

Абдуллаева Г. Ж., Раджабова Г. М., Шербадалова Н. Х., Пулатова М. Т.,

Машкурова З. Т., Алиева Р. Б., Хатамова М. Н., Ибрагимов Н. Н.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, Ташкент, Узбекистан

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ СПИРОНОЛАКТОНА И ЭПЛЕРЕНОНА У ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ФИБРИЛЛАЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Цель	Провести сравнительный анализ эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) с включением спиронолактона и эplerенона у больных эссенциальной гипертензией и фибрилляцией предсердий (ФП).
Материал и методы	В исследование были включены 99 больных мужского и женского пола с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ), осложнившейся постоянной формой ФП, находящихся на амбулаторном лечении в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии (Ташкент). Средний возраст больных составил $61,3 \pm 9,5$ года, средняя длительность АГ – $12,9 \pm 8,3$ года. Все больные были распределены в 2 группы: 1-я группа – больные, завершившие 6-месячную комбинированную АГТ с включением спиронолактона (n=51); 2-я группа – больные, завершившие 6-месячную комбинированную АГТ с включением эplerенона (n=48). Диагноз ФП был основан на результатах электрокардиограммы (ЭКГ) и/или суточного мониторирования ЭКГ по стандартным диагностическим критериям. Эхокардиографическое исследование проводилось в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии в М- и В-режимах. Степень структурных сосудистых изменений определяли по толщине комплекса интима-медиа общей сонной артерии с помощью метода дуплексного сканирования и микроальбуминурии в утренней моче. Уровень половых гормонов определяли иммуноферментным методом. Измерение уровня липидов, глюкозы, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови проводилось ферментативным методом. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле EPI. Результаты всех исследований принимались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.
Результаты	Количество больных, достигших целевого уровня диастолического артериального давления (АД), в группе терапии с включением эplerенона было значительно больше, чем в группе терапии с включением спиронолактона: 87,8% против 67,5% ($p=0,043$), а также количество больных, достигших одновременно целевого уровня систолического и диастолического АД, было несколько больше в группе терапии с включением эplerенона, чем в группе с включением спиронолактона: 100% против 92,1% ($p=0,060$). Лучшая кардиопротективная эффективность была отмечена в группе комбинированной АГТ с включением эplerенона. В частности, во 2-й группе значительно улучшилась фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в сравнении с 1-й группой, составив исходно в 1-й группе $55,4 \pm 10,6\%$, в динамике – $52,6 \pm 9,1\%$ ($p > 0,05$); во 2-й группе – $54,8 \pm 8,8$ и $58,2 \pm 6,4\%$ соответственно ($p < 0,02$). Только во 2-й группе больных достоверно уменьшился индексированный объем левого предсердия (ИОЛП) в сравнении с 1-й группой терапии. Так, показатель ИОЛП в 1-й группе больных до лечения составил $42,2 \pm 15,1 \text{ мл}/\text{м}^2$, в динамике – $40,4 \pm 12,2 \text{ мл}/\text{м}^2$ ($p > 0,05$); во 2-й группе – $41,2 \pm 15,3 \text{ мл}/\text{м}^2$ до лечения и $37,3 \pm 13,5 \text{ мл}/\text{м}^2$ – после лечения ($p < 0,05$); показатель $\Delta\% \text{ ИОЛП}$ в группе эplerенона составил $-5,9\%$ против $-0,36\%$ в группе спиронолактона. В 1-й группе у мужчин уровень эстрadiола достоверно повышался, составив исходно $13,9 \pm 12,6 \text{ пмоль}/\text{л}$, в динамике – $22,7 \pm 12,4 \text{ пмоль}/\text{л}$ ($p < 0,001$).
Заключение	Хорошая антигипертензивная эффективность на фоне 6-месячной комбинированной терапии с включением эplerенона была отмечена со значительным преимуществом по достижению целевых уровней АД в сравнении со спиронолактоном. На фоне режима терапии с эplerеноном значительно улучшалась ФВ ЛЖ, а также снижался ИОЛП в сравнении с режимом терапии с включением спиронолактона. Отмечена тенденция положительного влияния АГТ с включением эplerенона на уровень половых гормонов как у женщин, так и у мужчин.
Ключевые слова	Артериальная эссенциальная гипертензия; фибрилляция предсердий; гипертрофия левого желудочка; индексированный объем левого предсердия; антагонисты минералокортикоидных рецепторов; эplerенон; спиронолактон
Для цитирования	Abdullaeva G.Zh., Radzhabova G.M., Sherbadaloveta N.H., Pulatova M.T., Mashkurova Z.T., Alieva R.B. et al. Comparative Analysis of The Effectiveness of Antihypertensive Therapy Including

Spironolactone and Eplerenone in Patients With Essential Hypertension and Atrial Fibrillation. Kardiologiya. 2024;64(9):70–79. [Russian: Абдуллаева Г.Ж., Раджабова Г.М., Шербадалова Н.Х., Пулатова М.Т., Машкурова З.Т., Алиева Р.Б. и др. Сравнительный анализ эффективности антигипертензивной терапии с включением спиронолактона и эplerенона у пациентов с эссенциальной гипертензией и фибрилляцией предсердий. Кардиология. 2024;64(9):70–79].

Автор для переписки

Раджабова Гулирух Мухаммадризоевна. E-mail: guliruhradjabova@gmail.com

Введение

Артериальная эссенциальная гипертензия (АГ) – один из основных факторов, обуславливающих высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности. По всему миру число страдающих людей от АГ в возрасте 30–79 лет удвоилось с 1990 по 2019 гг., с 331 млн женщин и 317 млн мужчин в 1990 г. до 626 млн женщин и 652 млн мужчин в 2019 г. [1].

Распространенность АГ в Узбекистане, по данным ВОЗ, в 2019 г. составила 38% среди лиц в возрасте от 18 до 65 лет [2]. В более молодом возрасте (<50 лет) АГ чаще встречается у мужчин, тогда как более резкое повышение систолического артериального давления (САД) у женщин, начиная с третьего десятилетия жизни (и в большей степени после менопаузы), увеличивает распространенность АГ у женщин старших возрастных групп (>65 лет) [3, 4]. Доказано существование взаимосвязи между повышенным артериальным давлением

(АД) и риском развития впервые возникшей фибрилляции предсердий (ФП) [5, 6]. В настоящее время предлагаемая распространенность ФП у взрослого населения составляет от 2 до 4%. Ожидается рост распространенности в 2,3 раза из-за увеличения продолжительности жизни населения в целом, а также ввиду активного поиска недиагностированной ФП. Актуальность проблемы ФП продиктована не только высокой частотой развития связанных с нею тромбоэмбологических осложнений и ухудшением качества жизни больных, но и значительным увеличением общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с этой аритмией [7].

Экспериментальные данные свидетельствуют, что электрическая нестабильность и структурные ремоделирующие изменения в «гипертоническом сердце» могут предрасполагать к ФП [8]. ФП тесно связана с гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Крупные когортные исследования и недавние метаанализы показа-

Центральная иллюстрация. Сравнительный анализ эффективности антигипертензивной терапии с включением спиронолактона и эplerенона у больных эссенциальной гипертензией с фибрилляцией предсердий

Цель исследования:

проводить сравнительный анализ эффективности антигипертензивной терапии с включением эplerенона и спиронолактона у больных эссенциальной гипертензией (ЭГ) с ФП.

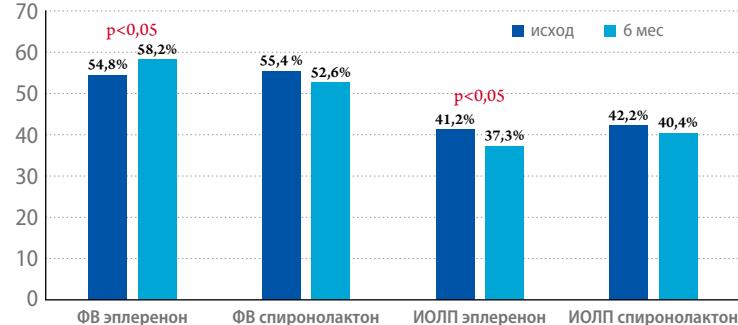
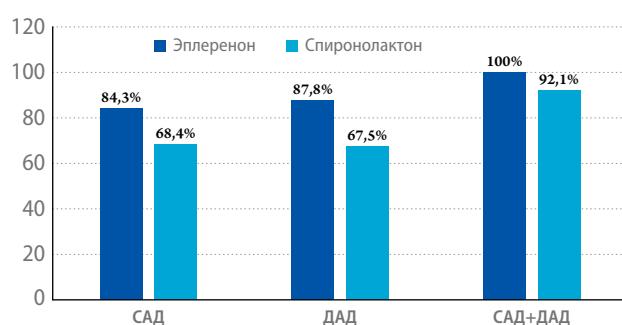
Материал и методы:

В исследование было включено 99 больных мужского и женского пола с АГ, осложнившейся постоянной формой ФП, находящихся на амбулаторном лечении в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии. Средний возраст больных составил $61,3 \pm 9,5$ года, средняя длительность АГ – $12,9 \pm 8,3$ года.

Все 99 больных были распределены в 2 группы: 1-я группа – больные, завершившие 6-ти месячную комбинированную антигипертензивную терапию с включением спиронолактона (n=51) и 2-я группа – больные, завершившие 6-ти месячную комбинированную антигипертензивную терапию с включением эplerенона (n=48).

Результаты исследования:

Количество больных, достигших целевого уровня ДАД, в группе терапии с включением эplerенона было значительно больше, чем в группе терапии с включением спиронолактона: 87,8% против 67,5%, соответственно ($\chi^2=4,08$; $p=0,043$), а также количество больных, достигших одновременно целевого уровня САД и ДАД, было несколько больше в группе терапии с включением эplerенона, чем в группе терапии с включением спиронолактона: 100% против 92,1%, соответственно ($\chi^2=3,52$; $p=0,060$). Лучшая кардиопротективная эффективность была отмечена в группе комбинированной антигипертензивной терапии с включением эplerенона. В частности, во 2-й группе значительно улучшилась фракция выброса, в сравнении с 1-й группой: составил исходно в 1-й группе $55,4 \pm 10,6\%$, в динамике – $52,6 \pm 9,1\%$ ($p<0,05$); во 2-й группе $54,8 \pm 8,8\%$ и $58,2 \pm 6,4\%$, соответственно ($p<0,05$). Только во 2-й группе достоверно уменьшился индексированный объем левого предсердия (ИОЛП) в сравнении с 1-й группой терапии. Так, показатель ОЛП в 1-й группе больных до лечения составил $42,2 \pm 15,1 \text{ мл}/\text{м}^2$, в динамике – $40,4 \pm 12,2 \text{ мл}/\text{м}^2$ ($p>0,05$); во 2-й группе $41,2 \pm 15,3 \text{ мл}/\text{м}^2$ – до лечения и $37,3 \pm 13,5 \text{ мл}/\text{м}^2$ – после лечения ($p<0,05$). В 1-й группе терапии у мужчин уровень эстрadiола достоверно повышался, составив исходно $13,9 \pm 12,6 \text{ пмоль}/\text{л}$ и в динамике – $22,7 \pm 12,4 \text{ пмоль}/\text{л}$ ($p<0,001$).



Показана хорошая антигипертензивная эффективность на фоне 6-месячной комбинированной терапии со значительным преимуществом по достижению целевых уровней АД с включением эplerенона в сравнении со спиронолактоном. На фоне режима терапии с эplerеноном значительно улучшалась ФВЛЖ, а также значительно снижался ИОЛП ($\Delta\text{ИОЛП}$ в группе эplerенона составил $-5,9\%$ против в группе спиронолактона $-0,36\%$), в сравнении с режимом терапии с включением спиронолактона. Отмечена тенденция положительного влияния антигипертензивной терапии с включением эplerенона на уровень половых гормонов как у женщин, так и у мужчин.

ли, что использование антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) оказывает положительное влияние на профилактику и развитие ФП. Согласно современным рекомендациям Европейского кардиологического общества (ESC) и Американской коллегии кардиологов (ACC), назначение АМКР рекомендуется для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН) и снижения риска летального исхода у всех пациентов с симптоматической СН с низкой фракцией выброса (ФВ) в отсутствие противопоказаний к этой терапии [9, 10]. Использование спиронолактона и эplerенона в равной степени соответствует классу рекомендаций I; однако препараты существенно различаются по фармакокинетике и метаболизму. АМКР классифицируются на селективные (например, эplerенон) и неселективные (например, спиронолактон). Эplerенон был синтезирован путем химической модификации спиронолактона с целью усиления связывания с минералокортикоидными рецепторами при одновременном ослаблении связывания с нецелевыми рецепторами прогестерона или андрогенов. Спиронолактон по структуре подобен прогестерону и связывается с рецепторами прогестерона, андрогенов и минералокортикоидов. Эplerенон является селективным АМКР, поэтому у него отсутствуют антиандrogenные побочные эффекты спиронолактона. При применении эplerенона наблюдается более низкая, чем при применении спиронолактона, частота развития импотенции, гинекомастии или болей в молочной железе.

В многочисленных исследованиях выявлено, что уровень тестостерона в сыворотке крови снижается с возрастом. При этом тестостерон играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, что стало предметом повышенного интереса [11]. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что у мужчин с ишемической болезнью сердца уровни андрогенов ниже, чем у здоровых [12]. Точно так же пациенты с АГ имеют относительно низкий уровень андрогенов [13]. Известно, что тестостерон проявляет ряд потенциальных кардиопротективных действий. Эстрадиол является основным биологически активным циркулирующим эстрогеном как у мужчин, так и у женщин. Метаболиты эстрадиола индуцируют множественные действия, не зависящие от рецепторов эстрогена, которые оказывают кардио- и вазопротекцию. Эти защитные эффекты частично опосредованы улучшением функции эндотелиальных клеток [14].

Существуют работы, в которых доказано влияние гендерных различий, в частности, влияние уровня тестостерона на риск развития ФП и ишемического инсульта [15]. Так, в проспективном популяционном исследовании FINRISK, длящемся в среднем 13,8 года, уровни общего тестостерона в сыворотке крови измеряли на исходном уровне в когорте из 7892 человек (3876 мужчин, 4016 женщин) в воз-

расте 25–74 лет [15]. Основным показателем исхода были ФП или ишемический инсульт, в зависимости от того, что наступит раньше. Анализ прогностической ценности низких уровней тестостерона в зависимости от пола для ФП и/или ишемического инсульта у мужчин и женщин показал, что повышение уровня было связано с более низким риском у мужчин (ОШ 95% ДИ 0,93–1,00; $p=0,049$). С другой стороны, повышение уровня тестостерона было связано с более высоким риском ФП и инсульта у женщин.

В связи с изложенным целью настоящего исследования явилось определение сравнительной клинической эффективности антигипертензивной терапии с включением эplerенона по сравнению со спиронолактоном у больных эссенциальной АГ с ФП.

Материал и методы

В исследование включены 99 пациентов мужского и женского пола с АГ, осложнившейся постоянной формой ФП, находящихся на амбулаторном лечении в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии.

Исследование проводилось в рамках проекта АЛ-472110013 при поддержке Министерства инновационного развития Республики Узбекистан. Исследование одобрено этическим комитетом при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии. Все участники исследования представили информированное согласие. Протокол информированного согласия на участие в исследовании соответствует требованиям Хельсинкской декларации по биоэтике и правам человека.

Все пациенты были распределены на 2 группы: 1-й группе больных была назначена комбинированная антигипертензивная терапия с включением спиронолактона ($n=51$), 2-й группе – комбинированная антигипертензивная терапия с включением эplerенона ($n=48$). Средний возраст пациентов составил $61,3 \pm 9,5$ года, средняя длительность АГ – $12,9 \pm 8,3$ года. Всего было 49 (49,5%) женщин и 50 (50,5%) мужчин. В целом по группе до начала терапии САД составило $124,4 \pm 13,6$ мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) – $77,7 \pm 7,7$ мм рт. ст. (табл. 1). У 50 (50,5%) пациентов имелось ожирение I-II степени.

Таблица 1. Характеристика комбинированной антигипертензивной терапии

Терапия	1-я группа, $n=51$	2-группа, $n=48$
АРА (валсартан)/сакубитрил+ББ, n (%)	21 (41,2)	25 (52,1)
иАПФ (периндоприл) + ББ, n (%)	17 (33,3)	18 (37,5)
БКК (амлодипин) + ББ, n (%)	13 (25,5)	5 (10,4)

АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БКК – блокаторы кальциевых каналов, ББ – бета-адреноблокаторы.

индекс массы тела по формуле Кетле $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$). Средняя оценка по шкале CHAD-VASc в общей группе составила $3,1 \pm 1,3$ балла, по шкале HAS BLED – $2,0 \pm 1,1$ балла. В целом по группе гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) по критериям ESC/ESH 2018 г. выявлена у 78,7% больных. У 55,5% больных отмечен индексированный объем левого предсердия (ИОЛП) $\geq 34 \text{ мл}/\text{м}^2$, что ассоциируется с высоким риском смерти, развития сердечной недостаточности, ФП и ишемического инсульта. Таким образом, по стратификации риска все больные АГ имели очень высокий риск развития ССО.

Назначение спиронолактона или эplerенона определяли при рандомизации «методом конвертеров». Среднесуточная доза спиронолактона составила $46,5 \pm 12,2$ мг, эplerенона – $34,8 \pm 12,3$ мг. Все пациенты получали исходно антигипертензивную терапию (табл. 2). Все пациенты получали антикоагулянтную и гиполипидемическую терапию. Важно отметить, что лучшая переносимость наблюдалась во 2-й группе терапии с включением эplerенона, тогда как в 1-й группе с включением спиронолактона наблюдалось развитие побочных эффектов: у 3 мужчин в виде гинекомастии и у 2 мужчин – масталгии. В связи с этим они были исключены из исследования и переведены на прием эplerенона.

Из исследования исключались: пациенты с нестабильной стенокардией, стабильной стенокардией напряжения ФК III–IV, XCH III–IV классов по NYHA, с перенесенными операциями на сердце, ревматическими кла-панными дефектами, с искусственным водителем ритма, QT >480 мс, с документированными признаками синдрома слабости синусового узла (СССУ), предшествовавшими эпизодами стойкой желудочковой аритмии, синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW), синдромом Бругады, с артериальной гипотонией (САД ниже 95 мм рт. ст.), брадикардией (ЧСС менее 60 уд/мин), с выраженной дисфункцией печени и почек, тяжелой ле-

гочной недостаточностью, АВ-блокадой II–III степени, с тромбом левого предсердия (ЛП), подтвержденной дисфункцией щитовидной железы, сахарным диабетом в стадии декомпенсации.

Диагноз ФП был основан на результатах ЭКГ и/или данных ЭКГ-холтера по стандартным диагностическим критериям [16]. С целью верификации ФП проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ с использованием монитора Cardiospy (LABTECH LTD, Венгрия).

ЭхоКГ-исследование проводилось на аппарате ультразвуковой системы Clearview-350 «Affiniti 30» в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии в М- и В-режимах [17]. В М-режиме измерения проводились через парастернальный доступ по оси в соответствии с рекомендациями Penn Convention method [18]. Изучали следующие параметры внутрисердечной гемодинамики: конечный диастолический и систолический размеры (КДР, КСР), толщину стенок левого желудочка: межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) в диастолу. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле B.R. Devereux и N. Reichek [18]:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(\text{КДР}_{\text{ЛЖ}} + \text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ})^3 - \text{КДР}_{\text{ЛЖ}}^3] - 13,6 \text{ (г.)}$$

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали по отношению ММЛЖ к площади поверхности тела. Наличие ГЛЖ диагностировали при ИММЛЖ $>115 \text{ г}/\text{м}$ для мужчин и $>95 \text{ г}/\text{м}$ для женщин [19]. Оценивали размер ЛП и его индексированный объем (ОЛП). Степень структурных сосудистых изменений определяли по толщине комплекса интима–медиа (КИМ) общей сонной артерии, оцениваемой методом дуплексного сканирования и микроальбуминурии (МАУ) в утренней моче методом ферментативного анализа на биохимическом анализаторе «Mindray BS 380» (Китай). Уровень полу-

Таблица 2. Клиническая характеристика больных АГ с ФП, прошедших 6-месячную комбинированную антигипертензивную терапию с включением спиронолактона и эplerенона

Показатели	Все пациенты, n=99	1-я группа (спиронолактон), n=51		2-я группа (эplerенон), n=48		t-критерий Стьюдента
		M \pm SD	M \pm SD	M \pm SD	P	
Средний возраст, годы	61,3 \pm 9,5	61,0 \pm 9,2	61,5 \pm 9,9		0,393	
Длительность АГ, годы	12,9 \pm 8,3	12,4 \pm 6,1	10,8 \pm 8,1		0,070	
САД, мм рт. ст.	148,7 \pm 25,5	149,2 \pm 23,9	147,6 \pm 24,9		0,228	
ДАД, мм рт. ст.	91,2 \pm 12,1	90,6 \pm 10,8	91,1 \pm 13,2		0,448	
АДср, мм рт. ст.	110,4 \pm 15,9	110,1 \pm 14,6	109,9 \pm 16,4		0,448	
ИМТ, кг/ м^2	31,2 \pm 6,0	32,6 \pm 6,4	30,1 \pm 5,3		0,0001	
HAS BLED	2,0 \pm 1,1	2,0 \pm 1,1	2,06 \pm 1,25		0,370	
CHAD-VASc	3,1 \pm 1,3	3,1 \pm 1,0	2,8 \pm 1,5		0,086	
					χ^2	P
ГЛЖ, n (%)	78 (78,7)	41 (80,4)	37 (66,5)		0,162	0,687
ИОЛП $\geq 34 \text{ мл}/\text{м}^2$, n (%)	55 (55,5)	32 (62,7)	23 (47,9)		2,202	0,137
ИМТ $>30 \text{ кг}/\text{м}^2$, n (%)	50 (50,5)	29 (56,9)	21 (43,8)		1,700	0,192

вых гормонов определяли иммуноферментным методом на анализаторе «Mindray BS 380» (Китай). Измерение уровня липидов, глюкозы, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови проводилось ферментативным методом на биохимическом анализаторе «Daytona TM» фирмы «Rendox» (Великобритания). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле ЕРІ.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в базе данных Microsoft Excel 2010 с использованием программы Statistica 10.0. Данные выражались в виде: средняя (M) \pm стандартное отклонение (SD). Для определения статистической значимости различий непрерывных величин использовался парный и непарный критерий t -Стюдента. При сравнении дискретных переменных использовался критерий χ^2 . Результаты всех исследований принимались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты

Анализ показателей офисного АД показал хорошую 6-месячную антигипертензивную эффективность в обеих группах, независимо от режима терапии (табл. 3). В частности, в 1-й группе САД исходно составило $149,2 \pm 23,9$ мм рт. ст., в динамике – $126,5 \pm 14,5$ мм рт. ст. ($p < 0,001$); ДАД составило $90,6 \pm 10,8$ и $79,6 \pm 7,4$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$); АДср достигало $110,1 \pm 14,6$ и $95,2 \pm 8,9$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$). Во 2-й группе САД исходно составило $147,6 \pm 24,9$ мм рт. ст., в динамике – $122,2 \pm 12,4$ мм рт. ст. ($p < 0,001$); ДАД составило $91,1 \pm 13,2$ и $76,0 \pm 7,6$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$); АДср достигало $109,9 \pm 16,4$ и $91,4 \pm 8,5$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$).

Важно отметить, что число больных, достигших целевого уровня ДАД, в группе терапии с включением эplerенона было значительно больше, чем в группе терапии с включением спиронолактона: 87,8 и 67,5% соответственно ($\chi^2 = 4,08$; $p = 0,043$), а также число больных, до-

стигших одновременно целевого уровня САД и ДАД, в группе терапии с включением эplerенона было несколько больше, чем в группе терапии с включением спиронолактона: 100 и 92,1% соответственно ($\chi^2 = 3,52$; $p = 0,060$).

Достижение целевого уровня АД у больных АГ с ФП в целом по группе обеспечивало высокую органопротективную эффективность комбинированной антигипертензивной терапии с включением эplerенона и спиронолактона, выражющуюся в регрессе ГЛЖ, улучшении объемных показателей эхогеометрии левого желудочка, уменьшении толщины КИМ общей сонной артерии и снижении уровня МАУ. Однако следует отметить, что лучшая кардиопротективная эффективность отмечена в группе комбинированной антигипертензивной терапии с включением эplerенона (табл. 4). В частности, во 2-й группе значительно увеличилась ФВ по сравнению с таковой в 1-й группе, составив исходно в 1-й группе $55,4 \pm 10,6\%$, в динамике – $52,6 \pm 9,1\%$ ($p > 0,05$); во 2-й группе – $54,8 \pm 8,8$ и $58,2 \pm 6,4\%$ соответственно ($p < 0,05$). При этом достоверно снижался ИММ ЛЖ в обеих группах терапии. Однако только во 2-й группе больных достоверно уменьшался ИОЛП по сравнению с таковым в 1-й группе терапии. Так, ОЛП в 1-й группе больных до лечения составил $42,2 \pm 15,1$ мл/м², в динамике – $40,4 \pm 12,2$ мл/м² ($p > 0,05$); во 2-й группе до лечения – $41,2 \pm 15,3$ мл/м² и после лечения – $37,3 \pm 13,5$ мл/м² ($p < 0,05$). При этом степень снижения ИОЛП в 1-й группе терапии составила $0,36 \pm 28,4\%$, а во 2-й группе – $5,9 \pm 32,9\%$. Снижение ММЛЖ у больных АГ с ФП в процессе антигипертензивной терапии ассоциировалось с уменьшением степени концентрического характера ГЛЖ, достигнув достоверности только в группе с включением эplerенона. В частности, во 2-й группе терапии отмечено достоверное увеличение индекса КДО/ММЛЖ, составив исходно $0,42 \pm 0,09$ мл/г, в динамике – $0,48 \pm 0,09$ мл/г ($p < 0,02$).

В дальнейшем был проведен сравнительный анализ динамики маркеров ремоделирования сосудов и поражения

Таблица 3. Сравнительная антигипертензивная эффективность 6-месячной комбинированной антигипертензивной терапии с включением спиронолактона и эplerенона

Показатели	1-я группа терапии (спиронолактон), n=51		2-я группа терапии (эplerенон), n=48		t-критерий Стюдента
	исход	динамика	исход	динамика	
САД, мм рт. ст.	$149,2 \pm 23,9$	$126,5 \pm 14,5^*$	$147,6 \pm 24,9$	$122,2 \pm 12,4^*$	0,745
ДАД, мм рт. ст.	$90,6 \pm 10,8$	$79,6 \pm 7,4^*$	$91,1 \pm 13,2$	$76,0 \pm 7,6^*$	0,837
АДср, мм рт. ст.	$110,1 \pm 14,6$	$95,2 \pm 8,9^*$	$109,9 \pm 16,4$	$91,4 \pm 8,5^*$	0,949
ЧСС, уд/мин	$81,1 \pm 10,3$	$73,6 \pm 8,7^*$	$80,9 \pm 11,1$	$73,1 \pm 14,7^*$	0,926
Δ% САД	$-17,5 \pm 19,6$		$-15,9 \pm 9,6$		0,611
Δ% ДАД	$-17,1 \pm 19,0$		$-15,2 \pm 12,5$		0,561
Δ% АДср	$-16,0 \pm 18,4$		$-16,3 \pm 1,7$		0,911
Достижение целевых значений	САД (из 38) 26 (68,4%)	$(из 32) 27 (84,3\%)$	$\chi^2 = 2,40$	0,120	
	ДАД (из 37) 25 (67,5%)	$(из 33) 29 (87,8\%)$	$\chi^2 = 4,08$	0,043	
	САД+ДАД (из 38) 35 (92,1%)	$(из 43) 43 (100,0\%)$	$\chi^2 = 3,52$	0,060	

р – достоверность различий исходных показателей между группами; * $p < 0,05$ – достоверность различий до лечения и через 6 мес терапии.

Таблица 4. Динамика маркеров сердечно-сосудистого ремоделирования у больных АГ с ФП, прошедших 6-месячную комбинированную антигипертензивную терапию с включением спиронолактона и эplerенона

Показатели	1-я группа терапии (спиронолактон), n=51		2-я группа терапии (эplerенон), n=48		t-критерий Стьюдента
	исход	динамика	исход	динамика	
ТМЖП, см	1,2±0,5	1,1±0,19	1,17±0,17	1,13±0,15	0,694
ТЗСЛЖ, см	1,1±0,34	1,1±0,17	1,08±0,15	1,08±0,15	0,709
КДО/ММЛЖ, мл/мг	0,47±0,09	0,48±0,13	0,42±0,09	0,48±0,09°	0,537
КДР, см	5,1±0,9	5,1±0,5	5,1±0,65	5,0±0,62	0,007
КСР, см	3,6±0,8	3,5±0,5	3,6±0,71	3,5±0,6	1,00
ФВ, %	55,4±10,6	52,6±9,1	54,5±8,8	58,2±6,4*	1,00
ОАП, мл	82,3±28,0	79,9±25,3	82,7±31,6	73,7±25,5	0,378
ИОЛП, мл/м ²	42,2±15,1	40,4±12,2	41,2±15,3	37,3±13,5*	1,00
ММЛЖ, г	285,0±114,3	261,3±74,1*	275,9±95,9	256,6±80,7*	0,670
ИММЛЖ, г/м ²	146,1±54,6	132,7±35,5*	136,1±37,3	127,8±33,8*	0,293
Толщина КИМ, мм	1,04±0,23	1,0±0,2	0,97±0,15	0,95±0,12	0,078
МАУ, мг/л	49,5±36,3	39,1±23,9°	53,1±38,8	46,7±29,2°	0,634
Δ%ИММЛЖ, г/м ²	-4,7±21,0		-4,7±15,0		1,00
Δ%МАУ, мг/л	-11,1±99,6		-4,7±85,4		0,733
Δ%ИОЛП, мл/м ²	-0,36±28,4		-5,9±32,9		0,371

р – достоверность различий исходных показателей между подгруппами;

* – p<0,001; ° – p<0,02; * – p<0,05 – достоверность различий до лечения и через 6 мес терапии.

Таблица 5. Сравнительный анализ динамики маркеров ремоделирования сосудов и поражения почек у больных АГ с ФП, прошедших 6-месячную комбинированную антигипертензивную терапию с включением спиронолактона и эplerенона

Показатели	1-я группа терапии (спиронолактон), n=51		2-я группа терапии (эplerенон), n=48		t-критерий Стьюдента
	исход	динамика	исход	динамика	
Толщина КИМ, мм	1,0±0,2	1,1±0,9	0,97±0,15	0,95±0,12	0,403
МАУ, мг/л	49,5±36,6	39,1±23,9°	53,1±38,8	46,7±29,2°	0,636
Креатинин, мкмоль/л	88,5±18,6	82,8±17,1	93,9±32,1	88,5±19,8	0,305
МАУ/креатинин, мг/мкмоль/л	85,8±57,9	54,2±33,2°	69,3±67,4	61,8±33,2°	0,194
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	73,2±18,3	79,0±16,0*	76,1±18,2	76,7±17,3	0,431

р – достоверность различий исходных показателей между подгруппами; p<0,001;

° – p<0,02; * – p<0,05 достоверность различий до лечения и через 6 мес терапии.

Таблица 6. Сравнительный анализ динамики биохимических показателей у больных АГ с ФП, прошедших 6-месячную комбинированную антигипертензивную терапию с включением спиронолактона и эplerенона

Показатели	1-я группа терапии (спиронолактон), n=51		2-я группа терапии (эplerенон), n=48		t-критерий Стьюдента
	исход	динамика	исход	динамика	
ОХС, мг/дл	189,2±42,3	197,7±41,0	215,7±56,3	199,0±41,0	0,009
ТГ, мг/дл	143,4±73,7	136,0±51,8	131,7±69,2	142,9±65,6	0,418
ХС АПНП, мг/дл	98,8±47,9	118,0±50,5	101,1±52,9	111,5±38,9	0,030
ХС АПВП, мг/дл	45,6±7,7	45,7±9,2	46,1±12,8	48,1±13,0	0,813
ИА	3,7±1,2	3,3±0,8	3,5±1,3	3,1±0,97	0,428
Глюкоза, ммоль/л	5,5±1,4	5,7±1,2	5,2±0,59	5,6±1,4	0,173
Креатинин, мкмоль/л	88,5±18,6	82,8±17,1	93,9±32,1	88,5±19,8	0,305
Мочевая кислота, мг/дл	5,7±1,6	5,6±1,3	5,8±1,5	5,8±1,6	0,749

р – достоверность различий исходных показателей между подгруппами.

почек у больных АГ с ФП, прошедших 6-месячную комбинированную антигипертензивную терапию с включением эplerенона и спиронолактона (табл. 5). Анализ не выявил преимуществ в изучаемых группах терапии. Следует отметить, что на обоих режимах терапии отмечена хорошая не-

фропротекция, выражаяющаяся в значительном снижении уровня МАУ. Так, в 1-й группе терапии исходный уровень МАУ составил 49,5±36,6 мг/л, в динамике – 39,1±23,9 мг/л (p<0,02), во 2-й группе – 53,1±38,8 и 46,7±29,2 мг/л соответственно (p<0,02). Аналогичная динамика прослеживалась

Таблица 7. Сравнительный анализ динамики уровня тестостерона и эстрадиола у больных АГ женщин с ФП, прошедших 6-месячную комбинированную антигипертензивную терапию с включением спиронолактона и эплеренона

Показатели	Спиронолактон, n=29		Эплеренон, n=20		t-критерий Стьюдента
	исход	динамика	исход	динамика	
Тестостерон, нмоль/л	0,49±1,2	3,1±15,1	0,71±1,6	0,15±0,11	0,585
Эстрадиол, пмоль/л	14,8±30,8	12,7±26,4	9,1±9,7	15,7±30,4	0,429

р – достоверность различий исходных показателей между подгруппами.

Таблица 8. Сравнительный анализ динамики уровня тестостерона и эстрадиола у больных АГ мужчин с ФП, прошедших 6-месячную комбинированную антигипертензивную терапию с включением спиронолактона и эплеренона

Показатели	Спиронолактон, n=22		Эплеренон, n=28		t-критерий Стьюдента
	исход	динамика	исход	динамика	
Тестостерон, нмоль/л	4,59±1,69	4,8±1,3	3,6±1,8	14,6±44,6	0,053
Эстрадиол, пмоль/л	3,9±12,6	22,7±12,4*	16,8±16,3	16,3±17,9	0,495

р – достоверность различий исходных показателей между подгруппами;

* – p=0,075 – достоверность различий до лечения и через 6 мес терапии.

по отношению МАУ/креатинин: в 1-й группе исходно этот показатель составил 85,8±57,9 мг/мкмоль/л, в динамике – 54,2±33,2 мг/мкмоль/л (p<0,02), во 2-й группе – 69,3±67,4 и 61,8±33,2 мг/мкмоль/л соответственно (p<0,02).

Важно отметить, что оба режима терапии отличались метаболической нейтральностью. Не выявлено негативного влияния на липидный состав крови, уровни глюкозы, креатинина и мочевой кислоты в крови (табл. 6).

Следует обратить внимание на влияние обоих режимов терапии на уровень половых гормонов в крови с учетом гендерных различий. В частности, у женщин на фоне антигипертензивной терапии с включением эплеренона прослеживалась тенденция к снижению уровня тестостерона и повышению уровня эстрадиола, тогда как на фоне антигипертензивной терапии с включением спиронолактона выявлена обратная картина: уровень тестостерона незначительно увеличивался, а эстрадиола снижался (табл. 7). У мужчин на фоне антигипертензивной терапии с включением эплеренона уровень тестостерона повышался, а уровень эстрадиола не изменялся, тогда как на фоне антигипертензивной терапии с включением спиронолактона уровень тестостерона не изменился, а уровень эстрадиола несколько повышался, составив исходно 13,9±12,6 пмоль/л и в динамике – 22,7±12,4 пмоль/л (p=0,075), что объясняет развитие у мужчин побочного эффекта на прием спиронолактона – увеличения молочных желез (гинекомастии) (табл. 8).

Обсуждение

Известно, что гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы способствует ГЛЖ и риску развития ССО, которые можно уменьшить при применении эплеренона. Тому есть доказательства. В специально спланированном рандомизированном двойном слепом клини-

ческом исследовании 4E-LVH Study с участием 202 больных с АГ и ГЛЖ сравнивали лечение эналаприлом (40 мг/сут) – эталонным препаратом, приводящим к регрессу ГЛЖ, с эплереноном (200 мг/сут) и их сочетанием. При необходимости к терапии АГ добавляли гидрохлоротиазид или амлодипин. Исследовали динамику ГЛЖ с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [20]. В результате исследования получены сопоставимые положительные эффекты на снижение АД и регресс ГЛЖ в монотерапии, а сочетанное применение указанных препаратов привело к более выраженному регрессу ГЛЖ и снижению экскреции альбумина с мочой. Как отмечено ранее, не только уровень АД, но и гиперальдостеронемия вносят значимый вклад в развитие поражений органов-мишеней через внеэпителиальные минералокортикоидные рецепторы сердца, сосудов, почек. Можно предположить, что эплеренон, обладая антиальдостероновыми свойствами (антифибротическими, антиоксидантными, противовоспалительными и др.), способствует органопротективному воздействию на эндотелий ренальных сосудов и приводит к значимому снижению протеинурии независимо от уровня АД [21].

Сравнение спиронолактона и эплеренона в условиях клинической практики у пациентов с хронической СН с ФВ ЛЖ <40% и I–IV ФК по NYHA показало, что применение спиронолактона не связано со снижением смертности от любых причин. Наиболее важным результатом исследования было статистически значимое снижение смертности от ССО и смертности от любых причин, наблюдавшееся в группе эплеренона [22].

Кроме того, следует отметить, что на фоне эплеренона, как показало исследование EPHESUS, в группе наиболее тяжелых пациентов с ФВ ≤30% риск смерти от всех причин снижался на 43%, сердечно-сосудистой смерти – на 44% и внезапной смерти – на 58% [23]. В дальнейшем

51 МИЛЛИОН РОССИЯН ИМЕЮТ
ПОВЫШЕННОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ¹

87 %

больных АГ в России находятся
в группе высокого СС-риска²



КОРРЕКЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА ПОЗВОЛЯЕТ СНИЗИТЬ
КАРДИОВАСКУЛЯРНУЮ СМЕРТНОСТЬ³

АГ — Артериальная гипертензия. СС-риск — сердечно-сосудистый риск.

1. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Кученко В. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е., Максимов С. А., Карамнова Н. С., Яровая Е. Б., Кулакова Н. В., Калачикова О. Н., Черных Т. М., Белова О. А., Артамонова Г. В., Индукаева Е. В., Гринштейн в. И., вибис Р. А., Дупляков Д. В., Ротарь О. П., Трубачева И. А., Серебрякова В. Н., Ефанов А. И., Конради А. О., Бойцов С. А., Драпкина О. М. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Вклад артериальной гипертонии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(5): 3003. DOI: 10.15M29/172M-MM00-2021-3003
2. Наварова Е. К., Муфтеева Э. Т., Кобалава К. Д. Риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертонией: эволюция взглядов. Российский университет дружбы народов, Москва, Россия. Артериальная гипертензия. ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ, 2009; 15 (3). **3.** Управляемые факторы риска, влияющие на смертность населения [Электронный ресурс] / Т. П. Сабгайда, А. Е. Иванова / под ред. Е. И. Аксеновой – Электрон. текстовые дан. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2022. – URL: <https://niiroz.ru/moskovskaya-meditsina/izdaniya-nii/obzory/> – Загл. с экрана. – 66 с. ISBN 978-5-907547-43-8

Информация предназначена исключительно для работников здравоохранения.

АО «Санофи Россия»
125009, Россия, г. Москва, ул. Тверская, д. 22
Тел.: +7 (495) 721-14-00
www.sanofi.ru

эффективность эplerенона была продемонстрирована в исследовании EMPHASIS-HF, в котором участвовали и пациенты с ФП [24].

При приеме спиронолактона часто возникают гендерные побочные эффекты, такие как дисменорея у женщин и гинекомастия у мужчин, но они редко наблюдаются при приеме эplerенона. В клинической практике эти побочные эффекты могут стать препятствием для соблюдения режима лечения. Важно заметить, что в нашем исследовании лучшая переносимость наблюдалась во 2-й группе терапии с включением эplerенона, тогда как в 1-й группе с включением спиронолактона наблюдалось развитие побочных эффектов: у 3 мужчин в виде гинекомастии и у 2 мужчин – масталгии. В связи с этим указанные больные были переведены на прием эplerенона. Более того, частота возникновения гиперкалиемии, по-видимому, ниже у пациентов, получавших эplerенонон, чем у пациентов, получавших спиронолактон [25], что можно объяснить более длительным периодом полувыведения первого препарата [26]. Профиль безопасности эplerенона, вероятно, имеет некоторые преимущества перед спиронолактоном, что может повысить эффективность лечения в повседневной клинической практике. Спиронолактон менее специфичен, чем эplerенонон, в отношении минералокортикоидных рецепторов, и при его применении возможны развитие гинекомастии, импотенции и потеря либидо, что снижает приверженность пациентов к лечению. При применении спиронолактона наблюдаются неблагоприятные метаболические эффекты и дефицит анаболических гормонов, что связано со снижением выживаемости. Для активных метаболитов спиронолактона характерен длительный период полувыведения, что увеличивает риск развития гиперкалиемии [27–29].

В проведенном нами сравнительном анализе эффективности и переносимости антигипертензивной 6-месячной комбинированной терапии показаны значительные преимущества по достижению целевых уровней АД с включением эplerенона в сравнении со спиронолактоном. На фоне режима терапии с эplerенононом значительно повышалась ФВ ЛЖ, а также значительно снижался ИОЛП ($\Delta\%$ ИОЛП в группе эplerенона составил $-5,9\%$ против $-0,36\%$ в группе спиронолактона), в сравнении с режимом терапии с включением спиронолактона. Отмечена тенденция к положительному влиянию антигипертензивной терапии с включением эplerенона на уровень

половых гормонов как у женщин, так и у мужчин, что свидетельствует в пользу лучшей переносимости данного режима терапии.

Следует отметить, что полученные нами результаты согласуются с данными недавно проведенного исследования N. Naser и соавт. [30], в котором также показаны преимущества эplerенона в сравнении со спиронолактоном относительно улучшения систолической функции ЛЖ, снижения частоты госпитализации и сердечно-сосудистой смертности, а также меньшей выраженности нежелательных явлений на фоне терапии эplerенононом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Ограничения исследования

Представленные результаты исследования ограничены малочисленностью выборки пациентов, получавших спиронолактон и эplerенонон. При накоплении фактического материала с последующим анализом данных ожидается получение более достоверных результатов относительно влияния этих препаратов на уровень половых гормонов.

Выводы

- Показана высокая антигипертензивная эффективность на фоне 6-месячной комбинированной терапии со значительным преимуществом по достижению целевых уровней артериального давления в группе с включением эplerенона в сравнении со спиронолактоном.
- На фоне режима терапии с эplerенононом значительно повысилась фракция выброса левого желудочка, а также значительно снижался индексированный объем левого предсердия в сравнении с режимом терапии с включением спиронолактона: в группе эplerенона – на $5,9\%$, в группе спиронолактона – на $0,36\%$.
- Отмечена тенденция к положительному влиянию антигипертензивной терапии с включением эplerенона на уровень половых гормонов как у женщин, так и у мужчин.

Финансирование

Финансирование исследования проводилось в рамках проекта AL-472110013 при поддержке Министерства Инновационного развития Узбекистана

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.06.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet.* 2021;398(10304):957–80. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1
- World Health Organisation. Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Republic of Uzbekistan, 2019. Av. at: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2022-6795-46561-67569>. [Russian: Всемирная Организация Здравоохранения. STEPS: распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Республике Узбекистан, 2019 г.].

Доступно на: <https://www.who.int/europe/ru/publications/item/WHO-EURO-2022-6795-46561-67569>]

3. Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. *Circulation Research*. 2019;124(7):1045–60. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313236
4. Ji H, Kim A, Ebinger JE, Niiranen TJ, Claggett BL, Bairey Merz CN et al. Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course. *JAMA Cardiology*. 2020;5(3):19–26. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.5306
5. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370–5. DOI: 10.1001/jama.285.18.2370
6. Van Gelder IC, Crijns HJ, Tielemans RG, Brugemann J, De Kam PJ, Gosselink AT et al. Chronic atrial fibrillation. Success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. *Archives of Internal Medicine*. 1996;156(22):2585–92. DOI: 10.1001/archinte.156.22.2585
7. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):234–329. [Russian: Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C и др. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS). Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):234–329]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4701
8. Go O, Rosendorff C. Hypertension and atrial fibrillation. *Current Cardiology Reports*. 2009;11(6):430–5. DOI: 10.1007/s11886-009-0062-4
9. 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: Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(17):1757–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.011
10. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2021;27(4):387–413. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022
11. Liu PY, Death AK, Handelsman DJ. Androgens and Cardiovascular Disease. *Endocrine Reviews*. 2003;24(3):313–40. DOI: 10.1210/er.2003-0005
12. English K, Mandour O, Steeds RP, Diver MJ, Jones TH, Channer KS. Men with coronary artery disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms. *European Heart Journal*. 2000;21(11):890–4. DOI: 10.1053/euhj.1999.1873
13. English KM, Steeds R, Jones TH, Channer KS. Testosterone and coronary heart disease: is there a link? *QJM*. 1997;90(12):787–91. DOI: 10.1093/qjmed/90.12.787
14. Dubey RK, Tofovic SP, Jackson EK. Cardiovascular Pharmacology of Estradiol Metabolites. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2004;308(2):403–9. DOI: 10.1124/jpet.103.058057
15. Zeller T, Schnabel RB, Appelbaum S, Ojeda F, Berisha F, Schulte-Steinberg B et al. Low testosterone levels are predictive for incident atrial fibrillation and ischaemic stroke in men, but protective in women – results from the FINRISK study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2018;25(11):1133–9. DOI: 10.1177/2047487318778346
16. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
17. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978;58(6):1072–83. DOI: 10.1161/01.CIR.58.6.1072
18. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977;55(4):613–8. DOI: 10.1161/01.CIR.55.4.613
19. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
20. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA, Roniker B et al. Effects of Eplerenone, Enalapril, and Eplerenone/Enalapril in Patients With Essential Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy: The 4E–Left Ventricular Hypertrophy Study. *Circulation*. 2003;108(15):1831–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000091405.00772.6E
21. Deinum J, Riksen NP, Lenders JWM. Pharmacological treatment of aldosterone excess. *Pharmacology & Therapeutics*. 2015;154:120–33. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.07.006
22. Pardo-Martínez P, Barge-Caballero E, Bouzas-Mosquera A, Barge-Caballero G, Couto-Mallón D, Paniagua-Martín MJ et al. Real world comparison of spironolactone and eplerenone in patients with heart failure. *European Journal of Internal Medicine*. 2022;97:86–94. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.12.027
23. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(14):1309–21. DOI: 10.1056/NEJMoa030207
24. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H et al. Eplerenone and Atrial Fibrillation in Mild Systolic Heart Failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(18):1598–603. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.063
25. Vukadinović D, Lavall D, Vukadinović AN, Pitt B, Wagenpfeil S, Böhm M. True rate of mineralocorticoid receptor antagonists-related hyperkalemia in placebo-controlled trials: A meta-analysis. *American Heart Journal*. 2017;188:99–108. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.03.011
26. Iqbal J, Parviz Y, Pitt B, Newell-Price J, Al-Mohammad A, Zannad F. Selection of a mineralocorticoid receptor antagonist for patients with hypertension or heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(2):143–50. DOI: 10.1111/ejhf.31
27. Lainscak M, Pelliccia F, Rosano G, Vitale C, Schiariotti M, Greco C et al. Safety profile of mineralocorticoid receptor antagonists: Spironolactone and eplerenone. *International Journal of Cardiology*. 2015;200:25–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.127
28. Jankowska EA, Biel B, Majda J, Szklarska A, Lopuszanska M, Medras M et al. Anabolic Deficiency in Men With Chronic Heart Failure: Prevalence and Detrimental Impact on Survival. *Circulation*. 2006;114(17):1829–37. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.649426
29. Sica DA. The risks and benefits of aldosterone antagonists. *Current Heart Failure Reports*. 2005;2(2):65–71. DOI: 10.1007/s11897-005-0011-5
30. Naser N, Nalbantic A, Nalbantic N, Karic A. The Effectiveness of Eplerenone vs Spironolactone on Left Ventricular Systolic Function, Hospitalization and Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure–HFrEF. *Medical Archives*. 2023;77(2):105–11. DOI: 10.5455/medarh.2023.77.105-111