

# Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в лечении пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью: роль эплеренона

В.В.Кашталап<sup>1,2</sup>, Д.Ю.Седых<sup>1,3</sup>, О.Л.Барбараш<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». 650002, Россия, Кемерово, Сосновый б-р, д. 6;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. акад. Л.С.Барбараша». 650002, Россия, Кемерово, Сосновый б-р, д. 6  
✉ [v\\_kash@mail.ru](mailto:v_kash@mail.ru)

## Аннотация

**Цель.** Осветить современные представления о роли антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР), в частности эплеренона, в лечении пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью, а также проанализировать их эффективность и безопасность.

**Материалы и методы.** Рассмотрены данные научных источников, опубликованных в российской и зарубежной печати в 1984–2018 гг.

**Заключение.** Перенесенный острый инфаркт миокарда с развитием клиники хронической сердечной недостаточности (ХСН) ассоциируется с гиперактивацией симпатoadrenalовой системы и ренин-ангиотензин-альдостеронового каскада, что в конечном итоге приводит к формированию феномена патологического ремоделирования миокарда левого желудочка вследствие фиброза. В рамках концепции улучшения качества жизни и увеличения продолжительности жизни пациентов после инфаркта миокарда важным представляется назначение, помимо ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостеронового системы и β-адреноблокаторов (β-АБ), АМКР, в частности, эплеренона. Накопленная информация об эффективности АМКР у пациентов с ХСН, в том числе и после перенесенного инфаркта миокарда, стала основой для включения препаратов в Национальные рекомендации по острой сердечной недостаточности Российского кардиологического общества и Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике и лечению ХСН. Согласно указанному документу препараты этой группы показаны (класс IA) к применению (в сочетании с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ и β-АБ) у всех больных с умеренной и тяжелой ХСН со сниженной сократительной функцией левого желудочка для снижения риска смерти, частоты повторных госпитализаций и улучшения симптоматики. Аналогичная точка зрения отражена в рекомендациях Европейского общества кардиологов, в которых АМКР также присвоен класс доказательности IA как препарата 1-й линии (наряду с ИАПФ и β-АБ для лечения ХСН). Представленный клинический случай с опорой на доказательную базу ранее проведенных рандомизированных исследований демонстрирует ведущую роль эплеренона в улучшающей прогноз терапии у постинфарктных пациентов с ХСН и низкой фракцией выброса левого желудочка.

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

**Для цитирования:** Кашталап В.В., Седых Д.Ю., Барбараш О.Л. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в лечении пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью: роль эплеренона. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 51–55. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190260

## Review

# Antagonists of mineralocorticoid receptors in the treatment of patients with post-infarcted heart failure: the role of eplerenon

Vasily V. Kashtalap<sup>1,2</sup>, Darya Yu. Sedykh<sup>1,3</sup>, Olga L. Barbarash<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 6, Sosnovyi bvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation

<sup>2</sup>Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 22a, Voroshilova st., Kemerovo, 650056, Russian Federation;

<sup>3</sup>L.S.Barbarash Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary. 6, Sosnovyi blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation

✉ [v\\_kash@mail.ru](mailto:v_kash@mail.ru)

## Abstract

**Aim.** To present modern view on the role of mineralocorticoid receptor antagonists (MRA), eplerenone in particular, in treatment of patients with post-infarction cardiac failure, and to analyze its effectiveness and safety.

