние имеет широкое распространение во всем мире и в нашей стране [1]. Так, по данным исследований ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-О-ХСН в Российской Федерации распространенность ХСН I–IV функционального класса (ФК) составила 7% случаев (7,9 млн человек), клинически выраженная ХСН (II–IV ФК) имеет место у 4,5% населения (5,1 млн), распространенность терминальной ХСН (III–IV ФК) достигает 2,1% случаев (2,4 млн). Наиболее часто ХСН встречается в возрастной группе старше 60 лет, особенно у женщин [2].

Несмотря на достижения мировой медицины в области лечения ХСН и общую тенденцию к снижению летальности, смертность при данной патологии остается достаточно высокой. Так, в РФ средняя годовая смертность среди пациентов с ХСН I–IV ФК составляет 6%, а среди больных с клинически выраженной хронической недостаточностью кровообращения – 12% [2]. В настоящее время ХСН рассматривается как симптомокомплекс с неблагоприятным прогнозом. Следует отметить и экономическую сторону проблемы ХСН. Затраты на лечение пациентов с данной патологией составляют в среднем 1–2% от суммы всех расходов на здравоохранение во всем мире [3].

Основными причинами развития ХСН в России являются артериальная гипертензия (95,5%) и ишемическая

болезнь сердца – ИБС (69,7%) [4], перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) или острый коронарный синдром (15,3%), сахарный диабет (15,9%). У большинства больных отмечается комбинация артериальной гипертензии и ИБС [5]. Хроническая и пароксизмальная фибрилляция предсердий в 12,8% случаев может стать причиной недостаточности кровообращения [6]. Менее распространенные кардиальные причины – это миокардиты (3,6%), кардиомиопатии [7], токсические поражения миокарда разной этиологии, клапанные пороки сердца с преобладанием аортального и митрального (4,3%) [8]. Кроме того, ХСН является нередким осложнением и других заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (13%), перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (10,3%), анемии (12,3%) [6].

Около 1/2 больных с ХСН имеют фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) менее 40% (ХСН с низкой ФВ – ХСН-нФВ). В основе этого состояния лежит систолическая или, чаще, смешанная систолодиастолическая дисфункция. У другой 1/2 пациентов отмечается форма ХСН, при которой ФВ сохранена – ХСН-сФВ (ФВ/ЛЖ > 50%) – или в пределах промежуточных значений – ХСН-пФВ (ФВ/ЛЖ от 40 до 49%). В патогенезе данных форм ХСН преобладает нарушение диастолы.

Примерно в 2/3 случаев причиной ХСН-нФВ является ИБС, особенно в сочетании с сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Другие, менее распространенные причины данной формы ХСН – вирусные инфекции, зло-

употребление алкоголя, терапия антибластными средствами (доксорубицином или трастузумабом), идиопатическая дилатационная кардиомиопатия. Этиология ХСН-сФВ и ХСН-пФВ отличается от систолической формы ХСН. Пациенты, как правило, старше по возрасту и реже имеют ИБС, чаще – артериальную гипертензию и фибрилляцию предсердий. К более редким причинам ХСН-сФВ и ХСН-пФВ относятся гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатии, констриктивный перикардит, гидроперикард, тиреотоксикоз, инфильтративные заболевания, метастатические поражения миокарда и другие патологии [9].

Известно, что в возникновении и прогрессировании ХСН имеет место последовательное развитие следующих событий: повреждение структуры и/или дисфункция сердца, проявляющиеся нарушением способности к наполнению или опорожнению, уменьшение сердечного выброса и/или повышение внутрисердечного давления, дисбаланс нейрогуморальных механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы [2]. Следует отметить, что в организме человека имеются два нейрогормональных противовеса, которые в норме находятся в сбалансированном состоянии. При нарушении насосной функции сердца имеет место избыточная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпатoadренальной системы и увеличение секреции вазопрессина, что приводит к морфофункциональным изменениям в системе кровообращения, необходимым для поддержания длительной компенсации. Однако с течением времени эти изменения приобретают дезадаптивный характер, что в конечном итоге приводит к прогрессированию ХСН [2, 10]. Кроме того, важную роль в развитии недостаточности кровообращения играет истощение резервов противодействующей системы натрийуретических пептидов, вазодилатирующих простаноидов, оксида азота и других защитных факторов [2, 10, 11].

