

© Шевелёк А.Н., 2020
УДК: 616.12-008.64:616.45+615.35-08
DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-67-73

Влияние терапии блокаторами ренин-ангиотензиновой системы на уровень альдостерона крови у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

А.Н. Шевелёк^{1,2}

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, ДНР

²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, ДНР

Цель: оценить влияние терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на уровень альдостерона крови у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). **Материал и методы:** проведено проспективное исследование с участием 158 пациентов (58 мужчин и 100 женщин, средний возраст $62,3 \pm 7,4$ лет), имеющих компенсированную ХСН с сохраненной (> 50 %) ФВ ЛЖ и диастолической дисфункцией. Пациенты не страдали первичным гиперальдостеронизмом и не принимали антагонисты минералокортикоидных рецепторов в течение предшествующих 6 недель. У всех больных оценивали длительность лечения и среднесуточную дозу принимаемого ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или антагониста рецепторов ангиотензина-2 (АРА-2). Дозу каждого препарата оценивали в течение предшествующих 6 месяцев и выражали в виде процента от целевой. Также определяли уровень альдостерона в сыворотке крови, при этом референтными значениями считали концентрацию гормона 40 – 160 пг/мл. **Результаты:** по результатам измерения концентрации альдостерона крови, все пациенты были разделены на две группы. В первую вошли 99 больных (62,7 %), у которых уровень гормона находился в пределах нормы, во вторую — 59 пациентов (37,3 %) с гиперальдостеронемией. У пациентов II группы, по сравнению с I, достоверно выше были длительность приема ИАПФ/АРА-2 (6 (3; 8) лет против 4 (2; 5) лет, $p < 0,001$) и доза принимаемого препарата (50 (25; 50) % против 25 (12,5; 50) % от целевой, $p = 0,01$). После поправки на возраст, тяжесть ХСН, длительность анамнеза артериальной гипертензии и наличие сопутствующей патологии длительный прием ИАПФ/АРА-2 (> 5 лет) являлся независимым предиктором развития гиперальдостеронемии (отношение шансов 3,16, 95 % доверительный интервал 2,08 – 8,24). Среднесуточная доза препарата утрачивала свое прогностическое значение в многофакторной модели. **Выводы:** у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ уровень альдостерона крови зависит от продолжительности приема препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Длительная (> 5 лет) терапия ИАПФ/АРА-2 является независимым фактором риска развития вторичного гиперальдостеронизма.

Ключевые слова: феномен ускользания альдостерона, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина-2, вторичный гиперальдостеронизм.

Для цитирования: Шевелёк А.Н. Влияние терапии блокаторами ренин-ангиотензиновой системы на уровень альдостерона крови у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(4):67-73. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-67-73.

Контактное лицо: Анна Николаевна Шевелёк, a.shevelok@mail.ru.

The effect of renin-angiotensin system blockers on aldosterone levels in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction

A.N. Shevelok^{1,2}

¹M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, DPR

²Institute of Urgent and Recovery Surgery n. a. V.K. Husak, Donetsk, DPR

Objective: to evaluate the effect of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockers on aldosterone level in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). **Materials and methods:** the prospective study included 158 patients (58 men and 100 women, mean age $62,3 \pm 7,4$ years) with HFpEF (> 50 %) and left ventricular diastolic dysfunction. All patients had no history of primary aldosteronism and did not use the mineralocorticoid receptor antagonists during the last 6 weeks. We evaluated the duration of treatment with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin-2 receptor antagonists (ARA-2) and its average daily dose. The dose of RAAS blockers was assessed during previous 6 months as a percentage of target. Aldosterone plasma concentration was measured and the normal level was 40 – 160 pg/ml. **Results:** according to

laboratory results 99 patients (62,7 %) had normal aldosterone level (nAld) and 59 patients (37,3 %) had high aldosterone level (hAld). hAld patients had significantly higher duration of RAAS blockers treatment (6 (3; 8) versus 4 (2; 5) years, $p < 0,001$) and dose (50 (25; 50) % vs 25 (12,5; 50) % of target, $p=0,01$). Multiple regression analysis showed that after standartization for age, severity of HFpEF, duration of arterial hypertension and comorbidity only long-term (more than 5 years) treatment with RAAS blockers remained the independent risk factor of high aldosterone level (odds ratio 3,16, 95 % confidence interval 2,08 – 8,24). **Conclusions:** in HFpEF patients' plasma aldosterone level is closely associated with RAAS blockers treatment. Long-term (more than 5 years) therapy with ACE inhibitors or ARA-2 is the independent risk factor of secondary hyperaldosteronism.

Keywords: Aldosterone escape, renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin-2 receptor antagonists, secondary hyperaldosteronism.

For citation: Shevelok A.N. The effect of renin-angiotensin system blockers on aldosterone levels in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(4):67-73. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-67-73.

Corresponding author: Anna N. Shevelok, a.shevelyok@mail.ru.

Введение

Несмотря на значительные успехи, достигнутые за последние десятилетия в лечении и профилактике кардиоваскулярной патологии, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по-прежнему занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности населения [1]. Долгие годы ХСН традиционно связывали со сниженной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) [2], однако крупнейшие эпидемиологические исследования последних лет продемонстрировали высокий удельный вес (около 50 %) больных с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ в структуре данной патологии. В основе развития ХСН в этих случаях, как правило, лежит диастолическая дисфункция миокарда. Постоянное увеличение числа таких пациентов позволило определить проблему ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ как одну из неинфекционных эпидемий XXI в.

В патогенетических механизмах развития и прогрессирования диастолической дисфункции миокарда существенная роль отводится ренин-ангиотензин-альдостероновой системе. Однако если ранее процессы ремоделирования сердечной мышцы связывали преимущественно с сосудистыми и кардиальными эффектами ангиотензина, то в последнее время научный и клинический интерес в данной области сместился в сторону другого эффектора РААС — альдостерона. Было показано [3, 4], что надпочечниковая либо вненадпочечниковая гиперпродукция гормона наряду с избыточной экспрессией миокардиальных рецепторов к нему являются важнейшим фактором стимуляции фиброобразования сердечной мышцы и её диастолической дисфункции.

Данные исследований последних лет говорят о том, что высокий уровень альдостерона крови ассоциируется с достоверным ухудшением течения и прогноза ХСН [5]. Тем не менее, причины гиперальдостеронемии у таких больных изучены недостаточно.

Целью исследования — анализ влияния терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на уровень альдостерона крови у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.

Материал и методы

Выполнено проспективное исследование, включавшее 158 пациентов (58 мужчин и 100 женщин, средний возраст — $62,3 \pm 7,4$ лет) с компенсированной ХСН, имеющих сохраненную ФВ (> 50 %) и диастолическую дисфункцию ЛЖ по данным эхокардиографии. В исследование не включали больных, страдающих первичным гиперальдостеронизмом, тяжелой патологией печени и почек, либо принимавших антагонисты минералокортикоидных рецепторов в течение предшествующих 6 недель. Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию заболеваний, лежащих в основе ХСН (ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ)), в соответствии с современными рекомендациями не менее 6 месяцев до включения в исследование.

У всех больных оценивали длительность лечения и среднесуточную дозу принимаемого ингибитора (АПФ) или антагониста рецепторов ангиотензина-2 (АРА-2). Учитывая, что некоторые больные на протяжении кардиологического анамнеза последовательно принимали обе группы препаратов, в качестве основной принималась та группа, которую пациент получал дольше. Дозу каждого препарата оценивали в течение предшествующих 6 месяцев и выражали в виде процента от целевой.

Уровень альдостерона сыворотки крови определяли иммуноферментным методом, нормальными считали значения 40 – 160 пг/мл.

Статистический анализ результатов выполняли на персональном компьютере с помощью программного обеспечения «Jamovi 1.2.2». Количественные признаки описывали как среднее арифметическое и среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$) при нормальном законе распределения либо как медиану с интерквартильным интервалом ($Me (Q1; Q3)$) в случае неподчинения данных нормальному закону распределения. Категориальные показатели представляли как абсолютное число и процентное соотношение (n (%)). Для анализа количественных данных использовались методы параметрической (t-критерий Стьюдента) и непараметрической (критерии Манна-Уитни) статистики. Для сравнения категориальных показателей применяли анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . Для

оценки наличия и силы взаимосвязи между признаками проводили однофакторный и многофакторный регрессионный анализы с расчётом отношения шансов и 95 % доверительного интервала. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Среди обследованных пациентов преобладали женщины (64,0 %), средний возраст больных составил $69,9 \pm 6,35$ лет. Медиана продолжительности ХСН достигала 5 (3; 8) лет. ХСН I функционального класса (ФК) имели 14 (8,9 %) пациентов, II ФК — 74 (46,8 %) пациента, III ФК — 70 (44,3 %) больных. У 147 (93 %) пациентов была стенокардия напряжения, 76 (48 %) имели в анамнезе инфаркт миокарда. Все включённые в исследование больные страдали артериальной гипертензией (АГ), 42 (26,6 %) — сахарным диабетом, 23 (15 %) — имели сопутствующее хроническое обструктивное заболевание легких, 37 (23,4 %) — фибрилляцию предсердий, 67 (42,4 %) — ожирение, 109 (69,0 %) — снижение СКФ.

У 99 (62,7 %) пациентов (I группа) уровень альдостерона крови превышал верхнюю границу референсного диапазона, у остальных 59 (37,3 %) он был в пределах нормы (II группа). Пациенты с гиперальдостеронемией были моложе, имели более высокий функциональный класс ХСН и более длительный анамнез АГ, чаще страдали ожирением, сахарным диабетом, фибрилляцией предсердий, хронической обструктивной болезнью легких, чаще имели инфаркт миокарда в анамнезе и почечную дисфункцию. Подробная клиническая характеристики двух групп пациентов представлена в предыдущей публикации в табл. 1 [6].

Была проанализирована терапия блокаторами РААС среди пациентов с нормальным и повышенным уровнем альдостерона крови (табл. 1). Превалирующее число больных в обеих группах принимали ингибиторы АПФ, и лишь 13 % пациентов в I группе и 8,5 % во II получали АРА-2 ($p > 0,05$). Длительность приёма препаратов, блокирующих РААС, была значимо выше у лиц II группы по сравнению с I. Среднесуточная доза препаратов, принимаемая в течение последних 6 мес., также была достоверно больше среди лиц с гиперальдостеронемией.

Для оценки влияния длительности приема ингибиторов АПФ/АРА-2 и дозы препаратов на развитие гиперальдостеронемии был проведен логистический регрессионный анализ с включением и других параметров, по которым были обнаружены различия между группами: возраст, ФК ХСН, длительность анамнеза АГ, перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, хроническое обструктивное заболевание легких, сахарный диабет, ожирение, почечная дисфункция (табл. 2).

При проведении однофакторного анализа все показатели, кроме среднесуточной дозы блокаторов РААС, продемонстрировали взаимосвязь с наличием повышенного уровня альдостерона крови. Для оценки независимой предсказывающей ценности каждого из параметров был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ (табл. 3).

После учёта влияния возраста, тяжести ХСН, продолжительности анамнеза АГ и сопутствующей патологии в многофакторной модели длительный прием блокаторов РААС оставался независимым предиктором гиперальдостеронемии (ОШ 3,16; 95 % ДИ 2,08 – 8,24).

Таблица / Table 1

Характеристика групп по терапии блокаторами РААС
RAAS blockers therapy

Параметр / Parameter	I группа (n=99) nAld (n=99)	II группа (n=59) hAld (n=59)	Уровень Значимости / Differences
Лечение преимущественно ингибиторами АПФ, n (%) ACE inhibitors, n (%)	86 (87)	54 (91,5)	$\chi^2=0,40$, $p=0,53$
Лечение преимущественно АРА-2, n (%) ARA-2, n (%)	13 (13)	5 (8,5)	$\chi^2=0,40$, $p=0,53$
Длительность лечения блокаторами РААС, годы, Ме (Q1; Q3) Duration of RAAS blockers therapy, years, Me (Q1; Q3)	4 (2; 5)	6 (3; 8)*	$p<0,001$
Длительность приема блокаторов РААС > 5 лет, n (%) Duration of RAAS blockers therapy > 5 years, n (%)	44 (44)	41 (69,5)*	$\chi^2=8,35$, $p=0,004$
Среднесуточная доза блокаторов РААС в течение последних 6 мес, % от целевой Ме (Q1; Q3) Dose of RAAS blockers during last 6 month, % from target, Me (Q1; Q3)	25 (12,5; 50)	50 (25; 50)*	$p=0,01$
Среднесуточная доза блокаторов РААС > 50 % от целевой, n (%) Dose of RAAS blockers > 50 % from target, n (%)	41 (41)	35 (59)*	$\chi^2=4,06$, $p=0,044$

Примечание: * — различия значимы по сравнению с I группой ($p < 0,05$). Здесь и в табл. 2, 3 АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АРА-2 — антагонисты рецепторов ангиотензина-2, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Note: * — differences are significant ($p < 0.05$) compared to nAld group. Here and in table 2, 3 ACE — angiotensin-converting enzyme, ARA-2 — angiotensin-2 receptor antagonists, RAAS — renin-angiotensin-aldosterone system.

Таблица / Table 2

Взаимосвязь гиперальдостеронемии с терапией блокаторами РААС и другими клинико-демографическими параметрами пациентов (однофакторный регрессионный анализ)

Interrelation between hyperaldosteronemia and RAAS blockers therapy, clinical and demographic parameters (univariate regression analysis)

Параметр / Parameter	Отношение шансов (95 % доверительный интервал) Odds ratio (95% confidence interval)
Длительность терапии ингибиторами АПФ/АРА-2 > 5 лет <i>Duration of RAAS blockers therapy > 5 years</i>	4,25 (2,52-9,80)
Среднесуточная доза ингибиторов АПФ/АРА-2 > 50 % <i>Dose of RAAS blockers > 50 % from target</i>	1,36 (0,91-1,96)
Возраст < 60 лет <i>Age < 60 years</i>	2,46 (1,52-3,24)
Хроническая сердечная недостаточность III функционального класса <i>Heart failure III (NYHA)</i>	3,36 (1,72-6,59)
Длительность анамнеза артериальной гипертензии > 10 лет <i>Duration of arterial hypertension > 10 years</i>	4,03 (2,03-8,00)
Инфаркт миокарда в анамнезе <i>Myocardial infarction</i>	2,06 (1,07-3,97)
Фибрилляция предсердий <i>Atrial fibrillation</i>	2,47 (1,16-5,24)
Хроническое обструктивное заболевание легких <i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>	5,39 (2,06-14,13)
Сахарный диабет 2-го типа <i>Diabetes mellitus</i>	2,69 (1,30-5,55)
Ожирение <i>Obesity</i>	4,37 (2,20-8,68)
Снижение скорости клубочковой фильтрации <i>Lower glomerular filtration rate</i>	7,28 (3,01-17,59)

Таблица / Table 3

Взаимосвязь гиперальдостеронемии с длительностью приема блокаторов РААС и другими клинико-демографическими параметрами пациентов (многофакторный регрессионный анализ)

Interrelation between hyperaldosteronemia and RAAS blockers therapy, clinical and demographic parameters (multivariate regression analysis)

Параметр / Parameter	Отношение шансов (95 % доверительный интервал) Odds ratio (95 % confidence interval)
Длительность терапии ингибиторами АПФ/АРА-2 > 5 лет <i>Duration of RAAS blockers therapy > 5 years</i>	3,16 (2,08-8,24)
Возраст < 60 лет <i>Age < 60 years</i>	1,14 (0,86-1,64)
Хроническая сердечная недостаточность III функционального класса <i>Heart failure III (NYHA)</i>	1,31 (1,46-4,21)
Длительность анамнеза артериальной гипертензии > 10 лет <i>Duration of arterial hypertension > 10 years</i>	2,67 (1,58-5,59)
Инфаркт миокарда в анамнезе <i>Myocardial infarction</i>	1,06 (0,67-1,78)
Фибрилляция предсердий <i>Atrial fibrillation</i>	1,34 (0,89-1,96)
Хроническое обструктивное заболевание легких <i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>	4,62 (2,00-8,53)
Сахарный диабет 2-го типа <i>Diabetes mellitus</i>	1,67 (1,13-3,38)
Ожирение <i>Obesity</i>	3,15 (1,96-6,24)
Снижение скорости клубочковой фильтрации <i>Lower glomerular filtration rate</i>	4,82 (2,12-10,61)

Обсуждение

Объяснение полученного влияния длительной терапии блокаторами РААС на уровень её конечного эффекта альдостерона, вероятно, кроется в так называемом эффекте ускользания гормона из-под лекарственного контроля [7]. За последние годы взгляды на процессы метаболизма и роль альдостерона в организме существенно изменились. Ранее полагали, что терапия ингибиторами АПФ надежно подавляет синтез этого гормона [8]. Была выдвинута гипотеза о том, что положительное влияние этих препаратов на выживаемость больных с ХСН связано в большей степени с их нейромодулирующими, чем с гемодинамическими, эффектами [9]. Одной из терапевтических мишеней длительного приема ингибиторов АПФ у больных с тяжелой ХСН стало подавление гиперпродукции альдостерона [10]. Однако позднее было выявлено, что снижение выработки этого гормона в начале лечения ингибиторами АПФ является кратковременным, а затем его концентрация в крови вновь возрастает [11]. Согласно данным некоторых исследований [12], даже комбинации ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину-2 не может в должной мере подавить продукцию альдостерона. Это объясняется наличием других, не АПФ-зависимых путей, его образования. Полученные данные послужили толчком для проведения исследования RALES, посвященного оценке роли антагониста альдостерона спиронолактона в комплексном лечении больных с ХСН. Оказалось, что добавление третьего нейромодулятора к стандартной терапии ингибиторами АПФ и бета-адреноблокаторами, существенно снижало частоту декомпенсаций и смертность у больных с тяжелой ХСН [13, 14]. В дальнейшем подобные данные были получены и для селективного антагониста минералокортикоидных рецепторов эплеренона [14, 15].

Тем не менее, в настоящее время положительные эффекты спиронолактона и эплеренона на течение заболевания и выживаемость больных доказаны только для ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Добиться улучшения кардиоваскулярного прогноза у лиц, страдающих ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ, пока не удалось [16]. Возможно, блокада минералокортикоидных рецепторов целесообразна не у всех больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, а лишь у определенных категорий: к примеру, у пациентов с гиперальдостеронемией либо лиц с избыточной экспрессией этих рецепторов в тка-

нях сердечно-сосудистой системы. Для подтверждения такой гипотезы необходимо проведение дальнейших масштабных исследований.

Одной из причин возрастания уровня альдостерона на фоне длительного применения ингибиторов АПФ/АРА-2 может быть гипокалиемия, развивающаяся как побочный эффект такой терапии. Известно, что ионы калия являются одним из основных стимуляторов синтеза гормона: повышение уровня калия всего на 2 промилле приводит к увеличению концентрации альдостерона на 25 % [17]. Тем не менее, в настоящей работе различия в уровне калия между группами не достигли уровня статистической достоверности, что, возможно, связано с недостаточной выборкой больных.

Недостаточное подавление выработки альдостерона ингибиторами АПФ может быть связано с носительством определенного генотипа этого фермента. Полиморфизм гена АПФ представлен тремя его типами: DD, II и ID [18]. Cicoira M et al. [19] проанализировали зависимость феномена ускользания альдостерона от генотипа АПФ у 132 пациентов с ХСН, длительно (более 6 мес.) получающих ингибиторов АПФ. Было установлено, что носительство генотипа DD АПФ ассоциировалось с неадекватной супрессией альдостерона на фоне терапии и развитием феномена ускользания гормона из-под лекарственного контроля.

Таким образом, причины возрастания уровня альдостерона у пациентов, получающих блокаторы РААС, представляют разнообразие и требуют дальнейшего изучения. Оказывая негативные эффекты далеко за пределами эпителиальных рецепторов почек, альдостерон может явиться ключевым фактором, объясняющим высокий риск неблагоприятных событий у больных с ХСН. Будет ли оправдана блокада минералокортикоидных рецепторов у данной категории больных, пока не известно. Проведение дальнейших экспериментальных и клинических исследований, стоит надеяться, позволит найти ответ на этот вопрос.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграббекова Ю.Л., Васюк Ю.А., и др. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. // *Кардиология*. – 2018. – Т.58(6S). – С. 8-158. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>
2. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г.П., Беграббекова Ю.Л., и др. Хроническая сердечная недостаточность. // *Сердечная недостаточность*. – 2017. - №18(1)ю – С. 3-40. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
3. Catena C., Colussi G., Brosolo G., Novello M., Sechi L.A. Aldosterone and Left Ventricular Remodeling. // *Horm*

REFERENCES

1. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Y.L., Vasyuk Y.A., et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>
2. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova YU.L., Belenkov YU.N., et al. Congestive heart failure. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2017;18(1):3-40. (in Russ.) DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
3. Catena C, Colussi G, Brosolo G, Novello M, Sechi LA. Aldosterone and Left Ventricular Remodeling. *Horm Metab Res*

- Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* – 2015. – V.47(13). – P.981-986. doi:10.1055/s-0035-1565055
4. He B.J., Anderson M.E. Aldosterone and cardiovascular disease: the heart of the matter. // *Trends Endocrinol Metab.* – 2013. – V.24(1). – P. 21–30. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.09.004>
 5. Gueder G., Hammer F., Deutschbein T. Prognostic value of aldosterone and cortisol in patients hospitalized for acutely decompensated chronic heart failure with and without mineralocorticoid receptor antagonism. // *J. Card. Fail.* – 2015. – V.21(3). – P. 208-16. <https://doi.org/10.1016/j.card-fail.2014.12.011>
 6. Ватулин НТ, Шевелёк АН. Влияние коморбидных состояний на уровень альдостерона крови у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией левого желудочка. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2017. – Т. 16, №6. – С.92-98. doi: 10.15829/1728-8800-2017-6-92-98
 7. Lantis A.C., Ames M.K., Atkins C.E., DeFrancesco T.C., Keene B.W., Werre S.R. Aldosterone breakthrough with benazepril in furosemide-activated renin-angiotensin-aldosterone system in normal dogs. // *J Vet Pharmacol Ther.* – 2015. – V.38(1). – P.65-73. doi: 10.1111/jvp.12154
 8. Prakash E.S. Aldosterone Escape or Refractory Hyperaldosteronism. // *Medscape Gen Med.* – 2005. – V.7(3). – P.25. PMID: 16369251; PMCID: PMC1681639.
 9. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanisms of disease progression in heart failure. // *J Am Coll Cardiol.* – 1992. – V.20(1). – P. 248-254. doi: 10.1016/0735-1097(92)90167-1
 10. Fukuta H., Goto T., Wakami K., Ohte N. Effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies. // *Heart Fail Rev.* – 2017. – V.22(6). – P. 775-782. doi:10.1007/s10741-017-9637-0
 11. MacFadyen R.J., Lee A.F., Pringle S.D., Pringle S.D., Struthers A.D. How often are angiotensin II and aldosterone concentrations raised during chronic ACE inhibitor treatment in cardiac failure? // *Heart.* – 1999. – V.82(1). – P.57-61. doi: 10.1136/hrt.82.1.57.
 12. Fuller P.J., Young M.J. Endocrine Affairs of the Heart. // *Endocrinology.* – 2016. – V.157(7). – P.:2578-2582. doi:10.1210/en.2016-1375
 13. Pitt B., Zannad F., Renne W.J., Cody R., Castaigne A., et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: randomized Aldactone Evaluation study investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-717. doi:10.1056/NEJM199909023411001
 14. Pitt B. Effect of aldosterone blockade in patients with systolic left ventricular dysfunction: implications of the RALES and EPHEsus studies. // *Mol Cell Endocrinol.* – 2004. – V.217(1-2). – P. 53-58. doi:10.1016/j.mce.2003.10.009
 15. Pitt B., Williams G., Remme W., Martinez F., Lopez-Sendon J., et al. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2001. – V.15(1). – P. 79-87. doi: 10.1023/a:1011119003788
 16. Desai A.S., Jhund P.S. After TOPCAT: What to do now in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. // *Eur Heart J.* – 2016. – V.37(41). – P. 3135-3140. doi:10.1093/eurheartj/ehw114
 17. DeFilippis E.M., Desai A.S. Treatment of Hyperkalemia in Heart Failure. // *Curr Heart Fail Rep.* – 2017. – V.14(4). – P. 266-274. doi:10.1007/s11897-017-0341-0
 18. Almeida SS, Corgosinho FC, Amorim CE, Gregnani MF, Campos RM, et al. Different metabolic responses induced by long-term interdisciplinary therapy in obese adolescents related to ACE I/D polymorphism. *J Renin Angiotensin Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* 2015;47(13):981-986. doi:10.1055/s-0035-1565055
 4. He B.J., Anderson M.E. Aldosterone and cardiovascular disease: the heart of the matter. *Trends Endocrinol Metab.* 2013;24(1):21–30. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.09.004>
 5. Gueder G, Hammer F, Deutschbein T. Prognostic value of aldosterone and cortisol in patients hospitalized for acutely decompensated chronic heart failure with and without mineralocorticoid receptor antagonism. *J. Card. Fail.* 2015;21(3):208-16. <https://doi.org/10.1016/j.card-fail.2014.12.011>
 6. Vatutin N.T., Shevelyok A.N. Influence of comorbidities on blood aldosterone level in chronic heart failure with preserved systolic function of the left ventricle. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(6):92-98. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-92-98>
 7. Lantis AC, Ames MK, Atkins CE, DeFrancesco TC, Keene BW, Werre SR. Aldosterone breakthrough with benazepril in furosemide-activated renin-angiotensin-aldosterone system in normal dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 2015;38(1):65-73. doi: 10.1111/jvp.12154.
 8. Prakash E.S. “Aldosterone escape” or refractory hyperaldosteronism? *MedGenMed.* 2005;7(3):25. PMID: 16369251; PMCID: PMC1681639.
 9. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanisms of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(1):248-254. doi:10.1016/0735-1097(92)90167-1
 10. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. Effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies. *Heart Fail Rev.* 2017;22(6):775-782. doi: 10.1007/s10741-017-9637-0.
 11. MacFadyen RJ, Lee AF, Morton JJ, Pringle SD, Struthers AD. How often are angiotensin II and aldosterone concentrations raised during chronic ACE inhibitor treatment in cardiac failure? *Heart.* 1999;82(1):57-61. doi: 10.1136/hrt.82.1.57.
 12. Fuller PJ, Young MJ. Endocrine Affairs of the Heart. *Endocrinology.* 2016;157(7):2578-2582. doi:10.1210/en.2016-1375
 13. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
 14. Pitt B. Effect of aldosterone blockade in patients with systolic left ventricular dysfunction: implications of the RALES and EPHEsus studies. *Mol Cell Endocrinol.* 2004;217(1-2):53-58. doi:10.1016/j.mce.2003.10.009
 15. Pitt B, Williams G, Remme W, Martinez F, Lopez-Sendon J, et al. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. *Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. Cardiovasc Drugs Ther.* 2001;15(1):79-87. doi: 10.1023/a:1011119003788. PMID: 11504167.
 16. Desai AS, Jhund PS. After TOPCAT: What to do now in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur Heart J.* 2016;37(41):3135-3140. doi:10.1093/eurheartj/ehw114
 17. DeFilippis EM, Desai AS. Treatment of Hyperkalemia in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(4):266-274. doi:10.1007/s11897-017-0341-0
 18. Almeida SS, Corgosinho FC, Amorim CE, Gregnani MF, Campos RM, et al. Different metabolic responses induced by long-term interdisciplinary therapy in obese adolescents related to ACE I/D polymorphism. *J Renin Angiotensin*

18. Almeida S.S., Corgosinho F.C., Amorim C.E., Gregnani M.F., Campos R.M., et al. Different metabolic responses induced by long-term interdisciplinary therapy in obese adolescents related to ACE I/D polymorphism. // *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst JRAAS*. – 2017. – V.18(2). – P.1470320317703451. doi:10.1177/1470320317703451
19. Cicoira M., Zanolli L., Rossi A., Golia G., Franceschini L., et al. Failure of aldosterone suppression despite angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor administration in chronic heart failure is associated with ACE DD genotype. // *J. Am. Coll. Card.* - 2001. – V.37(7). – P.1808-1812. [https://doi.org/10.1016/S1062-1458\(01\)00481-0](https://doi.org/10.1016/S1062-1458(01)00481-0)
- Aldosterone Syst.* 2017;18(2):1470320317703451. doi: 10.1177/1470320317703451.
19. Cicoira M, Zanolli L, Rossi A, Golia G, Franceschini L, et al. Failure of aldosterone suppression despite angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor administration in chronic heart failure is associated with ACE DD genotype. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(7):1808-12. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01237-2.

Информация об авторе

Шевелёк Анна Николаевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького; старший научный сотрудник отдела кардиологии и кардиохирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, ДНР. ORCID: 0000-0001-6192-2576. E-mail: a.shevelyok@mail.ru.

Information about the author

Anna N. Shevelok, Cand. Sci. (Med.), associate professor of the department of hospital therapy “M. Gorky Donetsk National Medical University”, senior researcher of the department of cardiology and cardiac surgery “V.K. Husak Institute of Urgent and Recovery Surgery, Donetsk, DPR. ORCID: 0000-0001-6192-2576. E-mail: a.shevelyok@mail.ru.

Получено / Received: 08.07.2020

Принято к печати / Accepted: 21.09.2020