

Современные взгляды на патогенетически обоснованную терапию ХСН: у кардиологов есть повод для оптимизма

Профессор Н.В. Дроботя¹, к.м.н. В.В. Калтыкова¹, А.А. Пироженко²

¹ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» Минздрава России

²ГБУ Ростовской области «Областная клиническая больница № 2»

РЕЗЮМЕ

Статистические данные свидетельствуют о том, что хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по-прежнему является одной из наиболее серьезных проблем кардиологии вследствие ее высокой распространенности среди населения земного шара. Современные требования к лечению больных ХСН предполагают обязательное включение антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР) в комплексную медикаментозную терапию данного контингента пациентов. Применение АМР является патогенетически обоснованным, поскольку гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с повышением содержания ее конечного продукта альдостерона лежит в основе развития и прогрессирования ХСН. В настоящее время в распоряжении российских врачей имеются два основных представителя класса АМР – спиронолактон и эплеренон. Результаты РКИ EPHESUS и EMPHASIS-HF убедительно продемонстрировали способность эплеренона достоверно снижать риск сердечно-сосудистой смерти вследствие прогрессирования ХСН, а также количество госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН. Преимуществами эплеренона по сравнению со спиронолактоном являются возможность применения у больных ХСН различной этиологии, в т. ч. после перенесенного инфаркта миокарда, практически полное отсутствие гормонально обусловленных побочных эффектов, низкий риск гиперкалиемии на терапевтических дозах (25–50 мг/сут) и негативных лекарственных взаимодействий.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, спиронолактон, эплеренон, сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Дроботя Н.В., Калтыкова В.В., Пироженко А.А. Современные взгляды на патогенетически обоснованную терапию ХСН: у кардиологов есть повод для оптимизма // РМЖ. 2017. № 20. С. 1435–1439.

ABSTRACT

Modern views on pathogenetically based CHF therapy: cardiologists have a cause for optimism

Drobotya N.V.¹, Kaltykova V.V.¹, Pirozhenko A.A.²

¹Rostov State Medical University

²Regional Clinical Hospital № 2

Statistics show that chronic heart failure (CHF) is still one of the most serious problems in cardiology due to its high prevalence among the world's population. Modern requirements for the treatment of patients with CHF suppose the mandatory inclusion of mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) in the complex drug therapy of this contingent of patients. The use of MRA is pathogenetically justified, since hyperactivation of the renin-angiotensin-aldosterone system with an increase in the content of its final aldosterone product underlies the development and progression of CHF. Currently, in Russia doctors use two main AMPs - spironolactone and eplerenone. The results of RCTs EPHEUS and EMPHASIS-HF convincingly demonstrated the ability of eplerenone to reduce the risk of cardiovascular death due to the progression of CHF, as well as the number of hospitalizations for CHF. Advantages of eplerenone in comparison with spironolactone are the possibility of using in patients with CHF of different etiology, including after myocardial infarction, almost complete absence of hormonal side effects, low risk of hyperkalemia at therapeutic doses (25-50 mg / day) and negative drug interactions.

Key words: chronic heart failure, mineralocorticoid receptor antagonists, spironolactone, eplerenone, cardiovascular diseases.

For citation: Drobotya N.V., Kaltykova V.V., Pirozhenko A.A. Modern views on pathogenetically based CHF therapy: cardiologists have a cause for optimism // RMJ. 2017. № 20. P. 1435–1439.

Введение

В 2016 г. произошел очередной пересмотр клинических рекомендаций по сердечной недостаточности, в результате чего были приняты обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Вполне естественно, что они сфокусировали внимание кардиологов и специалистов смежных областей как на самой проблеме, так и на новых подходах к ведению данного контингента больных.

Председатель рабочей группы по созданию рекомендаций, профессор Петр Пониковский в своем пресс-релизе, приуроченном к выходу рекомендаций, подчеркнул, что сердечная недостаточность (СН) становится заболеванием, которое поддается профилактике и лечению, а внедрение рекомендаций в реальную клиническую практику даст пациентам наилучшие шансы на положительный исход.

Общеизвестны данные о высокой распространенности ХСН среди населения земного шара, которое перешагнуло 50-летний рубеж: в 55-летнем возрасте риск развития СН

в течение оставшейся жизни составляет 33% у мужчин и 28% у женщин. При этом в течение 1 года умирают 17% госпитализированных и 7% стабильных (амбулаторных) пациентов с СН [1, 2].

Существует определенный парадокс относительно статистической информации о сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) и их осложнениях, в частности ХСН. С одной стороны, на сегодняшний день мы располагаем мощной доказательной базой относительно успешности применения инновационных препаратов и способов лечения болезни системы кровообращения, позволяющих, по данным различных исследований, значительно и достоверно снизить риск сердечно-сосудистых событий и смерти от кардиальных причин, а с другой – именно сердечно-сосудистая патология с незначительной динамикой по-прежнему вносит весьма весомый вклад в общую структуру смертности населения России [3, 4].

Формулируя требования к рациональному ведению больных, мы традиционно подчеркиваем необходимость обеспечения патогенетически обоснованной терапии, хотя, по сути, это требование является архаичным, поскольку современная терапия не может быть иной. Соответственно, целесообразность той или иной схемы лечения предопределяется доказанной возможностью воздействия ее компонентов на ведущие патогенетические звенья ССЗ.

Патогенез хронической сердечной недостаточности

О самой ХСН, причинах и механизмах ее развития на сегодняшний день написано так много, что трудно сказать что-то новое. Ведущим звеном патогенеза ХСН является повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на фоне нарушения нейрогенной регуляции кардиогемодинамики со стороны симпатoadrenalовой системы [5].

Хроническая гиперпродукция почками и надпочечниками биологически активных веществ, наряду с воздействием на сердечно-сосудистую систему других внешних и внутренних неблагоприятных факторов, приводит к развитию и прогрессированию артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС) и их осложнений (таких как инфаркт миокарда (ИМ), патологическое ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), его систолическая и/или диастолическая дисфункция) и, в итоге, к ХСН.

Конечным продуктом РААС является альдостерон, чьи тканевые и гемодинамические эффекты были изначально недооценены, поскольку принадлежность альдостерона к минералокортикоидам, синтезируемым в корковом слое надпочечников, ассоциировала его основные механизмы действия с регуляцией уровней K^+ и Na^+ с целью поддержания гомеостаза жидкости и электролитов в организме [6, 7].

Между тем альдостерон идеально соответствует классическому определению гормонов, которые, как известно, в ничтожно малых количествах оказывают мощнейшие физиологические или, в зависимости от ситуации, патофизиологические эффекты. Как и любой другой гормон, в физиологических концентрациях альдостерон участвует в реализации базисных принципов регуляции разнообразных функций организма. Основным местом выработки альдостерона является клубочковая зона коры надпочечников, в то же время в меньших количествах он продуцируется и другими клетками организма эпителиального и неэпителиального происхождения, расположенными в

структурах головного мозга, миокарде, эндотелии сосудов и др.

В условиях же гиперактивации РААС происходит стойкое повышение концентрации альдостерона, образование и выделение которого регулируются ангиотензином II. Повышение концентрации альдостерона в свою очередь обуславливает формирование целого ряда патологических изменений в сердечно-сосудистой системе, которые условно можно разделить на гемодинамические и структурные.

К гемодинамическим изменениям относятся увеличение объема внутрисосудистой жидкости, вызванное усиленной реабсорбцией натрия, повышение уровня артериального давления (АД), дисфункция эндотелия, снижение вариабельности сердечного ритма, потенцирование вазоконстрикторных эффектов ангиотензина II [8, 9]. Кроме того, снижение уровня таких электролитов, как калий и магний, повышает вероятность развития аритмий.

Структурные нарушения, опосредованные избытком альдостерона, проявляются фиброзом миокарда, снижением содержания кардиомиоцитов, увеличением коллагенового матрикса, что в конечном итоге приводит к гипертрофии и ремоделированию ЛЖ [10]. Альдостерон также активирует симпатический отдел вегетативной нервной системы и стимулирует реакции свободнорадикального окисления, сопровождающиеся апоптозом.

Эффекты любого гормона реализуются при взаимодействии его с соответствующими рецепторами клеток-мишеней, к которым он, по образному выражению, подходит, как «ключ к замку». Главными мишенями альдостерона как основного представителя минералокортикоидов являются дистальные извитые канальцы и собирательные трубочки коркового вещества почек, где происходит усиление реабсорбции натрия и секреции калия. Однако минералокортикоидные рецепторы присутствуют и в других структурах организма, в т. ч. в сердце, эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов, что объясняет отмеченные выше негативные кардиоваскулярные эффекты избыточной продукции альдостерона.

Рациональная терапия ХСН – антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Таким образом, применение в реальной клинической практике принципов рациональной терапии ХСН подразумевает обеспечение блокады избыточно активированной РААС. Для нивелирования эффектов ангиотензина II успешно используются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) [11, 12], однако их применение нередко приводит по механизму обратной связи к повышению синтеза ренина и ангиотензина I, что диктует необходимость добавления β -адреноблокаторов (БАБ), опосредованно блокирующих синтез ренина [13].

Как подчеркивает профессор В.Ю. Мареев, данная схема лечения, позволяющая достоверно улучшать не только клиническое течение заболевания, но и прогноз больных с ХСН, не лишена определенных недостатков. При длительном применении классических ингибиторов РААС (иАПФ, БРА) может развиваться феномен «ускользания блокады синтеза альдостерона», что связано как с наличием АПФ-независимых путей синтеза ангиотензина II, так и с существованием дополнительных стимулов продукции альдостерона [14].

Логично предположить, что одним из способов решения проблемы может быть использование антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР) в комплексной терапии больных ХСН [15], тем более, что изучение возможностей блокады эффектов альдостерона считается одним из перспективных направлений современной медицины, с развитием которого связывают надежды на улучшение результатов лечения больных с различными заболеваниями [16].

Первым из внедренных в клиническую практику препаратов данного класса явился спиронолактон, неселективный конкурентный АМР, сходный по структуре с прогестероном [17]. Этот препарат еще с середины XX в. имел вполне успешную историю применения в клинической практике в качестве диуретика у пациентов с отечным синдромом различного генеза и с АГ [18]. Однако в традиционно используемых тогда высоких дозах спиронолактон не был рекомендован для включения в комбинацию с иАПФ у больных ХСН из-за высокого риска нежелательных явлений.

В то же время упомянутый выше «эффект ускользания» на фоне стандартных ингибиторов требовал поиска дополнительных возможностей для более полной нейрогуморальной блокады РААС в условиях длительного лечения больных ХСН.

Одним из решающих аргументов, позволивших обосновать целесообразность применения спиронолактона в малых дозах (25–50 мг/сут) в комплексной терапии ХСН, стали результаты многоцентрового плацебо-контролируемого исследования RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study), включавшего 1663 больных и длившегося 2 года. В нем были получены убедительные доказательства положительного влияния спиронолактона на течение тяжелой СН [19]. Добавление спиронолактона в средней дозе (около 25 мг/сут) к стандартной терапии ХСН у больных с тяжелой ХСН (III–IV ФК по NYHA) и выраженной систолической дисфункцией ЛЖ снижало риск серьезных осложнений и увеличивало выживаемость пациентов. Так, в группе спиронолактона по сравнению с группой плацебо (стандартная терапия) были достигнуты достоверное снижение общей смертности на 30% и уменьшение количества повторных госпитализаций на 35%. При анализе вторичных конечных точек оказалось, что в группе лечения АМР риск смерти вследствие сердечных причин и прогрессирования ХСН значительно снижались на 31% и 36% соответственно, а риск внезапной смерти – на 29%.

Несмотря на весьма обнадеживающие результаты исследования RALES, применение спиронолактона даже в минимальных дозах сопровождалось развитием ряда побочных эффектов, в частности, гинекомастии (в группе спиронолактона – 10%, в группе плацебо – 1%).

Побочные эффекты данного представителя класса АМР не могли стать неожиданностью, поскольку спиронолактон, являясь неселективным ингибитором минералокортикоидных рецепторов, действует одновременно и как антагонист андрогеновых рецепторов, и как агонист прогестероновых рецепторов [20]. Подобное действие спиронолактона на стероидные рецепторы обуславливает высокую вероятность развития нарушений менструального цикла у женщин, гинекомастии у мужчин, гирсутизма и снижения либидо.

Логично предположить, что достичь снижения частоты побочных эффектов при сохранении высокой эффектив-

Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

Эспиро снижает смертность у пациентов с сердечной недостаточностью и перенесших инфаркт миокарда



 **акрихин**

Информация для медицинских и фармацевтических работников

Снижает внезапную смертность на 1/3¹
Снижает количество госпитализаций²
Улучшает функцию миокарда³

1 - Pitt B et al. Eur. J Heart Fail/ 2006; 8: 295-301.

2 - Zannad et al., N Engl J Med. (10.1056/NEJM oa 1009492) November 14, 2010

3 - Udelson.JF. Et d., Circ. Heart Fail. 2010;3: 347-353

ности терапии у больных ХСН можно за счет увеличения селективности антагонистов альдостерона в отношении минералокортикоидных рецепторов.

Возможности использования эплеренона при ХСН

В настоящее время к классу АМР, помимо спиронолактона, относятся эплеренон и канренон [21, 22]. Поскольку канренон на сегодняшний день доступен только в Европе, основным «конкурентом» спиронолактона является эплеренон. Оптимизация тактики ведения больных ХСН требует понимания, выбор какого АМР будет наиболее рациональным в плане реализации основных целей лечения ХСН, возможности использования препарата в различных клинических ситуациях, а также минимизации побочных эффектов.

Обсуждая перспективы применения эплеренона у больных ХСН, нельзя не упомянуть два исследования, которые вооружили кардиологов мощной доказательной базой.

В международное двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ EPNESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) [23] были включены 6642 больных с систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса ЛЖ менее 40%) в ранние сроки после перенесенного ИМ. В 2-х группах сравнения – группе эплеренона и группе плацебо – оценивали эффективность терапии по показателям общей смертности и комбинированному показателю смертности от осложнений ССЗ и частоты первой госпитализации по поводу осложнений ССЗ.

На фоне проводимой терапии в группе эплеренона отмечалось снижение общей смертности на 15% преимущественно за счет уменьшения сердечно-сосудистой смертности, а комбинированный показатель – риск сердечно-сосудистой смерти / госпитализации по поводу осложнений ССЗ – снизился на 13%. Принципиально важен тот факт, что эплеренон, применяемый в низких дозах, демонстрировал благоприятные эффекты даже в ранние сроки после перенесенного ИМ.

В литературе обсуждаются возможные механизмы кардиопротекции, опосредованные эплереноном, у больных ИМ с дисфункцией ЛЖ и признаками ХСН. Основываясь на результатах ряда исследований, можно предположить, что эти механизмы связаны со способностью эплеренона замедлять раннее электрическое и структурное ремоделирование ЛЖ и предотвращать реактивный фиброз в участках, отдаленных от зоны ИМ [24].

Спустя 8 лет после исследования EPNESUS кардиологи получили информацию о результатах другого исследования эплеренона – двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) [25]. В нем приняли участие 2737 больных с систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса ЛЖ – 30% и менее или в диапазоне 30–35% при сочетании с расширенным более 130 мс комплексом QRS (по данным ЭКГ)) и ХСН, соответствующей II ФК по классификации NYHA: у 68,9% обследованных ХСН имела ишемическую этиологию, у 30,9% – неишемическую, у 0,2% больных этиология ХСН осталась невыясненной.

Так же, как и в предыдущем исследовании, были сформированы 2 группы пациентов: группа плацебо (на стандартной терапии) и группа, получавшая эплеренон в дополнение к стандартной терапии. Доза эплеренона составляла 25 мг 1 р./сут, спустя 4 нед. терапии дозу препарата,

как правило, повышали до 50 мг 1 р./сут. В течение всего исследования проводился динамический мониторинг уровня калия в сыворотке крови. Продолжительность наблюдения пациентов составила 21 мес.

Первичная конечная точка эффективности в исследовании EMPHASIS-HF была комбинированной и включала кардиоваскулярную смерть и госпитализацию по поводу ХСН. В качестве вторичных конечных точек рассматривались общая смертность и госпитализации по поводу ХСН.

Результаты EMPHASIS-HF убедительно продемонстрировали, что добавление эплеренона к базовой терапии больных с ХСН достоверно уменьшало количество смертельных исходов в результате ССЗ и госпитализаций по поводу СН на 37%, снижало общую смертность на 24%, частоту госпитализаций – на 23%, частоту госпитализаций по поводу СН – на 42%. В связи с очевидным преимуществом эплеренона по сравнению с плацебо исследование было досрочно прекращено.

Анализируя итоги данного исследования, Ю.А. Карпов подчеркивает, что оно продемонстрировало возможность применения эплеренона при лечении ХСН любой этиологии [26]. Результаты клинических исследований и накопленный практический опыт открыли перспективы для успешного применения АМР и, в частности, эплеренона в терапии больных ХСН [27].

Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2016 г.) указывают на высокую эффективность использования АМР при лечении пациентов с СН и низкой фракцией выброса, «которые остаются с симптоматикой, несмотря на лечение бета-адреноблокаторами и иАПФ, для снижения риска госпитализации и смерти» (класс рекомендаций – I, уровень доказательности – A).

Преимущества применения эплеренона

Сравнительный анализ терапевтических эффектов двух АМР – спиронолактона и эплеренона, используемых в российской клинической практике, позволяет привести ряд соображений, свидетельствующих в пользу эплеренона.

Во-первых, приведенные выше результаты РКИ EPNESUS и EMPHASIS-HF сформировали доказательную базу для применения эплеренона не только при ХСН любой этиологии, но и, в отличие от спиронолактона, после перенесенного ИМ, в т. ч. в ранние сроки постинфарктного периода для снижения риска сердечно-сосудистой смертности [28].

Во-вторых, эплеренон, как неоднократно подчеркивалось ранее, характеризуется высокой селективностью по отношению к рецепторам альдостерона, в то время как его сродство к рецепторам прогестерона составляет менее 1%, а к андрогеновым рецепторам – менее 0,1%. Селективность спиронолактона ниже: наряду с аффинностью к рецепторам альдостерона он взаимодействует также с андрогеновыми и прогестероновыми рецепторами, с чем связана сравнительно более высокая частота развития гормонально зависимых побочных эффектов: гинекомастии, масталгии, импотенции, гирсутизма, нарушения менструального цикла. Совершенно очевидно, что минимизация побочных эффектов при приеме эплеренона не может не способствовать повышению приверженности терапии больных ХСН.

Несмотря на то, что эплеренон менее активен в отношении минералокортикоидных рецепторов, чем спироно-

лактон, он в значительно меньшей степени по сравнению с последним связывается с белками плазмы крови, что в итоге обеспечивает сравнимый со спиронолактоном эффект [29].

Серьезной проблемой при применении АМР является гиперкалиемия, связанная с их основным механизмом действия. Альдостерон, как известно, увеличивает транспорт ионов натрия из просвета канальцев внутрь клеток за счет влияния на функцию мембранных натриевых каналов эпителия в дистальном отделе нефрона. Повышение реабсорбции натрия сопровождается выведением ионов калия из организма. Соответственно, блокада альдостероновых эффектов может способствовать задержке калия в организме, повышая таким образом риск гиперкалиемии.

Обсуждаемые в литературе результаты различных клинических исследований свидетельствуют о том, что частота развития гиперкалиемии варьирует от 2 до 12% [30]. В частности, в исследовании EMPHASIS-HF гиперкалиемия с уровнем калия в плазме крови более 5,5 ммоль/л возникла у 11,8% пациентов в группе применения эплеренона и у 7,2% больных в группе плацебо. Соответственно, важным моментом ведения больных ХСН на эплереноне является динамический контроль уровня калия в сыворотке крови, как это было сделано в вышеупомянутом исследовании. В клинической практике необходимо также избегать сочетанного применения препаратов, которые могут способствовать развитию гиперкалиемии.

Следует отметить, что нарастание уровня калия у больных с сохраненной функцией почек наблюдается, как правило, при приеме высоких доз эплеренона – свыше 200 мг/сут, в то время как рекомендуемая доза препарата при лечении ХСН составляет 25–50 мг/сут.

С учетом высокой степени коморбидности современных больных перед терапевтами и кардиологами особенно остро стоит вопрос о лекарственных взаимодействиях назначаемых препаратов. Основным путем выведения эплеренона является выведение через печень, где он метаболизируется цитохромом CYP3A4 [31]. На другие системы цитохромов эплеренон не влияет, что позволяет использовать его в комплексной терапии с другими, наиболее часто применяемыми в кардиологии препаратами (лозартаном, симвастатином, амиодароном, метопрололом, варфарином, дигоксином) с минимальным риском последствий негативного лекарственного взаимодействия.

Успех любой медикаментозной терапии напрямую зависит от комплаентности пациента, т. е. от его приверженности лечению. Немаловажным фактором, обеспечивающим приверженность, является экономическая доступность препаратов, поскольку среднестатистический российский больной, как известно, принимает не менее 3–5 препаратов одновременно. Соответственно, как для лечащего врача, так и для больного принципиально важным представляется вопрос о соотношении цены и качества того или иного лекарственного средства. В этой связи, при условии биоэквивалентности оригинальному препарату, рациональным выбором являются, несомненно, дженерики.

На российском фармацевтическом рынке в настоящее время представлен дженерик эплеренона Эспиро (производства компании АО «Акрихин»), который биоэквивалентен оригинальному препарату и, следовательно, может быть эффективно использован по следующим показаниям [32]:

– при ИМ в дополнение к стандартной терапии с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов со стабильной дисфункцией ЛЖ (фракция выброса менее 40%) и клиническими признаками СН после перенесенного ИМ;

– при ХСН в дополнение к стандартной терапии с целью снижения сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов с ХСН II ФК по классификации NYHA при сниженной фракции выброса ЛЖ (<35%).

Таким образом, есть все основания полагать, что патогенетически обоснованная с современных позиций терапия ХСН с включением АМР в схему лечения больных позволит существенно улучшить их прогноз и снизить процент сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

Литература

1. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, 2016 // Российский кардиологический журнал. 2017. № 1(141). С. 7–81 [Rekomendacii ESC po diagnostike i lecheniju ostroj i hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti, 2016 // Rossijskij kardiologičeskij žurnal. 2017. № 1(141). С. 7–81 (in Russian)].
2. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update // Eur. Heart J. 2014. Vol. 35(42). P. 2950–2959.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Современный образ пациента с ХСН в европейской части Российской Федерации (госпитальный этап) // Сердечная недостаточность. 2011. Т. 12. № 5. С. 255–259 [Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju., Ageev F.T. i dr. Sovremennij obraz pacienta s HSN v evropejskoj chasti Rossijskoj Federacii (gospital'nyj jetap) // Serdechnaja nedostatochnost'. 2011. T. 12. № 5. С. 255–259 (in Russian)].
4. Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр РЕКВАЗА: данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у больных кардиоваскулярными заболеваниями // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. № 14(1). С. 53–62 [Bojcov S.A., Luk'janov M.M., Jakushin C.S. i dr. Ambulatorno-polikliničeskij registr REKVAZA: dannye prospektivnogo nabljudenija, ocenka riska i ishody u bol'nyh kardiovaskuljarnymi zabojevanijami // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2015. № 14(1). С. 53–62 (in Russian)].
5. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006 [Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju., Ageev F.T. Hroničeskaja serdechnaja nedostatochnost'. Izbrannye lekcii po kardiologii. M.: GjeOTAR-Media, 2006 (in Russian)].
6. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А. Антагонисты альдостерона. Современные представления о механизмах действия и эффектах спиронолактона // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017. № 13(2). С. 263–269 [Podzolkov V.I., Dragomireckaja N.A. Antagonisty al'dosterona. Sovremennye predstavlenija o mehanizmah dejstvija i jeffektah spironolaktona // Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. 2017. № 13(2). С. 263–269 (in Russian)].
7. Guichard J.L., Clark D., Calhoun D.A., Ahmed M.I. Aldosterone receptor antagonists: current perspectives and therapies // Vasc Health Risk Manag. 2013. Vol. 9. P. 321–331.
8. Карабаева А.Ж., Есаян А.М., Каюков И.Г. Кардиоваскулярные эффекты альдостерона // Нefрология. 2008. Т. 12. № 2. С. 36–38 [Karabaeva A.Zh., Esajan A.M., Kajukov I.G. Kardiovaskuljarnye jeffekty al'dosterona // Nefrologija. 2008. T. 12. № 2. С. 36–38 (in Russian)].
9. Атрошенко Е.С. Роль альдостерона в патогенезе хронической сердечной недостаточности и эффективность применения его антагонистов // Медицинские новости. 2012. № 8. С. 4–8 [Atroshhenko E.C. Rol' al'dosterona v patogeneze hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti i jeffektivnost' primenenija ego antagonistov // Medicinskie novosti. 2012. № 8. С. 4–8 (in Russian)].
10. Верткин А.Л., Абдуллаева А.У., Кнорринг Г.Ю. Терапия хронической сердечной недостаточности: возможности эплеренона // Consilium Medicum. 2017. № 1. С. 73–80 [Vertkin A.L., Abdullaeva A.U., Knorring G.Ju. Terapija hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti: vozmožnosti jeplerenona // Consilium Medicum. 2017. № 1. С. 73–80 (in Russian)].
11. Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность // Болезни органов кровообращения. М.: Медицина, 1997. С. 663–685 [Belenkov Ju.N. Hroničeskaja serdechnaja nedostatochnost' // Bolezni organov krovoobrašhenija. M.: Medicina, 1997. С. 663–685 (in Russian)].
12. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Ингибиторы АПФ у больных сердечной недостаточностью // Российский кардиологический журнал. 2008. № 5. С. 22–28 [Shevchenko O.P., Shevchenko A.O. Ingibitory APF u bol'nyh serdechnoj nedostatochnost'ju // Rossijskij kardiologičeskij žurnal. 2008. № 5. С. 22–28 (in Russian)].
13. Максимов М.Л., Стародубцев А.К. Местно б-адреноблокаторов в лечении хронической сердечной недостаточности. Опыт применения Небилета // PMJ. 2006. № 15. С. 1079–1084 [Maksimov M.L., Starodubcev A.K. Mesto b-adrenoblokatorov v lechenii hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti. Opyt primenenija Nebileta // RMJ. 2006. № 15. С. 1079–1084 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>