**Materials and methods.** Data from scientific sources published in Russia and abroad in 1984–2018 years were analyzed.

**Conclusion.** Acute myocardial infarction with congestive cardiac failure (CCF) development is associated with sympathoadrenal system and renin-angiotensin-aldosterone cascade hyperactivation that results in pathologic myocardium remodeling following fibrosis. Within the concept of quality of life improvement and lifetime increase in patients after myocardial infarction it is important to prescribe MRA, eplerenone in particular, besides renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and β-adrenoblockers (β-AB). Accumulated data on MRA effectiveness in patients with CCF including patients after myocardial infarction is the basis for inclusion of these medications in National guidelines on CSF diagnostics and treatment of Russian Society of Cardiology and Russian Scientific Medical Society of Therapists. According to these guidelines medications of this group are recommended (level IA) to the use (combined with angiotensin-converting enzyme inhibitors – ACE inhibitors and β-AB) in all patients with medium severe and severe CHF who have decreased contractile function of left ventricle in order to decrease mortality risk and readmission frequency and to improve symptoms. A similar point of view is presented in European Society of Cardiology guidelines where MRA also have IA level of evidence to the use as a first line medication (together with ACE inhibitors and β-AB for CHF treatment). The presented clinical case supported by the evidence of previously conducted studies demonstrates the leading role of eplerenone in therapy that results in prognosis improvement in patients with CHF after myocardial infarction who have low left ventricular ejection fraction.

**Key words:** myocardial infarction, myocardial remodeling, chronic heart failure, mineral corticoid receptor antagonists, eplerenone.

**For citation:** Kashtalap V.V., Sedykh D.Yu., Barbarash O.L. Antagonists of mineralocorticoid receptors in the treatment of patients with post-infarcted heart failure: the role of eplerenone. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 51–55. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190260

Постинфарктная хроническая сердечная недостаточность (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) менее 40% остается важной проблемой современного здравоохранения, поскольку сопряжена со значительным ухудшением прогноза пациентов, перенесших острую коронарную катастрофу, а также высо-

кими затратами на их повторные госпитализации [1]. Во многом тяжесть постинфарктной ХСН зависит от времени глобальной ишемии миокарда – с момента развития острого коронарного синдрома (ОКС) и до ревазуляризации миокарда [2]. В последние годы наметились определенные успехи систем здравоохранения развитых стран в миними-

зации временных затрат, связанных с системой оказания медицинской помощи. Нерешенной остается проблема позднего обращения пациентов за медицинской помощью при возникающих первых симптомах инфаркта миокарда (ИМ) [3]. Не менее важной является проблема адекватного медикаментозного сопровождения пациентов с ХСН, перенесших ИМ. Так, наблюдательное исследование QUALIFY показало, что низкая приверженность терапии в лечении больных с ХСН выявлена у 22% пациентов, что было связано с высоким риском общей смертности в течение 6-месячного наблюдения (относительный риск – ОР 2,21, 95% доверительный интервал – ДИ 1,42–3,44;  $p=0,001$ ), кардиоваскулярной смертности (ОР 2,27, 95% ДИ 1,36–3,77;  $p=0,003$ ), смертности от ХСН (ОР 2,26, 95% ДИ 1,21–4,2;  $p=0,032$ ) и кардиоваскулярной госпитализации и смертности (ОР 1,35, 95% ДИ 1,08–1,69;  $p=0,013$ ) [4].

Согласно современной теории ведущая роль в формировании постинфарктной ХСН принадлежит нейрогуморальной дисрегуляции, развивающейся после формирования ишемического повреждения и некроза и ассоциирующейся с тяжестью постинфарктной дисфункции ЛЖ [5]. Компенсаторные механизмы в виде запуска ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатoadrenalной системы (САС) при хроническом течении сердечной недостаточности приобретают патологическую гиперактивность [6]. Основную роль в развитии отрицательных клинических эффектов, сопряженных с наиболее высокой смертностью пациентов и проявляющихся в виде задержки натрия, экстрацеллюлярной жидкости, в развитии тяжелой эндотелиальной дисфункции, а затем и гипертрофии миокарда ЛЖ и его фиброобразования, выполняет избыточная продукция финального звена активации системы РААС – гормона альдостерона [7].

Длительное время считалось, что действие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II) обеспечивает достаточное подавление активности гормональных систем. Однако более позднее [8] отдаленное наблюдение больных с ХСН показало повышенную выработку альдостерона у 38% обследуемых независимо от уровня исходной дозировки применяемых препаратов – антагонистов РААС и  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ). Пациенты с перенесенным ИМ и максимальной концентрацией альдостерона характеризовались наибольшим количеством последующих постгоспитальных осложнений – внезапной сердечной смерти, декомпенсации ХСН и развитием повторных сердечно-сосудистых событий. Такой феномен на фоне терапии ингибиторов РААС и  $\beta$ -АБ получил название «эффект ускользания альдостерона». В качестве разумного инструмента борьбы с ним стали рассматривать назначение антагонистов минералокортикоидных рецепторов альдостерона (АМКР) у всех пациентов, имеющих проявления постинфарктной ХСН на фоне низкой ФВ ЛЖ, что отражено в действующих клинических рекомендациях по ведению пациентов с ХСН и низкой ФВ ЛЖ [9]. Тем не менее недостаточная информированность специалистов практического здравоохранения, занимающихся ведением пациентов с ХСН, о существующей пользе применения АМКР в лечении ХСН показана на примере 167 кардиологических клиник мира, где лекарственные средства данной группы назначались к терапии только 35% больных, имевших показания для этого [10].

Говоря об истории создания препаратов АМКР, следует отметить, что первый неселективный АМКР – спиронолактон, имевший высокую эффективность в лечении артериальной гипертензии и ХСН, был впервые синтезирован J.Cella и S.Kagawa в 1959 г. [11]. Однако его применение было ограничено развитием прогестинных и антиандрогенных эффектов. Так, согласно первому проведенному рандомизированному двойному слепому плацебо-контро-

лируемому исследованию RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) у 1663 больных с тяжелой ХСН и ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ , принимавших спиронолактон, было показано, что через 24 мес наблюдалось достоверное снижение показателей смертности в группе спиронолактона: общей смертности – на 30% (ОР 0,7, 95% ДИ 0,60–0,82;  $p<0,001$ ), а кардиоваскулярной смертности – на 31% (ОР 0,69, 95% ДИ 0,58–0,82;  $p<0,001$ ), однако более чем у 10% пациентов отмечались гинекомастия и боль в грудных железах, в связи с чем 2% больных отказывались от дальнейшего приема препарата [12]. Эти симптомы напрямую зависели от дозы – при применении более 150 мг/сут частота побочных эффектов достигала 50% [13].

Эти ограничения препарата в итоге привели к тому, что в 1987 г. M.De Gasparo и соавт. была разработана усовершенствованная молекула АМКР в виде действующего вещества эплеренона с высокой селективностью в отношении рецептора альдостерона [14, 15]. Доказательства эффективности нового лекарственного средства были получены в крупном исследовании EPHEUS (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) [16–18], где основной и исходно более тяжелой когортой были 6632 пациента с перенесенным ИМ и ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$ , а также появлениями симптомов ХСН в течение 3–14 дней после дебюта ОКС. Основная гипотеза этого крупного исследования заключалась в оценке возможностей эплеренона по предотвращению патологического ремоделирования и фиброобразования ЛЖ. За 16 мес наблюдения в группе эплеренона смертность от всех причин была ниже на 15% (ОР 0,85, 95% ДИ 0,75–0,96;  $p=0,008$ ), а сердечно-сосудистая смертность – на 13% (ОР 0,83, 95% ДИ 0,72–0,94;  $p=0,005$ ), чем в группе плацебо. Большинство больных в обеих группах получали базовое медикаментозное лечение: 75% принимали  $\beta$ -АБ, 87% – ИАПФ, 88% – ацетилсалициловую кислоту (АСК). Диуретики получали 60% включенных. Начало позитивного эффекта эплеренона начиналось уже на 30-й день от момента рандомизации больных на 2 группы. Эффект терапии не зависел от факта выполнения при ИМ интервенционного вмешательства и типа ОКС [19, 20].

Позитивный эффект спиронолактона в отношении подавления патологического фиброобразования миокарда (подавление синтеза N-концевого фрагмента проколлагена III) отмечен у пациентов с ХСН при совместном назначении с ИАПФ [21] и БРА II [22], однако эти исследования имели меньший объем выборки пациентов, чем протоколы с эплереноном [23]. Немаловажным в определении лидирующих позиций эплеренона является то, что эффективность и безопасность этого препарата доказаны у пациентов в остром периоде ИМ, осложненном сердечной недостаточностью [23].

В целом же исследования RALES и EPHEUS неоспоримо доказали необходимость применения АМКР у пациентов с тяжелой ХСН. Однако дискуссионным оставался вопрос о целесообразности приема препаратов этой группы при умеренно выраженной ХСН. Ясность в этот вопрос внесли данные исследования EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure), по результатам которого показания к применению были расширены [24, 25]. Исследование включало 2737 пациентов с ХСН II класса по Нью-Йоркской классификации (классификация NYHA – New York Heart Association) и ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ , которые были рандомизированы в группы эплеренона 25 мг и плацебо 1 раз в сутки. Все больные получали терапию  $\beta$ -АБ, ИАПФ или БРА II в максимально переносимых дозировках. Доля достижения комбинированной конечной точки (смертность от сердечно-сосудистых причин или госпитализация из-за ХСН) была ниже в группе эплеренона, чем при приеме плацебо: 18,3 и 25,9% соответственно (ОР 0,63, 95% ДИ 0,54–0,74;  $p<0,001$ ) уже

через 21 мес. Смертность от всех причин в группе эплеренона и группе сравнения составила 12,5 и 15,5% соответственно (ОР 0,76, 95% ДИ 0,62–0,93;  $p=0,008$ ), а сердечно-сосудистая смертность – 10,8 и 13,5% соответственно (ОР 0,76, 95% ДИ 0,61–0,94;  $p=0,01$ ).

Несмотря на то что в исследовании EMPHASIS-HF продемонстрировано достоверное снижение числа побочных эффектов на фоне приема эплеренона, тем не менее клиницистам не следует забывать, что вне зависимости от выбора того или иного АМКР регулярный адекватный мониторинг уровня электролитов (калия, кальция) и креатинина крови абсолютно необходим. В канадском и британском популяционных анализах показано, что после роста назначений спиронолактона частота госпитализаций в связи с электролитными расстройствами возросла в 4 раза, а смертности от гиперкалиемии – в 6 раз [26, 27]. В связи с этим было акцентировано внимание на необходимости более тщательного контроля этих показателей у пожилых больных и пациентов с нарушением функции почек.

Накопленная информация об эффективности АМКР у пациентов с ХСН, в том числе и после перенесенного ИМ, стала основой для включения препаратов в Национальные рекомендации по острой сердечной недостаточности Российского кардиологического общества и Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике и лечению ХСН. Согласно указанному документу, препараты этой группы показаны (класс IA) к применению (в сочетании с ИАПФ и  $\beta$ -АБ) у всех больных с умеренной и тяжелой ХСН со сниженной сократительной функцией ЛЖ для снижения риска смерти, частоты повторных госпитализаций и улучшения симптоматики [9]. Аналогичная точка зрения отражена в рекомендациях Европейского общества кардиологов, в которых АМКР также присвоен класс доказательности IA как препарата 1-й линии (наряду с ИАПФ и  $\beta$ -АБ для лечения ХСН [28].

Возможности применения АМКР у пациентов с постинфарктной ХСН далее будут проиллюстрированы на клиническом примере.

### Клинический пример

Мужчина 62 лет, работающий охранником, курильщик, проживает на расстоянии 90 км от Регионального сосудистого центра (РСЦ г. Кемерово). 15 января 2019 г. доставлен в приемное отделение РСЦ с жалобами на умеренную одышку в покое.

Из анамнеза заболевания известно о возникновении 7 лет назад клиники

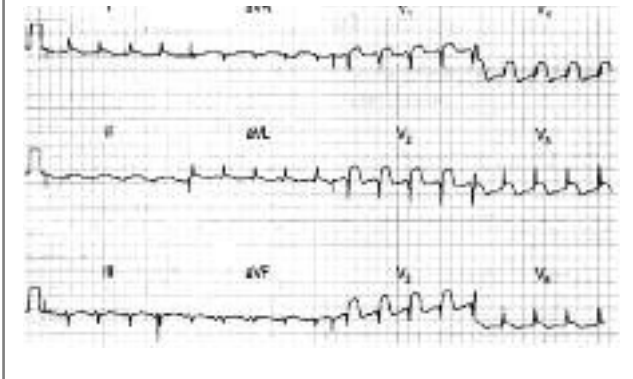
артериальной гипертензии с максимальным повышением артериального давления (АД) 150/100 мм рт. ст. Рекомендованную терапию периндоприла аргинином 5 мг/сут и индапамидом 1,5 мг/сут принимает регулярно, с положительным эффектом в виде достижения целевых цифр АД. В 2014 г. без предшествующей стенокардии перенес ИМ без подъема *ST* задней стенки ЛЖ, неосложненный. Лечение консервативное. В постинфарктном периоде сохранялись приступы стенокардии в пределах II функционального класса по Канадской классификации, регулярно принимал в дополнение к антигипертензивной терапии бисопролол 2,5 мг/сут и АСК 75 мг/сут, в течение 12 мес после ОКС – клопидогрел 75 мг/сут. Также отмечал одышку при физической нагрузке в пределах II функционального класса по NYHA. По дан-

ным эхокардиографии (ЭхоКГ) при выписке ФВ ЛЖ составляла 55%.

За сутки до настоящей госпитализации возникла интенсивная боль в грудной клетке, купируемая наркотическими анальгетиками; на электрокардиограмме (ЭКГ) – увеличение амплитуды зубцов *T* в грудных отведениях V1–V4; повышение кардиоспецифических ферментов. Однако поводом для перевода в РСЦ (из первичного сосудистого отделения) явилось рецидивирование ангинозного синдрома на фоне консервативной тактики ведения.

При поступлении в РСЦ болевой синдром купирован, имеют место проявления сердечной недостаточности. Частота дыхания 18 в минуту, дыхание ослабленное в нижних отделах легких и небольшое количество хрипов. Пульс 102 уд/мин, АД 155/70 мм рт. ст. Сатурация – 87%. По ЭКГ – элевация

**Рис. 1. ЭКГ при поступлении в РСЦ.**  
Fig. 1. Electrocardiogram at admission.



сегмента *ST* в переднеперегородочных, передневерхушечных, переднебоковых отделах ЛЖ (рис. 1). По данным коронароангиографии выявлено изолированное субтотальное поражение передней нисходящей артерии (ПНА) с 90% стенозом и тромботическим компонентом на поверхности бляшки. Выполнено успешное стентирование ПНА с позиционированием стента с лекарственным покрытием (DES); рис. 2.

Показатели эхокардиографии, выполненной на 1-е сутки госпитализации пациента, отражали снижение сократительной способности миокарда ЛЖ за счет гипо- и акинезии передней стенки ЛЖ (ФВ ЛЖ 34%), склеротические изменения аорты и митрального клапана, тяжелую постинфарктную дисфункцию и проявления легочной гипертензии (давление в легочной артерии – ДЛА – среднее: 30 мм рт. ст., ДЛА систолическое – 16 мм рт. ст.).

Обзорная рентгенография легких в двух проекциях свидетельствовала о признаках застоя по малому кругу кровообращения 2-й степени (рис. 3).

Пациенту назначена терапия: АСК 75 мг/сут, тикагрелор 180 мг/сут, карведилол 6,25 мг/сут, эналаприл 5 мг/сут (2 раза в день), амлодипин 2,5 мг/сут, розувастатин 40 мг/сут. Для коррекции проявлений острой сердечной недостаточности пациенту назначен торасемид, таблетки 20 мг/сут с контролем баланса жидкости в организме. На фоне лечения и как следствие успешной реваскуляризации проявления острой сердечной недостаточности в течение суток были компенсированы. Для профилактики тяжелого постинфарктного ремоделирования миокарда и для улучшения прогноза с 1-х суток пациенту был назначен эплеренон (Эспиро) в начальной дозировке 25 мг/сут под контролем уровня калия крови, с последующим увеличением дозы до 50 мг/сут через месяц.

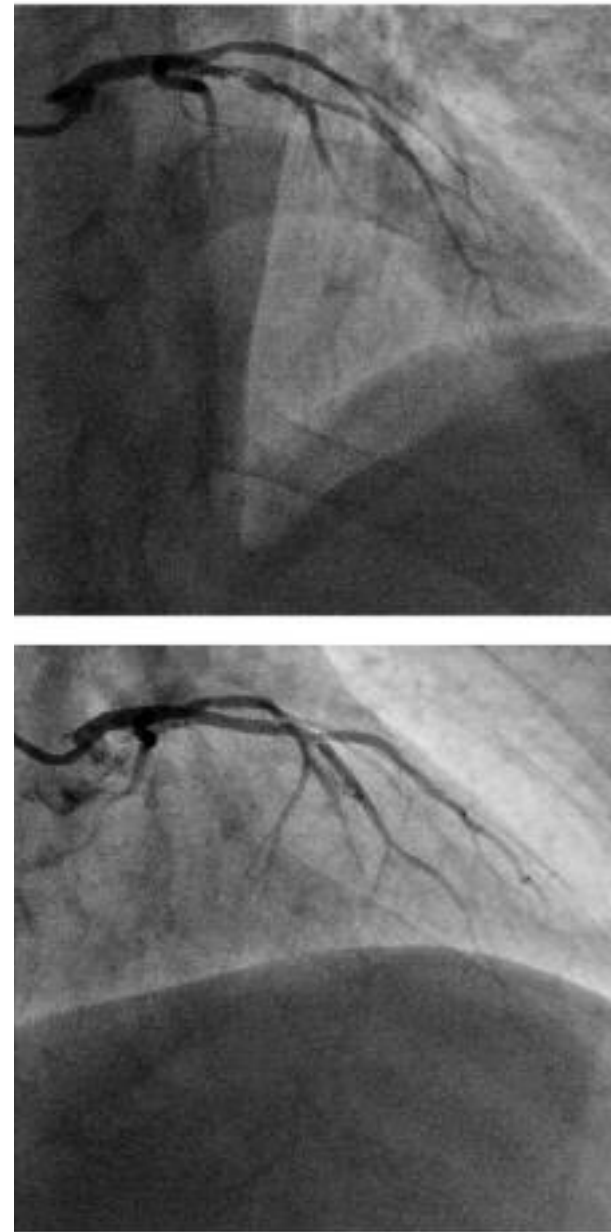
Диагноз: ишемическая болезнь сердца. ИМ повторный (2) Q-образующий передний распространенный, с элевацией сегмента *ST*, осложненный синусовой тахикардией, сердечной астмой, Killip II.

Фон: гипертоническая болезнь III, риск 4 (очень высокий). ХСН с низкой ФВ ЛЖ (менее 40%) ПА функционального класса II по NYHA.

В целом за период госпитализации на фоне терапии самочувствие больного улучшилось. Явления коронарной и сердечной недостаточности не нарастали, в динамике разрешилась одышка в покое и при умеренной физической нагрузке. При повторной рентгенографии органов грудной клетки не выявлено признаков венозного застоя. Повторная эхокардиография при выписке выявила повышение показателя ФВ ЛЖ до 38%, среднее ДЛА составило 26 мм рт. ст. Таким образом, у пациента, несмотря на купирование проявления сердечной недостаточности, сохранились показания для назначения АМКР.

Пациент был выписан на этап реабилитации с рекомендациями по диспансерному наблюдению у кардиолога, не-

**Рис. 2. Установочная коронарография пациента с 90% стенозом ПНА и результат выполнения стентирования.**  
Fig. 2. Coronary angiography in a patient with 90% stenosis of anterior descending artery and the result of stenting.



**Рис. 3. Обзорная рентгенография пациента в прямой проекции с явлениями венозного застоя 2-й степени.**  
Fig. 3. Plan radiography in antero-posterior projection of a patient with stage 2 venous stasis.



медикаментозному ведению (диета, режим физической активности, психоэмоциональные ограничения, отказ от курения) и терапии:

1. Тикагрелор 90 мг 2 раза в день в течение 1 года.
2. АСК 75 мг в обед.
3. Эплеренон (Эспиро) 25 мг утром 1 мес, далее 50 мг утром (контроль калия 1 раз в месяц).
4. Карведилол 3,125 мг 2 раза в день (контроль пульса ежедневно).
5. Периндоприла аргинин 5 мг утром (контроль АД 2 раза в сутки).
6. Амлодипин 2,5 мг на ночь (контроль АД 4 раза в сутки).
7. Розувастатин 40 мг на ночь (контроль липидограммы, аланинаминотрансфераза через 2 мес).
8. Торасемид 20 мг утром, контроль йонограммы амбулаторно.

В настоящее время (на начало марта 2019 г.) пациент временно нетрудоспособен, однако у него нет жалоб на ангинозные боли, одышка появляется при физической нагрузке в пределах I–II функционального класса по NYHA. Пациент отказался от курения на фоне применения методов психологической поддержки. Продолжает соблюдать немедикаментозные рекомендации и принимать назначенную терапию, амбулаторно наблюдается у кардиолога по месту жительства.

## Заключение

Таким образом, представленный клинический случай акцентирует внимание практикующих врачей на том, что комплексное ведение пациентов с ИМ и выраженным постинфарктным ремоделированием ЛЖ должно в обязательном порядке включать решение вопроса о назначении АМКР, в частности, эплеренона.

## Литература/References

1. Сумин А.Н. Оптимальная медикаментозная терапия хронической сердечной недостаточности: роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов. *PMJ*. 2018; 11 (1): 71–5. [Sumin A.N. Optimal'naya medikamentoznaya terapiya khronicheskoi serdечноi nedostatochnosti: rol' antagonistorov mineralokortikoidnykh retseptorov. *RMZh*. 2018; 11 (1): 71–5 (in Russian).]
2. Зыков М.В., Зыкова Д.С., Кашталап В.В. и др. Значимость мультифокального атеросклероза для модификации шкалы риска отдаленной смертности GRACE у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. *Атеросклероз*. 2012; 8 (1): 14–20. [Zykov M.V., Zyкова D.S., Kashtalap V.V. et al. Znachimost' multifokal'nogo ateroskleroza dlia modifikatsii shkaly riska otдалennoi smertnosti GRACE u bol'nykh ostrym koronarnym sindromom s pod'emom segmenta ST. *Aterosklerozy*. 2012; 8 (1): 14–20 (in Russian).]
3. Косыгина Д.Д., Завырылина П.Н., Седых Д.Ю. и др. Факторы, ассоциированные с поздним обращением за медицинской помощью при инфаркте миокарда. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017; 3: 104–12. [Kosiagina D.D., Zavyrylina P.N., Sedykh D.Yu. et al. Faktory, assotsirovannyye s pozdnim obrashcheniem za meditsinskoi pomoshch'yu pri infarkte miokarda. *Kompleksnyye problemy serdечно-sosudistykh zabolevaniy*. 2017; 3: 104–12 (in Russian).]
4. Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L et al. QUALIFY Investigators. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail* 2017; 19 (11): 1414–23. DOI: 10.1002/ehfj.887
5. Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Роль антагонистов рецепторов альдостерона в профилактике и лечении сердечно-сосудистых и почечных заболеваний: реальность и перспективы. *Рус. мед. журн.* 2014; 23: 1689–98. [Giliarevskii S.R., Golshmid M.V., Kuz'mina I.M. Rol' antagonistorov retseptorov al'dosterona v profilaktike i lechenii serdечно-sosudistykh i pochechnykh zabolevaniy: real'nost' i perspektivy. *Rus. med. zhurn.* 2014; 23: 1689–98 (in Russian).]
6. Nagarajan V, Chamsi-Pasha M, Tang WH. The role of aldosterone receptor antagonists in the management of heart failure: an update. *Cleve Clin J Med* 2012; 79: 631–39.
7. Edelmann F, Schmidt AG, Gelbrich G et al. Rationale and design of the "aldosterone receptor blockade in diastolic heart failure" trial: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to determine the effects of spironolactone on exercise capacity and diastolic function in patients with symptomatic diastolic heart failure (Aldo-DHF). *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 874–82.
8. 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.
9. Национальные рекомендации ОССН, ПКО и РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая и острая декомпенсированная. Диагностика, профилактика и лечение (5-й пересмотр). М., 2018. DOI: 10.18087/cardio.2475 [Natsional'nye rekomendatsii OSSH, PKO i RNMOT. Serdечно-naia nedostatochnost': khronicheskaya i ostraya dekompensirovannaya. Diagnostika, profilaktika i lechenie (5-i peresmotr). Moscow, 2018. DOI: 10.18087/cardio.2475 (in Russian).]
10. 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.
11. Vizzardi E, Nodari S, Caretta G et al. Effects of spironolactone on long-term mortality and morbidity in patients with heart failure and mild or no symptoms. *Am J Med Sci* 2014; 347 (4): 271–6.
12. 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.
13. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 60: 820–5.
14. Sabbadin C, Calò LA, Armanini D. The story of spironolactones from 1957 to now: from sodium balance to inflammation. *G Ital Nefrol* 2016; 33 (Suppl. 66): 33.
15. De Gasparo M, Joss U, Ramjoué HP et al. Three new epoxy-spirolactone derivatives: characterization in vivo and in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 240: 650–6.
16. 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.
17. Pitt B, White H, Nicolau J et al., EPHEsus Investigators. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 425–31.
18. Подзолков В.И., Драгомیرهцкая Н.А. Антагонисты альдостерона. Современные представления о механизмах действия и эффектах спиронолактона. Рационал. фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13 (2): 263–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-263-269> [Podzolkov V.I., Dragomiretskaia N.A. Antagonisty al'dosterona. Sovremennyye predstavleniia o mekhanizmax deistviia i effekтах spironolaktona. *Ratsion. farmakoterapiya v kardiologii*. 2017; 13 (2): 263–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-263-269> (in Russian).]
19. 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 subanalysis of the EPHEsus trial. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 685–91.
20. 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 study of the EPHEsus trial. *Arch Cardiovasc Dis* 2014; 107: 149–57.
21. Tsutomoto T, Wada A, Maeda K et al. Spironolactone inhibits the transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 838–44.
22. Hayashi M, Tsutomoto T, Wada A et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents postinfarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107: 2559–65.
23. Bender SB, DeMarco VG, Padilla J et al. Mineralocorticoid receptor antagonism treats obesity-associated cardiac diastolic dysfunction. *Hypertension* 2015; 65 (5): 1082–8.
24. 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.
25. Ademi Z, Pasupathi K, Krum H, Liew D. Cost effectiveness of eplerenone in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14: 209–16.
26. Shah KB, Rao K, Sawyer R, Gottlieb SS. The adequacy of laboratory monitoring in patients treated with spironolactone for congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 845–9.
27. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543–51.
28. 2016 ESC Guidelines: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
29. Карпов Ю.А. Эплеренон: улучшение прогноза у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2014; 2: 28–36. [Karpov Yu.A. Eplerenon: uluchshenie prognoza u bol'nykh s khronicheskoi serdечноi nedostatochnost'iu ishemicheskoi etiologii. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2014; 2: 28–36 (in Russian).]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Кашталап Василий Васильевич** – д-р мед. наук, доц., зав. лаб. патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ КПССЗ, доц. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ. E-mail: v\_kash@mail.ru

**Седых Дарья Юрьевна** – науч. сотр. лаб. патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ КПССЗ, врач-кардиолог ГБУЗ КОККД им. акад. Л.С.Барбараша

**Барбараш Ольга Леонидовна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, дир. ФГБНУ НИИ КПССЗ, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ

**Vasily V. Kashtalap** – D. Sci (Med.), Associate Professor, Head of Laboratory of pathophysiology of multivessel coronary artery disease and polyvascular disease Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Associate Professor of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University. E-mail: v\_kash@mail.ru

**Darya Yu. Sedykh** – Research Associate of Laboratory of pathophysiology of multivessel coronary artery disease and polyvascular disease, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, cardiologist, L.S.Barbarash Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary

**Olga L. Barbarash** – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, D. Sci (Med.), Prof., Head of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University, Director Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases