

Агеев Ф. Т.

ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

Три возраста спиронолактона. Эволюция взглядов на возможности спиронолактона в терапии больных сердечной недостаточностью

В статье в историческом контексте рассматривается открытие альдостерона и создание его антагониста – препарата спиронолактон. Описываются эффекты альдостерона, связанные со стимуляцией двух типов рецепторов – длительных (ядерных или геномных) и быстрых (мембранных), проявляющиеся не только влиянием на водно-солевой обмен и объем внеклеточной жидкости, но и в регуляции сосудистого тонуса и эластичности сосудистой стенки и, самое интересное, воздействием на процессы ремоделирования сердца. Спиронолактон в ранний период после своего создания рассматривался исключительно препаратом регуляции водно-солевого обмена, диуреза и нормализации давления. В последующий период применение спиронолактона охватило новую область – систолическую сердечную недостаточность. Препарат рассматривался не только для усиления безопасного диуреза, но и для устранения феномена ускользания антиальдостеронового эффекта ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Смена парадигмы сердечной недостаточности в сторону превалирования ее диастолического фенотипа, в основе которого лежит избыточный диффузный фиброз миокарда, сделала востребованным спиронолактон как самостоятельный препарат, благодаря его мощному антифибротическому действию, блокирующему весь комплекс эндо- и паракринных эффектов альдостерона.

Ключевые слова Альдостерон; СНсФВ; спиронолактон; фиброз

Для цитирования Ageev F.T. Three ages of spironolactone. Evolution of views on spironolactone capabilities in the treatment of patients with heart failure. *Kardiologiya*. 2022;62(7):3–10. [Russian: Агеев Ф.Т. Три возраста спиронолактона. Эволюция взглядов на возможности спиронолактона в терапии больных сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2022;62(7):3–10]

Автор для переписки Агеев Фаиль Таипович. E-mail: ftageev@gmail.com

В 2024 году будет отмечаться 70-летие с момента открытия Симпсоном и Тейтом альдостерона – гормона коры надпочечников стероидной природы с минералокортикоидной активностью. Начальная история исследований и последующего клинического приложения альдостерона была ассоциирована в первую очередь, с работами Дж. Кона, описавшего синдром артериальной гипертензии и гипокалиемии у больных с автономной опухолью коры надпочечников [1]. Долгое время акцентированный взгляд на действие альдостерона был сфокусирован на стимуляции этим гормоном специфических цитозольных (ядерных) рецепторов дистальной части почечных клубочков, которая приводит к удержанию ионов натрия и воды и выведению ионов калия. Тем самым поддерживается внеклеточный ионный гомеостаз, а также достаточный для адекватной перфузии жизненно важных органов уровень артериального давления (АД). Блокада этих рецепторов специальными препаратами – антагонистами альдостерона (АА), в частности спиронолактоном, напротив, приводит к росту сывороточного K^+ , потере Na^+ , усилению диуреза и снижению АД. На этом основании долгое время препараты класса АА назывались «калийсберегающими диуретиками» и были популярны в основном, как вспомогательные средства для безопасного усиления мочегонного эффекта петлевых или тиазидных диуретиков. Однако с начала 90-х годов прошлого века после открытия полиорганных мембранных ре-

цепторов к альдостерону было доказано, что гормон реализует свое влияние на сердечно-сосудистую систему не только через почки и диурез, но и прямо, воздействуя на гладкомышечные клетки сосудистой стенки, на скелетную мускулатуру, а также на кардиомиоциты и фибробласты сердечной мышцы [2]. Наличие двух типов рецепторов обуславливает многообразие длительных (ядерных или геномных) и быстрых (мембранных) эффектов альдостерона, проявляющихся не только влиянием на водно-солевой обмен и объем внеклеточной жидкости, но и в регуляции сосудистого тонуса и эластичности сосудистой стенки и, самое интересное, воздействием на процессы ремоделирования сердца. Последнее связано, в том числе, с пара-/аутокринным действием альдостерона, вырабатываемого самим миокардом [3]. Стимулом к выработке альдостерона являются различные факторы, включая адренокортикотропный гормон (АКТГ), K^+/Na^+ дисбаланс, эндотелин и ряд других нейрогуморальных модуляторов. Однако ключевым является стимулирующее влияние ангиотензина II (АII).

Фундаментальные исследования механизмов развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), выполненные к концу прошлого века, привели к пониманию роли гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенезе повреждения сердечной мышцы, морфологическим проявлением чего стало явление структурной перестройки сердечной мыш-

цы, получившее название «ремоделирования сердца». Повреждение сердечной мышцы, чаще ишемической природы, с последующим снижением сердечного выброса и, как следствие, падением почечного кровотока, приводит к компенсаторному усилению выработки ренина, катализирующего каскадный рост синтеза АП, который, в свою очередь, стимулирует выработку альдостерона. Именно избыточный альдостерон становится эфферентным инструментом ремоделирования, в основе которого лежит гиперстимуляция фибробластов в ткани сердечной мышцы с чрезмерным синтезом коллагена (матрикса) в межклеточном пространстве. Конечно, механизмы балансировки межклеточного матрикса многокомпонентные (рис. 1), но вклад альдостерона представляется приоритетным.

Терапевтической реализацией этой нейрогуморальной концепции регулирования сердечно-сосудистой системы стала идея блокады РААС с подавлением синтеза АП и, опосредованного этим, снижением выработки альдостерона при помощи препаратов класса ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Первые же результаты рандомизированных клинических исследований с препаратами этого класса у больных с систолической ХСН показали высокую эффективность такого подхода, добиваясь снижения относительного риска смерти в среднем на 23% [4], а иАПФ стали первыми препаратами для продления жизни больных с этой формой сердечной недостаточности [5].

Тем не менее, применение только иАПФ не могло в полной мере решить проблему ХСН: во-первых, хотелось достигнуть более значимого результата; во-вторых, у части больных терапия иАПФ со временем теряла свою эффективность. Одну из причин этой утраты позже удалось установить и обозначить как «феномен ускользания блокады альдостерона». Как показали многочисленные

Рисунок 1. Баланс профибротических и антифибротических факторов в поддержании гомеостаза внеклеточного матрикса



ММП – матриксные металлопротеиназы; ТИММП – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ [38].

исследования, если через неделю после начала применения иАПФ уровень альдостерона достоверно снижался, то по прошествии нескольких недель начинал повышаться вновь, достигая в ближайшие месяцы прежних значений [6, 7]. Эффект «ускользания» наблюдается и на терапии блокаторами рецепторов к АП (БРА) и бета-блокаторами (ББ) [8]. Объяснение этого феномена видится в том, что после устранения стимулирующего влияния АП, обусловленного терапией иАПФ, «включаются» альтернативные пути стимуляции альдостерона (рис. 2) и его уровень вновь нарастает [6–8].

Рисунок 2. Множественные факторы стимуляции синтеза альдостерона в корковом слое надпочечников

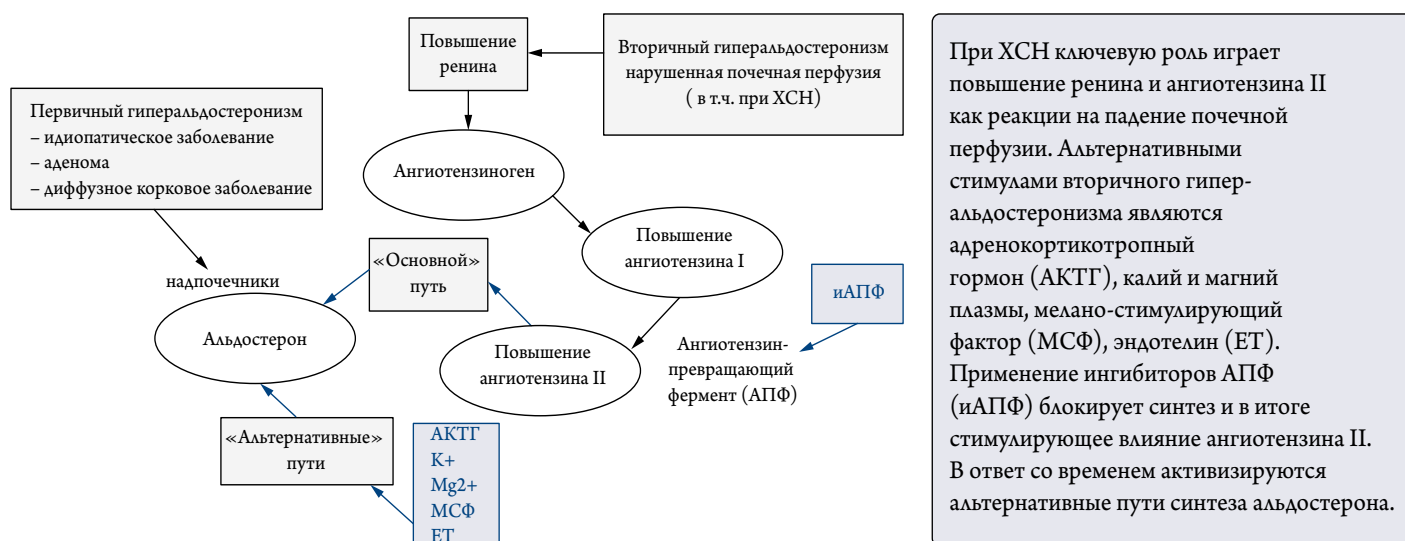
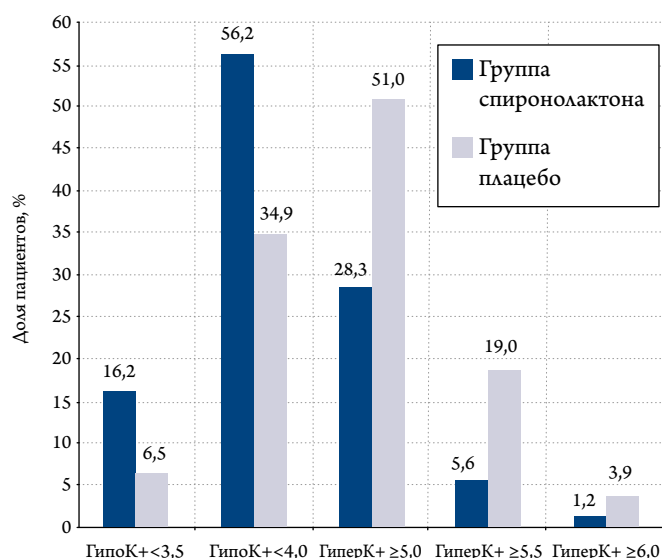


Рисунок 3. Доля пациентов с гипо- и гиперкалиемией в группе спиронолактона (светлый цвет) и группе плацебо (темный цвет)



Цифры не являются взаимоисключающими и каждый больной за весь период наблюдения мог испытать оба события. ГипоК – гипокалиемия; ГиперК – гиперкалиемия.

Очевидным способом преодоления этой проблемы является совместное с иАПФ применение препаратов, блокирующих рецепторы к альдостерону, первым из которых и стал спиронолактон. В ситуации такой блокады стимулирующее влияние альдостерона на фибробласты ослабевает независимо от его плазменной концентрации. Единственной серьезной опасностью сочетания иАПФ и спиронолактона виделось возможное ухудшение функции почек, проявляющееся ростом креатинина и, самое главное, развитием жизнеугрожающей гиперкалиемии. Поскольку и иАПФ и спиронолактон обладают калийсберегающим эффектом, такое опасение не представлялось чрезмерным, и единственным способом его разрешения могло стать проведение специального рандомизированного клинического исследования (РКИ) с оценкой эффективности и безопасности терапии малыми дозами спиронолактона в сочетании с иАПФ больных с клинически выраженной ХСН. Такое исследование под названием RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) было организовано и выполнено B. Pitt et al. с публикацией результатов в New England Journal of Medicine в 1999 году [9]. В это РКИ было включено 1663 больных с симптомной ХСН, с фракцией выброса левого желудочка $\leq 35\%$, получающих оптимальную для того времени медикаментозную терапию, включая иАПФ. Больные были рандомизированы в группу спиронолактона (12,5–50,0 мг, средняя доза 26,0 мг) и в группу плацебо. Исследование было закончено досрочно, спустя 2 года после его начала, в свя-

зи со значительным, на 30%, снижением относительного риска смерти (95% ДИ: 0,60–0,82; $p < 0,001$), в том числе связанной как с сердечной недостаточностью, так и внезапной аритмической. Добавление спиронолактона к базовой терапии иАПФ сопровождалось также существенным снижением риска госпитализации на 35% (95% ДИ: 0,54–0,77; $p < 0,001$) и улучшением NYHA класса ХСН ($p < 0,001$). Однако главная «интрига» исследования – опасность чрезмерного риска развития жизнеугрожающей гиперкалиемии у большинства больных в группе спиронолактона так и не состоялась: повышение K^+ плазмы $\geq 6,0$ мэкв/л отмечалось всего у 3,9% больных, что было ненамного больше, чем группе плацебо (1,2%) (рис. 3). Углубленный анализ результатов исследования RALES показал, что риск развития формальной гиперкалиемии $\geq 5,5$ мэкв/л при комбинации спиронолактона с иАПФ или БРА тем выше, чем больше исходные тяжесть ХСН, выше исходный уровень калия и ниже скорость клубочковой фильтрации [10]. Важнейшим фактором гиперкалиемии стала доза спиронолактона: при использовании 25 мг препарата риск гиперкалиемии составил 13,5%, при 50 мг – уже 41,4%. Однако главный вывод исследования заключался в том, что независимо от дозы препарата при сохранении уровня $K^+ < 6,0$ мэкв/л (умеренная гиперкалиемия), смертность больных на спиронолактоне была существенно ниже, чем без спиронолактона.

Другим свойством спиронолактона, требующим внимания при его применении, стала эндокринопатия, в частности гинекомастия и боли в области грудных желез у мужчин. Причиной этого является то, что спиронолактон, будучи стероидным производным, способен блокировать не только минералокортикоидные рецепторы (МКР), но и частично рецепторы к андрогену и прогестерону, вызывая указанные симптомы. В исследовании RALES за 2 года наблюдения частота гинекомастии и болей в грудных железах составила 10%, но лишь у 2% мужчин это послужило поводом для прекращения терапии. По мнению авторов, риск гинекомастии не может служить поводом для отказа от терапии спиронолактоном, и это справедливо: 30% снижения риска смерти не сравнимо с 2% отказа от применения этого препарата [10].

Тем не менее риски гиперкалиемии и гинекомастии подтолкнули исследователей к поиску более безопасного антагониста МКР, в результате чего был создан эплеренон – селективный антагонист МКР (АМКР), мало влияющий на рецепторы к половым гормонам и практически лишенный эндокринологических побочных эффектов. Более поздние исследования EPHESUS и EMPHASIS HF [11, 12] подтвердили высокую эндокринологическую безопасность эплеренона, однако риски жизнеугрожающей гиперкалиемии при его при-

менении были примерно такие же, как и при использовании спиронолактона, и необходимость контроля за электролитами крови больных на эплереноне в официальных показаниях к применению была обозначена, как обязательная. Более того, мета-анализ исследований эплеренона в сравнении со «старыми» АМКР (спиронолактоном и канреноном) показал, что с позиций клинической эффективности и экономической доступности спиронолактон показывает даже лучшие результаты, чем эплеренон [13].

Последующие исследования спиронолактона показали его высокую эффективность не только при тяжелых (III–IV NYHA), но и при начальных (I–II NYHA) стадиях ХСН [14].

Результаты исследований RALES и ряда последующих работ заставили врачей по-новому оценить спиронолактон и взглянуть на него не только как на вспомогательный калийсберегающий диуретик, но и как на обязательное патогенетическое средство, которое в сочетании с иАПФ способствует существенному улучшению качества и прогноза жизни больных с систолической ХСН. Эта вторая волна признания спиронолактона оказалась настолько сильной, что в некоторых клиниках приводила к бесконтрольному злоупотреблению большими дозами препарата (более 50 мг/сут.) и поучительному в этих случаях росту эпизодов гиперкалиемии и внутрибольничной летальности [15]. Исследование RALES в действительности стало поворотным в судьбе спиронолактона: если в Европейских Рекомендациях по лечению ХСН 1997 года спиронолактон позиционировался исключительно как калийсберегающий диуретик [16], то уже в Рекомендациях 2001 (сразу после RALES) года целью назначения 25–50 мг спиронолактона (совместно с иАПФ) становится снижение заболеваемости и смертности больных ХСН III–IV NYHA [17]. В дальнейшем «значимость» спиронолактона в лечении систолической ХСН только нарастала: в Рекомендациях 2005 и 2008 года класс и уровень позиционирования препарата обозначались как IB [18, 19]; с 2012 года – как IA с формулировкой «добавить при недостаточном эффекте иАПФ и ББ» [20]; с 2021 года – IA всем больным ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) в составе комплексной кватротерапии [21].

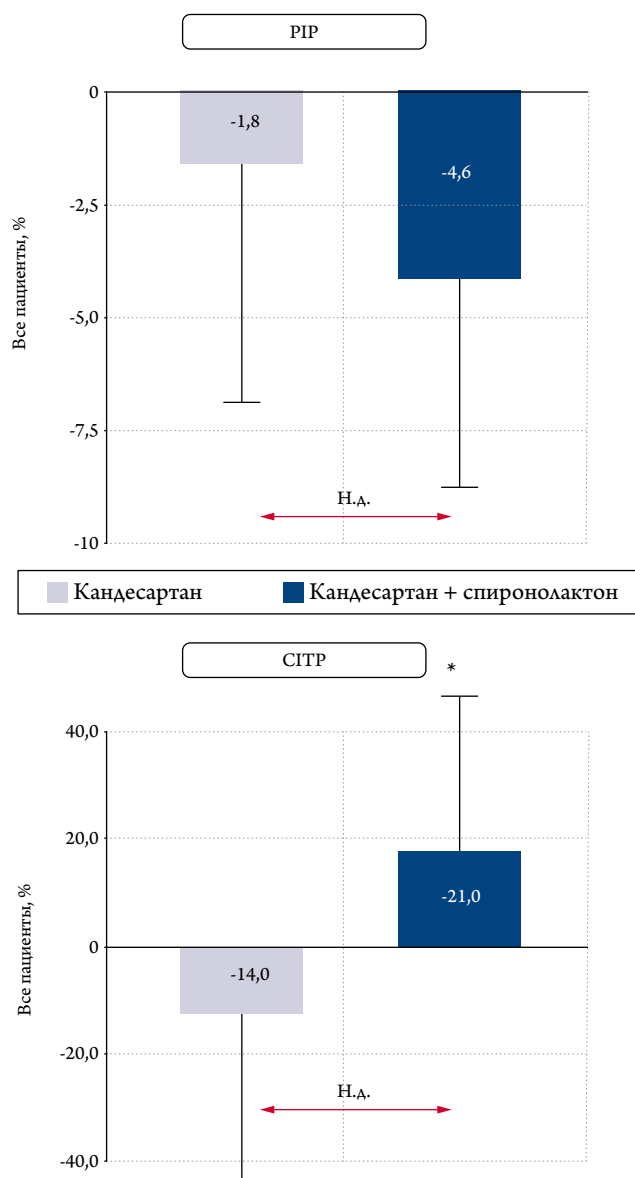
Однако, несмотря на всю очевидность обязательного применения АМКР в составе комплексной терапии больных ХСН, результаты отечественного 20-летнего эпидемиологического исследования ЭПОХА показали, что к 2017 г. даже среди больных тяжелой ХСН III–IV NYHA частота приема АМКР составляла всего 25,3%, что существенно меньше, чем прием иАПФ/БРА – 92,7% или ББ – 75,3% [22]. Анализируя возможные при-

чины недостаточного приема АМКР в реальной практике, авторы выделяют в первую очередь низкую приверженность врачей и больных к полифармации больных ХСН и первой «жертвой» такого взгляда на лечение становятся «третьи в ряду» после иАПФ и ББ препараты – АМКР. Это очевидное заблуждение является следствием субъективного фактора – недостаточной информированности врачей о безальтернативности комплексного подхода к лечению ХСН и той роли, которую играют АМКР.

Однако существуют и объективные причины. В первую очередь – это изменение эпидемиологической парадигмы сердечной недостаточности в пользу больных с сохраненной ФВЛЖ (СНсФВ), число которых среди всей популяции больных ХСН к настоящему времени уже превышает 50%, а по данным отечественных исследований – даже 70% [23]. По сути, речь идет о новой эпидемии – эпидемии СНсФВ и новая, уже третья волна интереса к спиронолактону ассоциирована с ним, как с патогенетическим средством лечения уже СНсФВ.

Ведущей гипотезой развития СНсФВ в настоящее время признана патофизиологическая модель, когда сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия с гипертрофией ЛЖ, ожирение, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и ряд других индуцируют и поддерживают в организме хронический низкоинтенсивный, провоспалительный статус, приводящий к развитию диффузного реактивного фиброза в миокарде ЛЖ, росту камерной жесткости и, как следствие, диастолической дисфункции (ДД) [24]. Теоретически, подавление избыточного фиброза миокарда с помощью иАПФ или БРА должно было решить проблему лечения СНсФВ, однако исследования с разными препаратами этих классов [25–27] не показали их достаточного клинического эффекта. Причина этого неуспеха вероятно, кроется в недостатке антифибротической «мощности» одних только иАПФ или БРА, которой не хватает для устранения избытка коллагена в миокарде – главной патоморфологической основы ДД. Очевидным решением этой проблемы могло стать объединение антифибротических усилий блокаторов ренин-ангиотензинной системы и АМКР. Доказательства правильности такого подхода к лечению больных СНсФВ нам удалось получить в ходе сравнительного исследования комбинации кандесартан + спиронолактон в дозах 32 мг и 25 мг соответственно против монотерапии кандесартаном 32 мг [28]. В исследование было включено 69 больных с клиническими признаками ХСН II–III класса по NYHA, ФВЛЖ >45% и отчетливым так называемым «фиброзным фенотипом», который проявлялся у них наличием гипертрофии ЛЖ концентрического типа (57%), псевдонормальным/рестриктив-

Рисунок 4. Динамика биохимических маркеров баланса коллагена на фоне терапии кандесартаном и кандесартаном + спиронолактоном



* – $p < 0,1$. PIP – С-концевой пропептид проколлагена I (маркер внеклеточного синтеза коллагена I), CITP – С-концевой телопептид коллагена I (маркер внеклеточного распада коллагена I) [28]. Н.д. – не достоверно.

ным типом диастолического наполнения ЛЖ (среднее значение E/A составило $1,29 \pm 0,10$) и/или с повышенным уровнем NTproBNP [403 (212;1011) пг/мл]. Убедительным маркером «фиброзного фенотипа» СНсФВ является высокий (выше 13 ед.) уровень E/e' , который у наших больных достигал $13,5 \pm 1,0$ ед. Сравнение двух тактик терапии спустя 24 недели лечения показало статистически значимое превосходство комбинации кандесартана+спиронолактона по всем клиническим, гемодинамическим и биохимическим показателям, особенно по улучшению баланса коллагена (росту соотно-

шения ММР-1/ТИМР-1) (рис. 4), свидетельствующему о достижении достоверного регресса фиброза только в присутствии спиронолактона.

Близкие к нашим результаты были получены в исследовании F. Edelmann et al. Aldo-DHF [29], в котором исследовалась эффективность влияния 25 мг спиронолактона в дополнение к базовой терапии иАПФ на диастолическую функцию и толерантность к физической нагрузке больных СНсФВ. Несмотря на отсутствие прироста дистанции 6-минутного теста ходьбы, в группе спиронолактона отмечалось статистически значимое улучшение показателей диастолической функции на фоне снижения индекса массы миокарда ЛЖ и уровня NTproBNP, что подтверждает выраженное антифибротическое действие спиронолактона.

Способность положительно влиять на баланс коллагена и уменьшать выраженность фиброза миокарда при применении комбинации блокатора РААС со спиронолактоном легла в основу организации и проведения полномасштабного независимого РКИ больных с СНсФВ, получившего название Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (ТОРСАТ) [30]. В это исследование было включено 3 445 больных из США, Канады, Аргентины, Бразилии, России и Грузии с симптомами ХСН, ФВЛЖ $>45\%$ и наличием одного из двух критериев: анамнеза госпитализации по поводу декомпенсации ХСН за последние 12 месяцев (критерий I), повышенного уровня NTproBNP: ≥ 360 пг/мл при синусовом ритме или >900 пг/мл при мерцательной аритмии (критерий II). На фоне оптимальной медикаментозной терапии с применением блокаторов РААС, больные были рандомизированы в подгруппу, получающую спиронолактон в дозе от 15 до 45 мг/сут. или в подгруппу плацебо спиронолактона.

Основное исследование длилось в среднем 3,3 года и показало в целом статистически нейтральный результат. Однако дополнительный анализ, проведенный после завершения основного исследования, показал, что в 4 американских странах применение спиронолактона сопровождалось достоверным снижением комбинированной первичной точки (сердечно-сосудистой смерти, реанимации после остановки сердца и госпитализации из-за декомпенсации ХСН) в отличие от России и Грузии, где первичная точка достоверно не снижалась. Причин этого различия было несколько [31], однако с нашей точки зрения наиболее объективным объяснением того, что среди больных американского континента отмечалось достоверное на 18% ($p=0,026$) снижение риска первичной точки, а подгруппе больных, включенных в исследование из России и Грузии – нет (10%, $p=0,58$), является преобладание у американских больных выраженных стадий фиброза и исходно более вы-

раженной ДД. Косвенным подтверждением этой причины является то, что более половины американских больных (56,4%) включались в исследование по критерию высокого уровня NTproBNP, в то время как в России и Грузии таких было всего 12,4% и основным критерием включения для них были анамнестические указания на госпитализацию из-за СН (87,6%). Повышенный уровень NTproBNP практически гарантирует наличие у больного с СНсФВ выраженной ДД как последствия избыточного фиброза миокарда (фиброзного фенотипа), при котором комбинация блокатора РААС со спиронолактоном воздействует на развитый фиброзный субстрат и реализует себя в положительном прогностическом действии. Анамнестические указания на госпитализацию из-за СН без доказанного высокого уровня NTproBNP, наоборот, не дают гарантии наличия у больного СНсФВ достаточного фиброзного субстрата, поэтому не гарантируют прогностической эффективности комбинации блокатора РААС+АМКР.

«Правильный» отбор больных для патогенетической терапии спиронолактоном с фокусом на пациентов с преобладающим фиброзным фенотипом СНсФВ позволил бы избежать ошибок в трактовке результатов TOPCAT и двусмысленностей при их обсуждении. В комментариях по результатам этого исследования М. Pfeffer и Е. Braunwald отметили, что «... этот препарат (спиронолактон – прим.автора) является универсальным, недорогим и, как правило, хорошо переносится, хотя необходимо проводить периодический мониторинг уровня электролитов и креатинина для выявления случайного развития гиперкалиемии и нарушения функции почек...» [31].

Учитывая ошибки отбора больных в TOPCAT, в настоящее время организовано и проходит новое РКИ со спиронолактоном под названием SPIRRIT [32], в котором обязательным критерием для включения является повышенный (> 300 пг/мл) уровень NTproBNP. Результаты этого РКИ должны поставить окончательную точку в официальном вопросе первостепенности применения спиронолактона в лечении больных СНсФВ.

На сегодняшний же день мы имеем лишь два зарегистрированных препарата для лечения больных ХСН, применение которых не зависит от величины ФВЛЖ: АРНИ (валсартан/сакубитрил) и ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ2) эмпаглифлозин [33, 34]. Оба препарата позиционируются как универсальные средства терапии для больных СНсФВ [35] и прекрасно сочетаются со спиронолактоном, не сопровождаясь негативными побочными эффектами, особенно гиперкалиемией [36]. Определенным «залогом» того, что спиронолактон также войдет в число официально зарегистрированных терапевти-

ческих средств по данному показанию является их позиция в последних Рекомендациях АНА/ACC/HFSA 2022 года, в которых АМКР обозначены как препараты для применения при СНсФВ с Ib классом и уровнем доказанности [37]. Повышение класса и уровня доказанности для АМКР, возможно случится после завершения в 2022 году исследования SPIRRIT.

Таким образом, 70-летняя история открытия альдостерона – ключевого гормона РААС, а потом и спиронолактона – препарата, блокирующего действие альдостерона, является наглядным примером того, как результаты фундаментальных исследований, отталкиваясь друг от друга, последовательно открывают новые грани биологических законов, что находит применение в реальной клинической практике.

Спиронолактон, созданный для блокады рецепторов к альдостерону, в раннем периоде рассматривался исключительно препаратом регуляции водно-солевого обмена в дистальной части почечного клубочка, усиления безопасного диуреза и нормализации давления, поэтому, первое его название было «калийсберегающий диуретик». Обнаружение мембранных рецепторов к альдостерону на поверхности эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, кардиомиоцитах и особенно фибробластов ознаменовало наступление бурной молодости препарата или его вторую волну, поскольку открывало новые перспективы для применения – лечение больных резистентной гипертонией и, в поддержку ускользающего действия ингибиторов АПФ, лечение систолической формы ХСН. Очевидно, что новое название – антагонист альдостерона – более соответствовало пониманию механизмов действия спиронолактона. Наконец, смена парадигмы сердечной недостаточности в сторону превалирования ее диастолического фенотипа, в основе которого лежит избыточный диффузный фиброз миокарда, открыла новые горизонты для использования спиронолактона, что свидетельствует о наступлении зрелости препарата, как мощного самостоятельного антифибротического средства, блокирующего весь комплекс эндо- и паракринных эффектов альдостерона. Судя по всему, мы стоим у основания третьей волны применения спиронолактона – уже как антагониста минералокортикоидных рецепторов.

Разумеется, три возраста – это не предел для спиронолактона и в ближайшем будущем нас ждут новые фундаментальные открытия, которые очертят новые перспективы, новые волны применения и, возможно, новые имена этого препарата.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 04.07.2022

- Conn JW. Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1955;45(1):3–17. PMID: 13233623
- Wehling M, Eisen C, Christ M. Aldosterone-specific membrane receptors and rapid non-genomic actions of mineralocorticoids. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 1992;90(1):C5–9. DOI: 10.1016/0303-7207(92)90092-K
- Goncharov P.P. Aldosterone and cardiovascular function (to the 50th anniversary of the discovery of aldosterone). *Problems of Endocrinology*. 2004;50(6):29–32. [Russian: Гончаров П.П. Альдостерон и функция сердечно-сосудистой системы (к 50-летию открытия альдостерона). Проблемы эндокринологии. 2004;50(6):29–32]. DOI: 10.14341/probl11621
- Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*. 1995;273(18):1450–6
- Braunwald E. ACE Inhibitors — A Cornerstone of the Treatment of Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(5):351–3. DOI: 10.1056/NEJM199108013250508
- Mareev V.Yu., Skvortsov A.A., Chelmakina S.M. Are angiotensin converting enzyme inhibitors able to effectively control the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system in the long-term treatment of chronic heart failure? *Kardiologiya*. 1999;39(2):27–34. [Russian: Мареев В.Ю., Скворцов А.А., Челакина С.М. Способны ли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента эффективно контролировать активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при длительном лечении хронической сердечной недостаточности? Кардиология. 1999;39(2):27–34]
- Staessen J, Lijnen P, Fagard R, Verschueren LJ, Amery A. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. *Journal of Endocrinology*. 1981;91(3):457–65. DOI: 10.1677/joe.0.0910457
- Skvortsov A.A. Antagonists of mineralocorticoid receptors in the treatment of patients with chronic heart failure and myocardial infarction: a modern view of the old problem. *Russian Medical Journal*. 2017;25(4):257–64. [Russian: Скворцов А.А. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов лечения больных с хронической сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда: современный взгляд на старую проблему. Русский Медицинский Журнал. 2017;25(4):257–64]
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(10):709–17. DOI: 10.1056/NEJM199909023411001
- Vardeny O, Claggett B, Anand I, Rossignol P, Desai AS, Zannad F et al. Incidence, Predictors, and Outcomes Related to Hypo- and Hyperkalemia in Patients with Severe Heart Failure Treated with a Mineralocorticoid Receptor Antagonist. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7(4):573–9. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001104
- Pitt B, Gheorghiade M, Zannad F, Anderson JL, van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A et al. Evaluation of eplerenone in the subgroup of EPHEUS patients with baseline left ventricular ejection fraction $\leq 30\%$. *European Journal of Heart Failure*. 2006;8(3):295–301. DOI: 10.1016/j.ejheart.2005.11.008
- Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(1):11–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1009492
- Chatterjee S, Moeller C, Shah N, Bolorunduro O, Lichstein E, Moskovits N et al. Eplerenone Is Not Superior to Older and Less Expensive Aldosterone Antagonists. *The American Journal of Medicine*. 2012;125(8):817–25. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.12.018
- Vizzardi E, Nodari S, Caretta G, D'Aloia A, Pezzali N, Faden G et al. Effects of spironolactone on long-term mortality and morbidity in patients with heart failure and mild or no symptoms. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2014;347(4):271–6. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31829dd6b1
- Juurink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A et al. Rates of Hyperkalemia after Publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(6):543–51. DOI: 10.1056/NEJMoa040135
- The treatment of heart failure. The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 1997;18(5):736–53. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015339
- Remme W. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2001;22(17):1527–60. DOI: 10.1053/euhj.2001.2783
- Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *European Heart Journal*. 2005;26(11):1115–40. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi204
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *European Heart Journal*. 2008;29(19):2388–442. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn309
- McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2012;33(14):1787–847. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs104
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
- Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemjeva E.G. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4–14. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4–14]. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
- Oshchepkova E.V., Lazareva N.V., Satlykova D.F., Tereshchenko S.N. The first results of the Russian register of chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2015;55(5):22–8. [Russian: Ощепкова Е. В., Лазарева Н.В., Сатлыкova Д.Ф., Терещенко С.Н. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2015;55(5):22–8]
- Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Treatment of patients with heart failure and preserved ejection fraction: reliance on clinical phenotypes. *Kardiologiya*. 2022;62(7):1–10. [Russian: Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: опора на клинические фенотипы. Кардиология. 2022;62(7):1–10]. DOI: 10.18087/cardio.2022.7.n2058
- Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Gray CS, Lye M et al. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. *European Journal of Heart Failure*. 1999;1(3):211–7. DOI: 10.1016/S1388-9842(99)00039-2
- Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(23):2456–67. DOI: 10.1056/NEJMoa0805450

27. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *The Lancet*. 2003;362(9386):777–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7
28. Svirida O.N., Ovchinnikov A.G., Ageev F.T. Influence of candesartan and its combination with spironolactone on left ventricular diastolic function and level of collagen balance's biochemical markers in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular systolic function. *Russian Heart Failure Journal*. 2010;11(5):263–75. [Russian: Свирида О.Н., Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т. Влияние кандесартана и его комбинации со спиронолактоном на диастолическую функцию левого желудочка и содержание биохимических маркеров баланса коллагена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией левого желудочка. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2010;11(5):263–75]
29. Edelman F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W et al. Effect of Spironolactone on Diastolic Function and Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The Aldo-DHF Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2013;309(8):781–91. DOI: 10.1001/jama.2013.905
30. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(15):1383–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731
31. Pfeffer MA, Braunwald E. Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Reflections on Its Treatment with an Aldosterone Antagonist. *JAMA Cardiology*. 2016;1(1):7–8. DOI: 10.1001/jama-cardio.2015.0356
32. Uppsala University. Spironolactone Initiation Registry Randomized Interventional Trial in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction, SPIRRIT-HFPEF. ClinicalTrials.gov ID: NCT02901184. Av. at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02901184>. 2021.
33. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(17):1609–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1908655
34. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(16):1451–61. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038
35. Gevaert AB, Kataria R, Zannad F, Sauer AJ, Damman K, Sharma K et al. Heart failure with preserved ejection fraction: recent concepts in diagnosis, mechanisms and management. *Heart*. 2022; heartjnl-2021-319605. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1136/heartjnl-2021-319605
36. Ferreira JP, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Schueler E, Steubl D et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(12):1129–37. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.01.029
37. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(17):e263–421. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.012
38. Ovchinnikov A.G., Baldina O.N., Serbul V.M., Ageev F.T. Aldosterone is one of the main factors of fibrosis stimulation. Is it possible to fight this? *Atmosphaera. Cardiology*. 2005;3:12–9. [Russian: Овчинников А.Г., Балдина О.Н., Сербул В.М., Агеев Ф.Т. Альдостерон – один из основных факторов стимуляции фиброза. Можно ли с этим бороться? *Атмосфера кардиология*. 2005;3:12–9]