Согласно многочисленным литературным данным, особое место в возникновении и прогрессировании ХСН отводится РААС, избыточная активность которой отмечается у большинства пациентов. Ангиотензин II обладает разными эффектами, включая вазоконстрикцию, увеличение общего периферического сосудистого сопротивления, стимуляцию секреции альдостерона. В свою очередь, избыточное содержание альдостерона в организме приводит к задержке натрия и воды почками, увеличению объема циркулирующей крови, усиленному выведению ионов калия и магния из организма. Повышенное содержание альдостерона и ангиотензина II является причиной гипертрофии сердца и сосудов, что в свою очередь способствует прогрессированию ХСН. Известно, что гиперальдостеронизм является одним из значимых факторов эндотелиальной дисфункции, атеросклероза, нарушения ритма сердца и внезапной смерти [2, 10–12].

Основными задачами лечения ХСН на современном этапе являются предотвращение прогрессирования заболевания, уменьшение симптомов и повышение качества жизни, торможение и обратное развитие ремоделирования органов-мишеней, уменьшение количества госпитализаций и снижение смертности [1, 9, 13].

В основе лечения любой формы ХСН, независимо от величины фракции выброса, лежит коррекция заболевания, являющегося причиной недостаточности кровообращения.

Важное место в комплексном лечении ХСН занимает лекарственная терапия. Выбор средств и объем медикаментозной терапии зависят от формы и тяжести ХСН. Основными классами лекарственных средств, доказавших способность снижать смертность и улучшать прогноз жизни пациентов с ХСН-нФВ, являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II), β -адреноблокаторы (β -АБ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), антагонисты рецепторов неприлизина, ивабрадин [7, 9].

Основную роль в терапии ХСН играют ИАПФ, БРА, АМКР и β -АБ, поскольку действие данных лекарственных средств направлено на подавление избыточной активности симпатoadренальной системы и РААС – ведущих звеньев патогенеза ХСН [13]. Кроме того, к дополнительным средствам, улучшающим прогноз заболевания, относятся диуретики, сердечные гликозиды, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты и антикоагулянты. Данные препараты рекомендованы пациентам с симптомной ХСН-нФВ (II–IV ФК) в определенных клинических ситуациях.

ИАПФ и БРА (валсартан, лозартан, кандесартан) в максимальной переносимых дозах применяются у всех больных независимо от ФК ХСН. БРА рекомендуют использовать в случае непереносимости ИАПФ [14–16].

При клинически выраженной ХСН-нФВ (II–IV ФК) в схему лечения должны быть включены АМКР (спиронолактон, эплеренон) и β -АБ (биспролол, метопролола сулфинат замедленного высвобождения, карведилол и небиволол) в сочетании с ИАПФ (БРА) [1, 13, 17–19]. В случае непереносимости или недостаточной эффективности β -АБ при частоте сердечных сокращений более 70 уд/мин в схему лечения может быть включен ивабрадин [1, 13, 20]. Применение препаратов группы АМКР является одним из ведущих направлений патогенетической терапии при ХСН [21].

Альдостерон синтезируется преимущественно в коре надпочечников, но также содержится в головном мозге, стенке сосудов, сердце, что обуславливает его местные аутокринные и паракринные эффекты. Рецепторы к альдостерону локализованы как в эпителиальных, так и неэпителиальных тканях, включая почки, толстый кишечник, сосуды, головной мозг, сердце и жировую ткань, которые с одинаковой аффинностью связываются как с минералокортикостероидами, так и глюкокортикостероидами. Хорошо известно действие альдостерона на почки, включая реабсорбцию натрия и сопутствующую экскрецию калия и ионов водорода. В то же время минералокортикоид альдостерон является одним из ведущих нейрогуморальных факторов, с которым связывают активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы, увеличение свободно-радикального окисления. Это провоцирует развитие воспаления, усугубление течения процессов ремоделирования, снижение глобальной и региональной систолической и диастолической функций ЛЖ, апоптоз миокардиоцитов и фиброз [22]. По мнению ряда экспертов [23], многие из патофизиологических процессов в ходе постинфарктного ремоделирования ЛЖ связаны не с эффектами ангиотензина II, как считалось ранее, а с эффектами альдостерона.

К группе АМКР относят 3 основных препарата: спиронолактон, эплеренон и канренон [24]. Спиринолактон представляет собой неселективный конкурентный АМКР, который структурно сходен с прогестероном и метаболизируется в печени в активные метаболиты. Кроме того, спиронолактон действует и как антагонист андрогеновых рецепторов, слабый антагонист кортикостероидных рецепторов и агонист прогестероновых рецепторов. Такое действие спиронолактона на рецепторы обуславливает также развитие его побочных эффектов, включая гиперкалиемию, гипонатриемию, гинекомастию, импотенцию, нарушение менструального цикла, гирсутизм и снижение либидо [25].

Канренон представляет собой активный метаболит спиронолактона, который характеризуется длительным периодом полувыведения и в настоящее время доступен только в Европе.

Эплеренон – производное спиронолактона, считается селективным АМКР с ограниченной перекрестной реактивностью для андрогенных и прогестероновых рецепторов и потому не оказывает многих клинически значимых

Сравнение спиронолактона и эплеренона	
Спиронолактон	Эплеренон
Связь с минералокортикоидными рецепторами	Большая специфичность и более мощная блокада минералокортикоидных рецепторов
Частичное сродство к глюкокортикоидным рецепторам	Меньшее количество прогестагенных и антиандрогенных эффектов
Ингибирование ферментов P450 в эндокринных органах	Нет влияния на гидроксилазу P450 в эндокринных органах
Индукция ферментов P450 в печени	Минимальное увеличение активности P450 в печени
Пролекарство, несколько активных метаболитов	Активное вещество
Увеличивает риск токсичности сердечных гликозидов	Лекарственное взаимодействие с сердечными гликозидами отсутствует

побочных эффектов, связанных с влиянием на половую сферу, которые отмечаются при использовании спиронолактона [26].

Эплеренон связывает минералокортикоидные рецепторы более длительно и сильно, чем их естественный агонист альдостерон, и блокирует их. При этом наблюдается увеличение плазменной концентрации альдостерона, особенно в начале применения препарата, впоследствии синтез альдостерона по механизму отрицательной обратной связи подавляется. Преимущество эплеренона состоит в его высокой селективности к рецепторам альдостерона. Сродство к рецепторам прогестерона при этом составляет менее 1%, а к андрогеновым рецепторам – менее 0,1%. Этим объясняются лучшая переносимость эплеренона и меньшая частота развития побочных эффектов, чем при приеме спиронолактона [27]. Несмотря на множество побочных эффектов АМКР, наибольшее беспокойство клиницистов вызывает гиперкалиемия. Частота развития гиперкалиемии в ходе крупных клинических исследований и в общей практике варьирует от 2 до 12% [28, 29]. Особенно актуальной эта проблема становится при назначении этой группы лекарств у пожилых людей, при нарушении функции почек, одновременном применении с препаратами, ингибирующими систему РААС (ИАПФ и БРА), также провоцирующими гиперкалиемию [30]. В связи с этим назначение АМКР, и в частности эплеренона, производится под контролем уровня калия.

В целом же эплеренон имеет ряд преимуществ перед спиронолактоном (см. таблицу).

Доказательствами целесообразности применения эплеренона для лечения больных с ХСН II–IV ФК по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association – NYHA) стали результаты исследования, в котором он сравнивался со спиронолактоном [31]. Целью этого исследования, включавшего 321 больного, была оценка эффективности и безопасности эплеренона у пациентов со стабильным течением ХСН. Препарат

назначался в дозах 25, 50 и 100 мг/сут в дополнение к стандартной терапии, включающей ИАПФ, диуретики и дигоксин.

Пациентам из группы контроля назначали спиронолактон 25 мг/сут или плацебо. Через 12 нед от начала лечения в группах эплеренона и спиронолактона отмечались значительное снижение уровня натрийуретического

пептида, а также увеличение уровня альдостерона и ренина мочи по сравнению с плацебо. Различия становились достоверными при приеме эплеренона в дозе 50 мг/сут и выше. У мужчин, получавших спиронолактон, увеличение уровня тестостерона встречалось чаще, чем в группе эплеренона. По влиянию на толерантность к физическим нагрузкам группы не отличались.

Терапевтические эффекты эплеренона изучались также в плацебо-контролируемом клиническом исследовании EMPHASIS-HF [32, 33]. В исследование были включены 2737 пациентов с ХСН II ФК, выраженной систолической дисфункцией ЛЖ (ФВЛЖ 26,1%) и с разнообразной коморбидной патологией, что полностью соответствует реальной клинической практике. При этом 94% пациентов в группе активного лечения АМКР перед включением в исследование принимали ИАПФ или БРА и в 86,6% случаев – β-АБ.

Эплеренон у большинства пациентов назначался в дозе 25 мг 1 раз в день, затем доза увеличивалась через 4 нед до 50 мг 1 раз в день при условии, что уровень калия в сыворотке не превышал 5,0 ммоль/л. Впоследствии исследователи оценивали состояние пациентов каждые 4 мес. Дозу исследуемого препарата снижали, если уровень калия в сыворотке составлял от 5,5 до 5,9 ммоль/л, и временно отменяли препарат, если уровень калия в сыворотке составлял 6,0 ммоль/л или выше. Уровень калия повторно измерялся в пределах 72 ч после снижения дозы или отмены препарата, и исследуемый препарат повторно назначали лишь в том случае, если уровень калия был ниже 5,0 ммоль/л.

Главным результатом исследования стало то, что, хотя пациенты принимали адекватную рекомендованную терапию, присоединение к лечению селективного АМКР эплеренона в средней дозе 39,1±3,8 мг/сут (25–50 мг) в значительной степени улучшило клиническое течение заболевания и прогноз больных с ХСН. Применение эплеренона сопровождалось снижением риска смерти от сердечно-сосудистых причин и/или госпитализации из-за ХСН на 37% ($p<0,001$). При этом терапия эплереноном приводила как к снижению риска смерти, так и снижению числа госпитализаций больных с ХСН по любой причине соответственно на 24% ($p=0,008$) и 23% ($p<0,001$). Важным является и тот факт, что на терапии эплереноном частота возникновения мерцательной аритмии была ниже, чем в группе сравнения: 25 (2,7%) из 911 против 40 (4,5%) из 883.

Проведение последующего анализа показало, что эффект применения эплеренона прослеживался во всех группах больных и не зависел от возраста, пола, расовой принадлежности, этиологии ХСН, сопутствующей терапии, уровня артериального давления, функции почек и ФВЛЖ (больше или меньше 35%).

Терапия АМКР чаще приводила к развитию гиперкалиемии по сравнению с плацебо. Повышение уровня калия более 5,5 ммоль/л в исследовании было зарегистрировано у 158 (11,8%) пациентов в группе эплеренона и у 96 (7,2%) больных в группе плацебо ($p<0,001$). Это требовало коррекции дозы препарата, но не служило причиной прекращения лечения эплереноном. Терапия эплереноном не провоцировала развитие гинекомастии и не сопровождалась ухудшением функции почек.

Следовательно, добавление эплеренона к рекомендованной схеме лечения у пациентов с ХСН II ФК по NYHA приводило к статистически достоверным и клинически значимым благоприятным эффектам.

Эти данные были подтверждены результатами двойного слепого плацебо-контролируемого исследования EPHEBUS у больных с острым ИМ (ОИМ), осложнившимся развитием сердечной недостаточности и систолической дисфункцией ЛЖ. В рамках EPHEBUS оценивали влияние эплеренона на заболеваемость и смертность пациентов с данной патологией [31].

В исследование были включены 6632 пациента с ФВЛЖ≤40% и признаками ХСН, которые были рандомизированы в 2 группы: 1-я – эплеренона (25–50 мг/сут; $n=3313$), 2-я – плацебо ($n=3319$) в дополнение к стандартной медикаментозной терапии. Включение пациентов проводилось в среднем на 7-е сутки после ОИМ. Основными объектами испытания явились оценка влияния эплере-

нона на общую смертность и комбинированный показатель сердечно-сосудистой смертности, а также повторные госпитализации по поводу сердечной недостаточности, ОИМ, инсульта или желудочковых нарушений ритма сердца.

В результате за время наблюдения в группе эплеренона скончались 478 пациентов, в группе плацебо – 554 (относительный риск – ОР 0,85; 95% доверительный интервал – ДИ 0,75–0,96; $p=0,008$), из них от сердечно-сосудистых причин умерли соответственно 407 и 483 пациента (ОР 0,83; 95% ДИ 0,72–0,94; $p=0,005$). Применение эплеренона сопровождалось уменьшением комбинированных показателей сердечной смертности и частоты сердечно-сосудистых госпитализаций (ОР 0,87; 95% ДИ 0,79–0,95; $p=0,002$), общей смертности и частоты любых госпитализаций (ОР 0,92; 95% ДИ 0,86–0,98; $p=0,02$), а также риска внезапной сердечной смерти (ОР 0,79; 95% ДИ 0,64–0,97; $p=0,03$). Статистически значимого отличия между группами по числу инсультов, повторных ИМ, случаев возникновения желудочковых нарушений ритма не отмечалось. В группах плацебо и эплеренона число случаев эректильной дисфункции и гинекомастии у мужчин было практически одинаковым.

На основании полученных результатов был сделан вывод о том, что добавление эплеренона к стандартной медикаментозной терапии у пациентов с ОИМ, осложненным развитием дисфункции ЛЖ или ХСН, сопровождается снижением смертности и заболеваемости.

Современным качественным препаратом, содержащим эплеренон, является препарат Эспиро, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг (фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО, Польша). Он полностью биоэквивалентен оригинальному препарату. Препарат Эспиро показан в дополнение к стандартной терапии для снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов с ХСН II ФК по NYHA (ФВЛЖ<35%), а также с ИМ (ФВЛЖ<40%). Основными противопоказаниями к применению служат клинически значимая гиперкалиемия, тяжелая почечная и печеночная недостаточность. Препарат принимают внутрь, начальная доза 25 мг/сут с увеличением до целевой поддерживающей дозы 50 мг/сут через 4 нед под контролем уровня калия в крови. Максимальная суточная доза препарата составляет 50 мг. Контроль уровня калия в сыворотке крови проводится до начала терапии, через 1 нед, через 4 нед и при изменении дозы препарата, далее – периодически.

Таким образом, селективный АМКР эплеренон (Эспиро) имеет целый ряд преимуществ перед спиронолактоном. Современная доказательная база, лучший профиль безопасности, хорошая переносимость и предсказуемый эффект позволяют рекомендовать этот препарат как средство выбора для блокады альдостерона в требующих этого клинических ситуациях.

Литература/References

1. Хроническая сердечная недостаточность: клинические рекомендации. Общество специалистов по сердечной недостаточности, Российское кардиологическое общество. М., 2016. / *Khronicheskaja serdchnaja nedostatochnost': klinicheskie rekomendatsii. Obshchestvo spetsialistov po serdchnoj nedostatochnosti, Rossiiskoe kardiologicheskoe obshchestvo.* М., 2016. [in Russian]
2. Фролова Э.Б., Яушев М.Ф. Современное представление о хронической сердечной недостаточности. Вестн. современной клин. медицины. 2013; 6 (2): 87–93. / *Frolova E.B., Yaushev M.F. Sovremennoe predstavlenie o khronicheskoi serdchnoi nedostatochnosti. Vestn. sovremennoi klin. meditsiny.* 2013; 6 (2): 87–93. [in Russian]
3. Упницкий А.А., Ерофеева С.Б., Белоусов Ю.Б. Фармакоэкономический анализ длительного лечения селективным бета-адреноблокатором бисопрололом пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Consilium Medicum. 2001; 2 (2): 15–21. / *Upnitskii A.A., Erofeeva S.B., Belousov Yu.B. Farmakoekonomicheskii analiz dlitel'nogo lecheniia selektivnym beta-adrenoblokatorom bisoprololom patsientov s khronicheskoi serdchnoi nedostatochnost'iu.* Consilium Medicum. 2001; 2 (2): 15–21. [in Russian]

4. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Рос. кардиол. журн. 2016; 8: 7–13. / Fomin I.V. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' v Rossiiskoi Federatsii: chto segodnia my znaim i chto dolzhny delat'. Ros. kardiolog. zhurn. 2016; 8: 7–13. [in Russian]
5. Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации: данные ЭПОХА–ХСН (часть 2). Журн. сердечная недостаточность. 2006; 7 (3): 3–7. / Belenkov Yu.N., Fomin I.V., Mareev V.Yu. i dr. Rasprostranennost' khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti v Evropeiskoi chasti Rossiiskoi Federatsii: dannye EPOkHA–KhSN (chast' 2). Zhurn. serdechnaya nedostatochnost'. 2006; 7 (3): 3–7. [in Russian]
6. Козиолова Н.А., Никонова Ю.Н., Шилова Я.Э. и др. Характеристика хронической сердечной недостаточности на фоне перманентной формы фибрилляции предсердий. Журн. сердечная недостаточность. 2013; 14 (1): 14–21. / Koziolova N.A., Nikonova Yu.N., Shilova Ya.E. i dr. Kharakteristika khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti na fone permanentnoi formy fibrillatsii predserdii. Zhurn. serdechnaya nedostatochnost'. 2013; 14 (1): 14–21. [in Russian]
7. Хроническая сердечная недостаточность. Под ред. Ф.Т.Агеева и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. / Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost'. Pod red. F.T.Ageeva i dr. M.: GEOTAR-Media, 2010. [in Russian]
8. Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА–ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА–Д–ХСН). Журн. сердечная недостаточность. 2016; 17 (6): 299–305. / Polyakov D.S., Fomin I.V., Valikulova F.Yu. i dr. Epidemiologicheskaya programma EPOkHA–KhSN: dekompensatsiya khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti v real'noi klinicheskoi praktike (EPOkHA–D–KhSN). Zhurn. serdechnaya nedostatochnost'. 2016; 17 (6): 299–305. [in Russian]
9. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр). Журн. сердечная недостаточность. 2013; 14 (7): 379–472. / Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniiu KhSN (4-i pere-smotr). Zhurn. serdechnaya nedostatochnost'. 2013; 14 (7): 379–472. [in Russian]
10. Бойцов С.А. Центральные и периферические механизмы патогенеза хронической сердечной недостаточности. Журн. сердечная недостаточность. 2005; 6 (2): 78–83. / Boitsov S.A. Tsentral'nye i perifericheskie mekhanizmy patogeneza khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. Zhurn. serdechnaya nedostatochnost'. 2005; 6 (2): 78–83. [in Russian]
11. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. N Engl J Med 2001; 345: 1689–97.
12. Behrenbeck T, Klarich KW, Shen W-K et al. In: Habermann TM, ed. Mayo Clinic Internal Medicine Board Review 2002–2003. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2002; p. 41–149.
13. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; 37 (27): 2129–200.
14. Ильина А.В., Мареев В.Ю., Герасимова В.В. и др. Эффективность терапии иАПФ фозиноприлом больных с ХСН в сочетании с СД типа 2 (по материалам исследования ФАСОН). Журн. сердечная недостаточность. 2005; 6 (5): 181–5. / Iliina A.V., Mareev V.Yu., Gerasimova V.V. i dr. Effektivnost' terapii iAPF fozinoprilom bol'nykh KhSN v sochetanii s SD tipa 2 (po materialam issledovaniia FASON). Zhurn. serdechnaya nedostatochnost'. 2005; 6 (5): 181–5. [in Russian]
15. The Consensus Trial Study Group. Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure. N Engl J Med 1987; 316 (23): 1429–35.
16. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ et al. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. N Engl J Med 2003; 349 (20): 1893–906.
17. Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun C-C et al. Additive Beneficial Effects of Beta-Blockers to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study in Heart Failure. This study was supported by a University-Industry grant from the Medical Research Council, Ottawa, Ontario, Canada and Bristol Myers Squibb, Montreal, Quebec, Canada. J Am Coll Cardiol 1997; 29 (2): 229–36.
18. Van Vliet A, Donker AJM, Nauta JJP, Verheugt FWA. Spironolactone in congestive heart failure refractory to high-dose loop diuretic and low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor. Am J Cardiol 1993; 71 (3): A21–8.
19. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. N Engl J Med 2003; 348 (14): 1309–21.
20. Borer JS, Bohm M, Ford I et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. Eur Heart J 2012; 33 (22): 2813–20.
21. Hopper I, Easton K. Chronic heart failure. Aust Prescr 2017; 40 (4): 128–36.
22. Viengchareun S, Le Menuet D, Martinier L et al. The mineralocorticoid receptor: insights into its molecular and (patho) physiological biology. Nucl Recept Signal 2007; 5: e012.
23. Cohn JN, Colucci W. Cardiovascular effects of aldosterone and post-acute myocardial infarction pathophysiology. Am J Cardiol 2006; 97 (10A): 4F–12F.
24. Guichard JL, Clark D 3rd, Calhoun DA, Ahmed MI. Aldosterone receptor antagonists: current perspectives and therapies. Vasc Health Risk Manag 2013; 9: 321–31.
25. Cooper LB, Hammill BG, Peterson ED et al. Characterization of Mineralocorticoid Receptor Antagonist Therapy Initiation in High-Risk Patients With Heart Failure. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2017; 10 (1). PII: e002946. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.002946
26. Kolkhof P, Bärfacker L. 30 Years of the Mineralocorticoid Receptor: Mineralocorticoid receptor antagonists: 60 years of research and development. J Endocrinol 2017; 234 (1): T125–T140.
27. Delyani J, Myles K, Funder J. Eplerenone (SC 66110), a highly selective aldosterone antagonist. Am J Hypertens 1998; 11: 94A.
28. Witham MD, Gillespie ND, Struthers AD. Hyperkalemia after the publication of RALES. N Engl J Med 2004; 351 (23): 2448–50.
29. 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; 33 (22): 2782–95.
30. Motta D, Cesano G, Pignataro A, Boero R. Severe hyperkalemia in patients referred to an emergency department: the role of antialdosterone drugs and of renin-angiotensin system blockers. G Ital Nefrol 2017; 34 (1). PII: gin/34.1.11.
31. 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.
32. Zannad F, McMurray JJ, Drexler H et al. Rationale and design of the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). Eur J Heart Fail 2010; 12 (6): 617–22.
33. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ 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; 59 (18): 1598–603.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Батищева Галина Александровна – д-р. мед. наук, проф., зав. каф. клин. фармакологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко»

Мубаракшина Ольга Алексеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. клин. фармакологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко». E-mail: mubarakshina@mail.ru

Сомова Марина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. клин. фармакологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко». E-mail: somova_marina@inbox.ru

Дронова Юлия Михайловна – канд. мед. наук, ассистент каф. клин. фармакологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко»