

© А.Н. Шевелёк, 2021

УДК: 616.12-008.46-036.12:616.124.2:616.45

DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-81-91

Прогностическое значение вторичного гиперальдостеронизма у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

А.Н. Шевелёк^{1,2}¹ Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, ДНР² Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, ДНР

Цель: изучить прогностическое значение вторичного гиперальдостеронизма у больных хронической сердечной недостаточностью и сохранённой фракцией выброса. **Материал и методы:** проведено проспективное когортное исследование с участием 158 пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохранённой фракцией выброса. Исходно у всех больных определяли концентрацию альдостерона крови, гиперальдостеронемия диагностировалась при уровне гормона > 160 пг/мл. Первичной конечной точкой исследования являлась смерть от любых причин. **Результаты:** гиперальдостеронемия была выявлена у 59 из 158 пациентов (37,3 %). Лица с гиперальдостеронемией были моложе, чаще страдали коморбидной патологией, имели более высокий функциональный класс хронической сердечной недостаточности и уровень NT-proBNP крови (все $p < 0,05$). В течение в среднем 32 месяцев (28 – 38 месяцев) наблюдения умерли 50 (37,6 %) пациентов. Сердечно-сосудистая смерть была зарегистрирована у 32 (20,3 %) больных, смерть по другим причинам наступила в 18 (11,4 %) случаев. В связи с ухудшением хронической сердечной недостаточности были госпитализированы 65 (41,1 %) пациентов. Наличие гиперальдостеронемии ассоциировалось с достоверным ($p < 0,05$) возрастанием риска госпитализации по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности (скорректированное отношение шансов (ОШ) 2,14, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,34 – 9,68), смерти от всех причин (ОШ 1,64; 95% ДИ 1,23 – 7,65, $P = 0,033$) и смерти от хронической сердечной недостаточности (ОШ 1,56; 95% ДИ 1,14 – 11,3, $P = 0,021$). **Вывод:** у больных хронической сердечной недостаточностью и сохранённой фракцией выброса наличие вторичного гиперальдостеронизма является независимым предиктором госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности, общей смерти и смерти от хронической сердечной недостаточности. Добавление альдостерона в существующие модели прогнозирования хронической сердечной недостаточности поможет улучшить их предсказательную ценность и оптимизировать медикаментозную терапию у пациентов высокого риска.

Ключевые слова: альдостерон, вторичный гиперальдостеронизм, хроническая сердечная недостаточность, сохранённая фракция выброса, прогноз, смертность, госпитализация

Для цитирования: Шевелёк А.Н. Прогностическое значение вторичного гиперальдостеронизма у больных хронической сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса левого желудочка. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(2):81-91. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-81-91.

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

Prognostic value of secondary hyperaldosteronism in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction

A.N. Shevelok^{1,2}¹ M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, DPR² V.K. Husak Institute of Urgent and Recovery Surgery, Donetsk, DPR

Purpose: to investigate the prognostic value of secondary hyperaldosteronism patients with heart failure with preserved ejection fraction. **Materials and methods:** prospective cohort study included 158 patients with hyperaldosteronism and heart failure with preserved ejection fraction. Baseline blood aldosterone levels were determined in all patients. Hyperaldosteronemia was diagnosed when the plasma aldosterone level was > 160 pg/ml. The primary endpoint was all-cause mortality. **Results:** at baseline, hyperaldosteronemia was detected in 59 of 158 patients (37.3%). Hyperaldosteronemic patients were younger, had higher functional class and NT-proBNP level, and a higher rate of comorbidity (all $P_s < 0.05$). Over a median follow-up of 32 (28-38) months, a total of 50 (37.6%) patients died. Cardiovascular death occurred in 32 (20.3%) cases, non-cardiovascular – in 18 (11.4%) cases. A total of 65 (41.1%) patients were hospitalized for HF. High aldosterone levels were associated with a significant ($p < 0.05$) increase in the risk of hospitalization for HF (adjusted odds ratio (OR) 2.14, 95% confidence interval (CI)

1.34-9.68), all-cause death (OR 1.64; 95% CI 1.23-7.65, $P = 0.033$) and HF death (OR 1.56; 95 % CI 1.14-11.3, $P = 0.021$).

Conclusion: Hyperaldosteronism in patients with heart failure with preserved ejection fraction secondary hyperaldosteronism is an independent predictor of hospitalization for heart failure, all-cause, and cardiovascular mortality. The inclusion of plasma aldosterone level in the existing prognosis models of heart failure with preserved ejection fraction will help improve their predictive value and optimize the management of high-risk patients.

Keywords: aldosterone, secondary hyperaldosteronism, heart failure, preserved ejection fraction, prognosis, mortality, hospitalization

For citation: Shevelok A.N. Prognostic value of secondary hyperaldosteronism in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(2):81-91. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-81-91.

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

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. По данным отечественных регистров, в Российской Федерации этой патологией страдают около 8 млн человек, и их количество продолжает неуклонно расти [1]. Экономические затраты на лечение пациентов с ХСН в развитых странах составляют 2 – 3% всего бюджета здравоохранения, а пятилетняя выживаемость больных не превышает 50%.

Долгое время ХСН отождествляли со снижением сократительной функции левого желудочка (ЛЖ), однако с годами стало очевидно, что значительное место в структуре заболевания занимают пациенты с сохранённой фракцией выброса (сФВ) ЛЖ. Данные исследований последних лет убедительно показывают, что тяжесть и прогноз ХСНсФВ на уровне популяции сопоставимы с ХСН с низкой ФВ (нФВ). Более того, согласно некоторым анализам, количество госпитализаций по поводу ХСНсФВ превышает таковое при ХСНнФВ [2, 3]. Тревожность ситуации усугубляется неуклонно нарастающей заболеваемостью ХСНсФВ и отсутствием проверенных методов лечения в отношении снижения смертности. Всё это диктует необходимость поиска эффективных инструментов стратификации риска ХСНсФВ, которые будут способствовать оптимизации терапии и служить научным плацдармом для проведения дальнейших исследований лекарственных препаратов.

Известно, что существенный вклад в развитие и прогрессирование ХСН вносит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и гиперпродукция её конечного эффектора альдостерона. Данные многочисленных исследований показывают, что увеличение плазменного уровня альдостерона приводит к значимому возрастанию риска развития инфаркта миокарда, фибрилляция предсердий, cerebrovasкулярных катастроф, хронической болезни почек, сердечно-сосудистой и общей смертности [4, 5, 6, 7]. У пациентов с первичным альдостеронизмом сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность в несколько раз превышает таковую в общей популяции [5, 8, 9].

Среди больных ХСН наибольшая доказательная база прогностической значимости альдостерона и эффективности его блокаторов получена при ХСНнФВ. В то же время исследования, посвящённые роли гиперальдостеронемии у лиц с ХСНсФВ, крайне малочисленны, а при-

менение антагонистов минералокортикоидных рецепторов с целью улучшения кардиоваскулярного прогноза этой когорты пациентов пока не увенчалось успехом. Ранее нами было доказано, что гиперальдостеронемия у пациентов с ХСНсФВ нередко возникает при длительном применении блокаторов РААС [10], будучи тесно ассоциированной с ухудшением углеводного обмена [11], развитием прогностически неблагоприятных желудочковых аритмий [12] и прогрессированием ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) [13].

Цель исследования — оценка прогностического значения вторичного гиперальдостеронизма у больных ХСНсФВ.

Материалы и методы

Было проведено проспективное исследование с участием 158 пациентов с ХСНсФВ. Основными критериями исключения являлись первичный гиперальдостеронизм, вторичный гиперальдостеронизм почечного и печеночного генеза и приём антагонистов минералокортикоидных рецепторов в течение предшествующих 6 нед. Подробное описание критериев включения и исключения приведено в ранее опубликованной работе [11]. Все участники подписали информированное согласие. Протокол исследования и форма информированного согласия для пациентов были одобрены комиссией по вопросам биоэтики при Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького (протокол заседания № 2 от 22.04.2016 г.).

На этапе включения у пациентов были собраны следующие данные: пол, возраст, курение (на момент исследования), функциональный класс (ФК) ХСН в соответствии с классификацией Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), сопутствующие заболевания, принимаемая лекарственная терапия, артериальное давление (АД), индекс массы тела, основные лабораторные и эхокардиографические показатели.

Лабораторные анализы включали оценку уровня альдостерона, гемоглобина, натрия, креатинина, NT-proBNP, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), глюкозы натощак, гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и калия крови.

Концентрацию альдостерона измеряли иммуноферментным методом на фотометре «Multiskan» (Thermo Electron, Германия) с использованием тест-систем DRG (Германия), при этом забор крови выполняли после

30-минутного отдыха в положении лёжа натошак утром в течение 2 – 3 часов после пробуждения. Гиперальдостеронемия диагностировалась при плазменном уровне гормона, превышающем верхнюю границу референтного интервала (> 160 пг/мл).

Уровень креатинина сыворотки крови определяли кинетическим методом Яффе. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Уровень NT-proBNP определяли с помощью количественного иммунологического теста на аппарате Cardiac Reader («Roche», Германия) с использованием стандартных наборов (Roche Diagnostics). Пороговым значением NT-proBNP для верификации диагноза ХСН считали 125 пг/мл. Определение уровня глюкозы венозной крови проводили натошак колориметрическим глюкозоксидазным методом, HbA1c — турбидиметрическим методом, ХС-ЛПНП — с помощью прямого энзиматического метода на анализаторе Olympus 480 (Beckman Coulter, США). Уровень калия в сыворотке крови оценивали с помощью ион-селективных электродов на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas C 311» (Roche Diagnostics, Германия).

Трансторакальная эхокардиография выполнялась в М-модальном, двухмерном и доплеровском режимах на системе ультразвукового исследования сердца «Aplio MX SSA-780 A» (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония) в положении больного на левом боку или спине. Исследования проводились в левой парастернальной позиции по длинной и короткой осям, а также в апикальной четырёх- и двухкамерной позициях. Определяли объём левого предсердия, индексированный к площади поверхности тела, конечно-диастолический и конечно-систолический объёмы, ФВ ЛЖ, толщину задней стенки ЛЖ в диастолу, толщину межжелудочковой перегородки, относительную толщину стенок ЛЖ и индекс массы миокарда ЛЖ. Гипертрофию ЛЖ диагностировали при индексе массы миокарда ЛЖ ≥ 115 г/м² у мужчин и ≥ 95 г/м² у женщин.

Состояние диастолической функции ЛЖ оценивалось с помощью импульсного доплеровского исследования трансмитрального кровотока и тканевого доплеровского исследования диастолического подъёма основания ЛЖ. При этом определялись показатели максимальных скоростей раннего диастолического наполнения (Е) и наполнения в систолу предсердий (А), септальной и латеральной скорости движения кольца митрального клапана (е'), индексированного объёма левого предсердия и максимальной скорости трикуспидальной регургитации. Диастолическую дисфункцию ЛЖ диагностировали при наличии у пациента как минимум трёх из следующих признаков:

- скорости движения кольца митрального клапана е' (септальная е' < 7 см/сек и латеральная е' < 10 см/сек);
- отношения скорости Е митрального потока к средней скорости движения митрального кольца $E/e'_{cp} (> 14)$;
- индекса объёма левого предсердия (> 34 мл/кв. м);
- максимальной скорости трикуспидальной регургитации ($> 2,8$ м/сек).

После исходного обследования проводилось наблюдение за пациентами, при этом первичной конечной точкой исследования являлась смерть от любых причин. Больные наблюдались до истечения 36 мес. с момента включения или смерти в зависимости от того, что наступило раньше. Вторичными конечными точками исследования считали сердечно-сосудистую смерть, смерть, не связанную с сердечно-сосудистыми заболеваниями, госпитализацию в связи с декомпенсацией ХСН, изменение ФК ХСН и значимое снижение ФВ ЛЖ.

Определение факта госпитализации по поводу ХСН и классификация причин смерти проводилось двумя независимыми опытными клиницистами на основании медицинской документации и / или свидетельства о смерти. В случае разногласий окончательное решение принималось третьим клиницистом. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний была дополнительно классифицирована как смерть от фатального инфаркта миокарда, ХСН и других причин (внезапная сердечная смерть, смерть от инсульта, смерть после кардиохирургического вмешательства). Внезапная сердечная смерть была определена как внезапная неожиданная смерть либо смерть в течение 1 часа после появления симптомов. Не сердечно-сосудистая смертность была классифицирована как смерть от фатальной инфекции, злокачественных новообразований и других причин.

Оценку ФК ХСН и ФВ ЛЖ проводили у выживших пациентов спустя 36 мес. от начала исследования. Значимым снижением ФВ ЛЖ считали переход пациента их категории сФВ в категорию промежуточной ФВ (пФВ) либо нФВ.

Статистический анализ результатов выполняли на персональном компьютере с помощью программного обеспечения «Jamovi 1.2.2». Категориальные данные выражали в процентах, непрерывные — как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$) либо как медиану и интерквартильные интервалы ($Me (Q_1-Q_3)$). Сравнения между группами проводились с использованием t-критерия Стьюдента при нормальном законе распределения данных и с помощью критерия Вилкоксона при отличном от нормального. Для сравнения категориальных величин применяли метод анализа таблиц сопряжённости с использованием критерия χ^2 . Для выявления факторов, связанных с гиперальдостеронемией, использовался однофакторный и многофакторный пошаговые линейные регрессионные анализы. Взаимосвязь между признаками выражалась через отношение шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ) и V-критерий Крамера. Статистически значимыми различия считались при уровне $p < 0,05$.

Результаты

При исходном лабораторном исследовании гиперальдостеронемия была выявлена у 59 из 158 пациентов (37,3 %, 95 % ДИ: 30,0 – 45,0 %). Между пациентами с повышенным и нормальным уровнем альдостерона были выявлены достоверные различия по возрасту, ФК ХСН, распространённости сопутствующих состояний, структурным параметрам миокарда и уровню лабораторных показателей (табл. 1).

Таблица / Table 1

Клиническая характеристика пациентов
Clinical characteristic of patients

Параметр / <i>Parameters</i>	Все пациенты / <i>All patients</i> (n=158)	Нормальный уровень альдосте- рона / <i>Normal Ald</i> (n=99)	Повышенный уровень альдосте- рона / <i>High Ald</i> (n=59)	P
Возраст, годы <i>Age, years</i>	69,9±6,35	71,9±5,77	66,5±5,88	<0,001
Мужчины/Женщины, n (%) <i>Male/Female, n (%)</i>	58/100 (36/64 %)	35/64 (35/65 %)	23/36 (39/61 %)	0,775
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности, n (%) <i>NYHA class, n (%)</i>				
I	14 (9%)	10 (10%)	4 (7%)	0,674
II	74 (47%)	56 (57%)	18 (31%)	0,003
III	70 (44%)	33 (33%)	37 (63%)	<0,001
Индекс массы тела, кг/м ² <i>Body mass index, kg/m²</i>	28 (26-33)	27 (24-31)	32 (27.5-35.5)	<0,001
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. <i>Systolic blood pressure, mm Hg</i>	134±15,2	132±14,5	139±16,2	0,033
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. <i>Diastolic blood pressure, mm Hg</i>	87,6±6,62	86,2±6,54	89,3±7,52	0,07
Курение <i>Current smoke</i>	31 (20%)	23 (23%)	8 (14%)	0,203
Артериальная гипертензия, n (%) <i>Arterial hypertension, n (%)</i>	158 (100 %)	99 (100)	59 (100)	-
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) <i>Myocardial infarction, n (%)</i>	76 (48%)	41 (41%)	35 (60%)	0,044
Фибрилляция предсердий, n (%) <i>Atrial fibrillation, n (%)</i>	37 (23%)	17 (17%)	20 (34%)	0,027
Сахарный диабет, n (%) <i>Diabetes mellitus, n (%)</i>	42 (27%)	19 (19%)	23 (39%)	0,011
Хроническая обструктивная болезнь легких и/или астма, n (%) <i>Chronic obstructive pulmonary disease and / or</i> <i>asthma, n (%)</i>	23 (15%)	7 (7%)	16 (27%)	0,001
Нарушение функции почек <i>Renal dysfunction, n (%)</i>	84 (53,2%)	41 (41,4%)	43 (72,9%)	<0,001
Ожирение, n (%) <i>Obesity, n (%)</i>	67 (42%)	29 (29%)	38 (64%)	<0,001
Лекарственная терапия: <i>Medical treatment:</i>				
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фер- мента, n (%) <i>Angiotensin-converting enzyme inhibitors, n (%)</i>	140 (89%)	86 (87%)	54 (91,5%)	0,53
Антагонисты рецепторов к ангиотензину-2, n (%) <i>Angiotensin-2 receptor antagonists, n (%)</i>	18 (11%)	13 (13%)	5 (8,5%)	0,53

Параметр / <i>Parameters</i>	Все пациенты / <i>All patients</i> (<i>n</i> =158)	Нормальный уровень альдосте- рона / <i>Normal Ald</i> (<i>n</i> =99)	Повышенный уровень альдосте- рона / <i>High Ald</i> (<i>n</i> =59)	P
Бета-блокаторы, n (%) <i>Beta-blockers, n (%)</i>	133 (83,6%)	81 (81,8%)	52 (88,1%)	0,4
Антагонисты кальция, n (%) <i>Calcium antagonists, n (%)</i>	36 (22,8%)	21 (21,2%)	15 (25,4%)	0,67
Диуретики, n (%) <i>Diuretics, n (%)</i>	98 (62,0%)	55 (55,6%)	43 (72,9%)	0,045
Эхокардиографические параметры: <i>Echocardiographic parameters:</i>				
Фракция выброса левого желудочка, % <i>Left ventricular ejection fraction, %</i>	53,1±2,01	53,4±2,26	52,8±1,78	0,9
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ² <i>Left ventricular myocardial mass index, g/m²</i>	135 (122-150)	132 (118-144)	144 (131-157)	0,001
E/e'	13,0±2,61	12,4±2,22	14,0±2,91	<0,001
Объем левого предсердия, мл/м ² <i>Left atrial volume, ml/m²</i>	37 (36-40)	37 (35-39)	39 (36-41)	0,003
Лабораторные параметры: <i>Laboratory parameters:</i>				
Альдостерон крови, пг/мл <i>Blood aldosterone, pg/ml</i>	121 (97,3-184)	102 (92-118)	196 (179-243)	<0,001
Калий крови, ммоль/л <i>Blood potassium, mmol/l</i>	4,52±0,53	4,64±0,52	4,31±0,47	<0,001
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л <i>Low density lipoproteins, mmol/l</i>	3,80 (2,80-4,47)	3,40 (2,70-4,05)	4,40 (3,80-4,70)	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	299 (197-461)	224 (165-302)	480 (356-623)	<0,001
Креатинин, мкмоль/л <i>Creatinine, μmol/L</i>	90,5 (78-115)	86 (76-98,5)	106 (92,5-117)	<0,001
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/ ^{1,73} <i>Glomerular filtration rate, ml/min/^{1,73}</i>	58 (48,5-73)	66 (53-79)	52 (46-67,5)	0,002

Примечание: непрерывные данные приводятся как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$) либо как медиана и интерквартильные интервалы ($Me (Q_1-Q_3)$); p — различия между пациентами с нормальным и повышенным уровнем альдостерона.

Note: continuous data are given as the mean and standard deviation ($M \pm SD$) or as median and interquartile intervals ($Me (Q1-Q3)$); p — differences between patients with normal and high aldosterone levels.

Медиана периода наблюдения составила 32 месяца (28 – 38 месяцев), в течение которых умерли 50 (37,6 %) пациентов. Сердечно-сосудистая смерть была зарегистрирована у 32 (20,3 %) больных, смерть по другим причинам наступила в 18 (11,4 %) случаев. В связи с ухудшением ХСН были госпитализированы 65 (41,1%) пациентов. Детальная характеристика исходов представлена в табл. 2.

Сравнительный анализ показал, что лица с гиперальдостеронемией чаще госпитализировались по поводу декомпенсации ХСН и имели худшую выживаемость по сравнению с больными с исходно нормальным уровнем альдостерона. Детальный анализ причин летальных исхо-

дов определил, что различия в уровне общей смертности достигались только за счёт случаев сердечно-сосудистой смерти, в то время как смертность по другим причинам достоверно не различалась между группами. Наиболее частой причиной сердечно-сосудистой смерти была ХСН, в свою очередь различия в частоте фатального инфаркта миокарда и других фатальных кардиоваскулярных событий не достигли статистической достоверности (табл. 2). Анализ конкретных причин не сердечно-сосудистой смерти также показал отсутствие статистически значимых связей с уровнем альдостерона.

Таблица / Table 2

Характеристика исходов в группах, n (%)
Outcomes in groups, n (%)

Параметр / Parameters	Все пациенты / All patients (n=158)	Нормальный уро- вень альдостерона / Normal Ald (n=99)	Повышенный уро- вень альдостерона / High Ald (n=59)	P
Смерть от всех причин <i>All-causes death</i>	50 (31,6 %)	23 (23,2 %)	27 (45,8 %)	0,003
Сердечно-сосудистая смерть, в том числе: <i>Cardiovascular death, including:</i>	32 (20,3 %)	15 (15,2 %)	17 (28,8 %)	0,039
смерть от ХСН, <i>Death from HF</i>	19 (12,0 %)	7 (7,1 %)	12 (20,3 %)	0,013
смерть от фатального инфаркта миокарда, <i>Death from myocardial infarction</i>	9 (5,7 %)	5 (5,1 %)	4 (6,8 %)	0,65
смерть от других причин <i>Death from other causes</i>	4 (2,5 %)	3 (3,0 %)	1 (1,7 %)	0,6
Не сердечно-сосудистая смерть, в том числе: <i>Non cardiovascular death, including:</i>	18 (11,4 %)	8 (8,1 %)	10 (16,9 %)	0,09
смерть от инфекции <i>Death from infection</i>	8 (5,1 %)	4 (4,0 %)	4 (6,8 %)	0,44
смерть от злокачественных новообразований <i>Death from cancer</i>	7 (4,4 %)	3 (3,0 %)	4 (6,8 %)	0,27
смерть от других причин <i>Death from other causes</i>	3 (1,9 %)	1 (1,0 %)	2 (3,4 %)	0,29
Госпитализация по поводу ХСН <i>Hospitalization due to HF</i>	65 (41,1 %)	30 (30,3 %)	35 (59,3 %)	< 0,001

К концу периода наблюдения среди 108 выживших пациентов 40 (37%) больных увеличили ФК ХСН по сравнению с исходным, а 35 (32,4%) перешли в категорию

пФВ или снФВ. Доля больных с ухудшением ФК ХСН и снижением ФВ ЛЖ была достоверно выше в группе гиперальдостеронемии (табл. 3).

Таблица / Table 3

Динамика функционального класса ХСН и фракции выброса левого желудочка к концу периода наблюдения
Changes in functional class of chronic heart failure and left ventricular ejection fraction at the end of follow-up

Параметр / Parameters	Все пациенты / All patients (исходно / initially n=158, конечно / finally n=108)	Нормальный уровень альдостерона / Normal Ald (исходно / initially n=99, конечно / finally n=76)	Повышенный уровень альдостерона / High Ald (исходно / initially n=59, конечно / finally n=32)	P
ФК ХСН исходно <i>FC CHF class initially</i>	2 (2-3)	2 (2-3)	3 (2-3)	< 0,001
ФК ХСН конечно <i>NYHA class finally</i>	2 (2-3)	2 (2-3)	3 (3-3)	< 0,001
Ухудшение ФК ХСН <i>Worsening of NYHA class</i>	40/108 (37,0%)	23/76 (30,3%)	17/32 (53,1%)	0,025
ФВ ЛЖ исходно <i>LVEF initially</i>	53,1±2,01	53,4±2,26	52,8±1,78	0,9
ФВ ЛЖ конечно <i>LVEF finally</i>	49,9±5,68	50,9±5,42	47,6±5,67	0,005
Значимое снижение ФВ ЛЖ <i>Significant decrease in LVEF</i>	35/108 (32,4%)	19/76 (25,0%)	16/32 (50,0%)	0,011

Примечание: ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность. ДЛЯ ПЕРЕВОДА Непрерывные данные приводятся как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$) либо как медиана и интерквартильные интервалы ($Me (Q_1-Q_3)$); категориальные данные приводятся как абсолютное число пациентов с событием по отношению к общему числу пациентов в группе и их процентная доля; p — различия между пациентами с нормальным и повышенным уровнем альдостерона.

Note: LVEF — left ventricular ejection fraction; FC CHF — functional class of chronic heart failure. Continuous data are given as the mean and standard deviation ($M \pm SD$) or as median and interquartile intervals ($Me (Q_1-Q_3)$); categorical data are presented as the absolute number of patients with event in relation to the total number of patients in the group and their percentage; p — differences between patients with normal and high aldosterone levels.

Однофакторный регрессионный анализ показал, что наличие гиперальдостеронемии было достоверно связано с общей и сердечно-сосудистой смертностью, госпитализацией и смертью по причине ХСН, ухудшением ФК ХСН и снижением ФВ ЛЖ (табл. 4). Однако после поправки на возраст, коморбидные состояния, принимаемую терапию, эхокардиографические параметры и уровень биомаркеров взаимосвязь между высоким уровнем альдостерона крови и сердечно-сосудистой смертностью в целом была утрачена. По сравнению с лицами с нормальным уровнем

альдостерона наличие гиперальдостеронемии ассоциировалось с достоверным возрастанием риска смерти от всех причин (скорректированное ОШ 1,64; 95% ДИ 1,23 – 7,65, $P = 0,033$), сердечно-сосудистой смерти (ОШ 1,86; 95% ДИ 1,02 – 6,97, $P = 0,046$) и смерти от ХСН (ОШ 1,56; 95% ДИ 1,14 – 11,3, $P = 0,021$). В многофакторной модели сохранялось значимое влияние гиперальдостеронемии и на течение ХСН, в частности на госпитализации по поводу декомпенсации заболевания, прогрессирование ФК и снижение ФВ.

Таблица / Table 4

Взаимосвязь гиперальдостеронемии с исходами и течением ХСН
Association of hyperaldosteronemia with outcomes and severity of HF

Конечные точки / End points	ОШ / OR	95% ДИ / 95% CI	V Крамера / V Cramer's
Однофакторный анализ Univariate analysis			
Общая смертность <i>All-cause mortality</i>	2,79	1,39-5,57	0,234
Сердечно-сосудистая смертность <i>Cardiovascular mortality</i>	2,27	1,03-4,98	0,164
Смерть от ХСН <i>Death from HF</i>	3,36	1,24-9,09	0,197
Не сердечно-сосудистая смертность <i>Non cardiovascular mortality</i>	2,32	0,86-6,26	0,135
Госпитализация по поводу ХСН <i>Hospitalization for HF</i>	3,35	1,71-6,58	0,285
Ухудшение ФК ХСН <i>Worsening of NYHA class</i>	2,61	1,12-6,11	0,216
Значимое снижение ФВ ЛЖ <i>Significant decrease in LVEF</i>	3,00	1,26-7,13	0,244
Многофакторный анализ* <i>Multivariate analysis *</i>			
Общая смертность <i>All-cause mortality</i>	1,64	1,23-7,65	-
Сердечно-сосудистая смертность <i>Cardiovascular mortality</i>	1,86	1,02-6,97	-
Смерть от ХСН <i>Death from HF</i>	1,56	1,14-11,3	-
Госпитализация по поводу ХСН <i>Hospitalization for HF</i>	2,14	1,34-9,68	-
Ухудшение ФК ХСН <i>Worsening of NYHA class</i>	1,32	1,03-8,68	-
Значимое снижение ФВ ЛЖ <i>Significant decrease in LVEF</i>	2,16	1,12-9,56	-

Примечание: ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность; * — приведены скорректированные отношения шансов с учетом возраста, сопутствующей патологии, принимаемой терапии, эхокардиографических показателей и уровня биомаркеров.

Note: LVEF — left ventricular ejection fraction, HF — heart failure; * — adjusted odds ratios for age, comorbidity, therapy, echocardiographic parameters, and biomarker levels are given.

Обсуждение

В настоящее время высокая прогностическая значимость плазменного уровня альдостерона убедительно продемонстрирована у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца (ИБС) [14, 15, 16, – 17]. В исследовании OPERA [18] более высокие уровни альдостерона крови у лиц с инфарктом миокарда, даже находящиеся в пределах физиологических значений, были связаны с повышенным риском желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма, повторного инфаркта, инсульта, ХСН и смерти. В крупном исследовании LURIC с участием более 3000 пациентов с ИБС плазменная концентрация альдостерона являлась независимым предиктором сердечно-сосудистых катастроф и смерти от всех причин даже при уровне ниже верхнего порогового значения. Анализ конкретных причин смерти показал, что альдостерон был связан с более высоким риском внезапной сердечной смерти и фатального инсульта, причем эта связь была обнаружена как у пациентов с хронической ИБС, так и у лиц с острым коронарным синдромом. У последних взаимосвязь между уровнем альдостерона и сердечно-сосудистой смертностью сохранялась даже при нормальной или минимально сниженной систолической функции ЛЖ, что подтверждает сообщения о положительном эффекте антагонистов минералокортикоидных рецепторов при инфаркте миокарда независимо от наличия систолической дисфункции [19, 20]. Подробный анализ показал, что концентрации альдостерона выше 48 пг/мл, нижнего предела нормы, уже может приводить к повреждениям органов-мишеней.

В пользу важнейшей прогностической роли гиперальдостеронемии свидетельствуют и результаты досрочно прекращенного в 2005 г. исследования ILLUMINATE [21] по оценке эффективности применения ингибитора белка-переносчика эфиров холестерина (БПЭХ) торцетрапиба. Это первый препарат данной группы, механизм действия которого направлен на повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Применение торцетрапиба у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями действительно приводило к увеличению уровня ХС-ЛПВП на 70%, а также к снижению концентрации ХС-ЛПНП на 25%, но сопровождалось увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности, обусловленной повышением концентрации альдостерона крови и АД. В 2012 г. были опубликованы результаты III фазы исследования dal-OUTCOMES [22], в ходе которого оценивалась эффективность второго экспериментального препарата, относящегося к классу ингибиторов БПЭХ, далцетрапиба. Исследование также было прекращено досрочно после получения результатов промежуточного анализа, которые свидетельствовали об отсутствии снижения риска сердечно-сосудистых осложнений при приёме далцетрапиба по сравнению с плацебо, несмотря на увеличение концентрации ХС-ЛПВП почти на 30%. По мнению некоторых экспертов, одной из причин отрицательных результатов исследования могло стать небольшое, но клинически значимое повышение уровня систолического АД, возможно, вызванное гиперальдостеронемией. Влияние ингибиторов БПЭХ на уровень альдостерона не подтвердилось в исследовании

ACCELERATE [23], посвящённом оценке эффективности эвацетрапиба у пациентов высокого кардиоваскулярного риска. Препарат способствовал повышению ХС-ЛПВП и снижению ХС-ЛПНП, не изменяя при этом плазменной концентрации альдостерона. Тем не менее улучшение липидного профиля не сопровождалось снижением кардиоваскулярных событий и смертности.

Доказательства неблагоприятного влияния гиперальдостеронемии на прогноз были получены и среди пациентов с ХСН. Еще в 1990 г. небольшое исследование CONSENSUS показало, что уровень альдостерона является независимым предиктором смерти у пациентов с тяжёлой декомпенсированной ХСН [24]. Дальнейшие клинические исследования подтвердили, что более высокие концентрации гормона связаны с повышенной смертностью при ХСН при длительном наблюдении, при этом риск возрастает в большей степени при сочетанном повышении уровня альдостерона и кортизола [25].

Однако проведённые на сегодняшний день исследования, посвящённые оценке влияния альдостерона на прогноз ХСН, включали либо пациентов с нФВ, либо больных с различной систолической функцией ЛЖ. Мы впервые продемонстрировали влияние альдостерона на прогноз в популяции больных ХСНсФВ. Результаты нашего исследования показали, что повышение плазменного уровня альдостерона широко распространено среди пациентов с ХСНсФВ даже вне фазы декомпенсации и регистрируется в 37% случаев. По всей видимости, оно представляет собой явление вторичного альдостеронизма, обусловленного наличием АГ, различных внекардиальных состояний (ожирение, хроническое обструктивное заболевание лёгких, почечная дисфункция, сахарный диабет), а также феноменом ускользания альдостерона из-под лекарственного контроля ингибиторами РААС. Возможные механизмы взаимосвязи между гиперальдостеронемией и сопутствующими состояниями подробно описаны нами в предыдущих публикациях [26].

Примечательно, что влияние гиперальдостеронемии на течение и исход ХСН сохранялось и после учёта таких общепринятых предикторов кардиоваскулярного прогноза, как возраст, структурные параметры миокарда и уровень некоторых биомаркеров. Это даёт основание полагать, что добавление альдостерона в существующие модели прогнозирования ХСН поможет улучшить их предсказательную ценность и оптимизировать медикаментозную терапию у пациентов высокого риска.

На сегодняшний день серьёзная доказательная база для лечения пациентов с ХСНсФВ, к сожалению, отсутствует. Результаты исследования TOPCAT и данные крупных мета-анализов показывают, что антагонисты минералокортикоидных рецепторов снижают смертность и частоту госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам только при нФВ, но не при сФВ [27, 28]. В то же время известно, что ХСНсФВ представляет собой довольно разнородное по своим причинам и механизмам развития состояние. Возможно, антагонисты альдостерона действительно не докажут эффективности в улучшении прогноза в широкой популяции больных ХСНсФВ, но смогут способствовать снижению риска смерти у определённых категорий больных. Наша работа позволяет предполагать, что назначение препаратов, блокирующих минерало-

кортикоидные рецепторы, может быть оправдано у лиц с гиперальдостеронемией, однако для проверки данной гипотезы необходимы дальнейшие исследования.

Помимо главной цели — определения прогностической значимости гиперальдостеронемии у больных ХСНсФВ — выполнение данной работы позволило решить ряд дополнительных задач. Так, нами было установлено, что трёхлетняя выживаемость больных ХСНсФВ даже при оптимальной медикаментозной терапии заболеваний, лежащих в основе, составляет 68,4%. Также было выявлено, что на протяжении 3 лет наблюдения каждый третий пациент с ХСНсФВ переходит в категорию пФВ или нФВ, а гиперальдостеронемия является независимым предиктором ухудшения систолической функции ЛЖ.

Определённым лимитирующим фактором работы стала относительно небольшая выборка пациентов, что ограничило возможность изучения взаимосвязи уровня альдостерона с рядом конкретных причин сердечно-сосудистой смертности, такими как внезапная сердечная смерть, инсульт, кардиохирургические вмешательства. Дальнейшие более крупные исследования позволят ответить на поставленные вопросы.

Выводы

У пациентов с ХСНсФВ повышенный уровень альдостерона крови ассоциируется с достоверным возрастанием риска госпитализаций по поводу декомпенсации заболевания, прогрессирования ХСН и нарушения систолической функции ЛЖ. Наличие гиперальдостеронемии у данной когорты больных является независимым предиктором общей, сердечно-сосудистой смерти и смерти от ХСН.

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

REFERENCES

1. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. // *Российский кардиологический журнал*. – 2016. – №8. – С.7-13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
2. Steinberg B.A., Zhao X., Heidenreich P.A., Peterson E.D., Bhatt D.L., et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. // *Circulation*. – 2012. – V.126(1). – P. 65-75. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770
3. Oktay A.A., Rich J.D., Shah S.J. The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction. // *Curr Heart Fail Rep*. – 2013. – V. 10(4). DOI: 10.1007/s11897-013-0155-7
4. Mentz R.J., Bakris G.L., Waeber B., McMurray J.J., Gheorghiadu M., et al. The past, present and future of renin-angiotensin aldosterone system inhibition. // *Int J Cardiol*. – 2013. – V. 167(5). – P. 1677-1687. doi:10.1016/j.ijcard.2012.10.007
5. Milliez P., Girerd X., Plouin P.-F., Blacher J., Safar M.E., Mourad J.J. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. // *J Am Coll Cardiol*. – 2005. – V. 45(8). – P. 1243-1248. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.01.015
6. Murin J. Cardiovascular effects of aldosterone. // *Bratisl Lek Listy*. – 2005. – V. 106(1). – P. 3-19.
7. Sata M., Fukuda D. Crucial role of renin-angiotensin system in the pathogenesis of atherosclerosis. // *J Med Invest*. – 2010. – V. 57(1-2). – P. 12-25. DOI: 10.2152/jmi.57.12
8. Catena C., Colussi G., Nadalini E., Chiuch A., Baroselli S., et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. // *Arch Intern Med*. – 2008. – V. 168(1). – P. 80-85. DOI: 10.1001/archinternmed.2007.33
9. Young W.F. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2007. – V. 66(5). – P. 607-618. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02775.x
10. Шевелёк А.Н. Влияние терапии блокаторами ренин-ангиотензиновой системы на уровень альдостерона кро-
11. Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
12. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, Peterson ED, Bhatt DL, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012;126(1):65-75. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770
13. Oktay AA, Rich JD, Shah SJ. The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10(4):401-10. DOI: 10.1007/s11897-013-0155-7
14. Mentz RJ, Bakris GL, Waeber B, McMurray JJ, Gheorghiadu M, et al. The past, present and future of renin-angiotensin aldosterone system inhibition. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):1677-87. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.10.007
15. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1243-8. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.01.015
16. Murin J. Cardiovascular effects of aldosterone. *Bratisl Lek Listy*. 2005;106(1):3-19.
17. Sata M, Fukuda D. Crucial role of renin-angiotensin system in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Med Invest*. 2010;57(1-2):12-25. DOI: 10.2152/jmi.57.12
18. Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med*. 2008;168(1):80-5. DOI: 10.1001/archinternmed.2007.33
19. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(5):607-618. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02775.x
20. 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*

- ви у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. // *Медицинский вестник Юга России*. – 2020. – Т.11, №4. – С. 67-73. DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-4-67-73
11. Шевелёк А.Н. Взаимосвязь плазменных уровней альдостерона и показателей углеводного обмена при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – Т.26(1). – С. 3991. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-3991
 12. Шевелёк А.Н. Взаимосвязь гиперальдостеронемии с электрофизиологической активностью миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. // *Архивъ внутренней медицины*. – 2020. – Т.10(5). – С. 382-389. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-382-389
 13. Шевелёк А.Н. Взаимосвязь уровня альдостерона крови со структурно-функциональным состоянием левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2021. – Т. 20(2). – С. 2640. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2640
 14. Resic N., Durak-Nalbantic A., Dzibur A., Begic A., Begic E. Serum aldosterone as predictor of progression of coronary heart disease in patients without signs of heart failure after acute myocardial infarction. // *Med Arch*. – 2018. – V. 72(6). – P. 406-409. doi: 10.5455/medarh.2018.72.406-409
 15. Mignano A., Pitruzzella V., Arnone G., Arnone M.T., Rotolo A. et al. Prognostic role of aldosterone in patients with acute coronary syndrome: short and medium term follow-up. // *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. – 2014. – V. 15(1). – P. 27-32. DOI: 10.2459/JCM.0b013e328364129c
 16. Hillaert M.A., Lentjes E.G., Kemperman H., van der Graaf Y., Nathoe H.M., et al. Aldosterone, atherosclerosis and vascular events in patients with stable coronary artery disease. // *Int J Cardiol*. – 2013. – V. 167(5). – P. 1929-1935. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.05.034
 17. Ivanec F., Susen S., Mouquet F., Pigny P., Cuilleret F., et al. Aldosterone, mortality, and acute ischaemic events in coronary artery disease patients outside the setting of acute myocardial infarction or heart failure. // *Eur Heart J*. – 2012. – V. 33(2). – P. 191-202. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs176
 18. Beygui F., Montalescot G., Vicaute E., Rouanet S., Van Belle E., et al. Aldosterone and long-term outcome after myocardial infarction: A substudy of the french nationwide Observatoire sur la Prise en charge hospitalière, l'Evolution à un an et les caractéristiques de patients présentant un infarctus du myocarde avec ou sans onde Q (OPERA) study. // *Am Heart J*. – 2009. – V. 157(4). – P. 680-687. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.12.013
 19. Tomaschitz A., Pilz S., Ritz E., Meinitzer A., Boehm B.O., März W. Plasma aldosterone levels are associated with increased cardiovascular mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. // *Eur Heart J*. – 2010. – V. 31(10). – P. 1237-1247. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq019
 20. Hayashi M., Tsutamoto T., Wada A., Tsutsui T., Ishii C., et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. // *Circulation*. – 2003. – V. 107(20). – P. 2559-2565. DOI: 10.1161/01.CIR.0000068340.96506.0F
 21. Barter P.J., Caulfield M., Eriksson M., Grundy S.M., Kastelein J.J., et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. // *N Engl J Med*. – 2007. – V. 357(21). – P. 2109-22. DOI: 10.1056/NEJMoa0706628
 22. Schwartz G.G., Olsson A.G., Abt M., Ballantyne C.M., Barter P.J., et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. // *N Engl J Med*. – 2012;367(22):2089-99. DOI: 10.1056/NEJMoa1206797
 23. Lincoff A.M., Nicholls S.J., Riesmeyer J.S., Barter P.J., Brewer H.B., et al. Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. // *N Engl J Med*. – 2017;376(20):1933-1942. DOI: 10.1056/NEJMoa1707554
 24. Shevelok A.N. Relationship of plasma aldosterone levels and carbohydrate metabolism in heart failure with preserved ejection fraction. // *Russian Journal of Cardiology*. – 2021;26(1):3991. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-3991
 25. Shevelok A.N. Association between hyperaldosteronemia and electrophysiological myocardial activity in heart failure with preserved ejection fraction. // *The Russian Archives of Internal Medicine*. – 2020;10(5):382-389. (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-382-389
 26. Shevelok A.N. Relationship between plasma aldosterone and left ventricular structure and function in patients with heart failure with preserved ejection fraction. // *Cardiovascular Therapy and Prevention*. – 2021;20(2):2640. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2640
 27. Resic N, Durak-Nalbantic A, Dzibur A, Begic A, Begic E. Serum Aldosterone as Predictor of Progression of Coronary Heart Disease in Patients Without Signs of Heart Failure After Acute Myocardial Infarction. // *Med Arch*. – 2018;72(6):406-409. DOI: 10.5455/medarh.2018.72.406-409
 28. Mignano A, Pitruzzella V, Arnone G, Arnone MT, Rotolo A, et al. Prognostic role of aldosterone in patients with acute coronary syndrome: short and medium term follow-up. // *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. – 2014;15(1):27-32. DOI: 10.2459/JCM.0b013e328364129c
 29. Hillaert MA, Lentjes EG, Kemperman H, van der Graaf Y, Nathoe HM, et al. Aldosterone, atherosclerosis and vascular events in patients with stable coronary artery disease. // *Int J Cardiol*. – 2013;167(5):1929-35. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.05.034
 30. Ivanec F, Susen S, Mouquet F, Pigny P, Cuilleret F, et al. Aldosterone, mortality, and acute ischaemic events in coronary artery disease patients outside the setting of acute myocardial infarction or heart failure. // *Eur Heart J*. – 2012;33(2):191-202. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs176
 31. Beygui F, Montalescot G, Vicaute E, Rouanet S, Van Belle E, et al. Aldosterone and long-term outcome after myocardial infarction: A substudy of the french nationwide Observatoire sur la Prise en charge hospitalière, l'Evolution à un an et les caractéristiques de patients présentant un infarctus du myocarde avec ou sans onde Q (OPERA) study. // *Am Heart J*. – 2009;157(4):680-7. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.12.013
 32. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Meinitzer A, Boehm BO, März W. Plasma aldosterone levels are associated with increased cardiovascular mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. // *Eur Heart J*. – 2010;31(10):1237-47. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq019
 33. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, Tsutsui T, Ishii C, et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. // *Circulation*. – 2003;107(20):2559-65. DOI: 10.1161/01.CIR.0000068340.96506.0F
 34. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. // *N Engl J Med*. – 2007;357(21):2109-22. DOI: 10.1056/NEJMoa0706628
 35. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. // *N Engl J Med*. – 2012;367(22):2089-99. DOI: 10.1056/NEJMoa1206797
 36. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, et al. Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. // *N Engl J Med*. – 2017;376(20):1933-1942. DOI: 10.1056/NEJMoa1707554

- 2109-2122. DOI: 10.1056/NEJMoa0706628
22. Schwartz G.G., Olsson A.G., Abt M., Ballantyne C.M., Barter P.J., et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. // *N Engl J Med.* – 2012. – V. 367(22). – P. 2089-2099. DOI: 10.1056/NEJMoa1206797
23. Lincoff A.M., Nicholls S.J., Riesmeyer J.S., Barter P.J., Brewer H.B., et al. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. // *N Engl J Med.* – 2017. – V.376(20). – P. 1933-1942. DOI: 10.1056/NEJMoa1609581
24. Swedberg K., Eneroth P., Kjekshus J., Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. // *Circulation.* – 1990. – V. 82(5). – P. 1730-1736. DOI: 10.1161/01.cir.82.5.1730
25. Güder G., Bauersachs J., Frantz S., Weismann D., Alolio B., et al. Complementary and incremental mortality risk prediction by cortisol and aldosterone in chronic heart failure. // *Circulation.* – 2007. – V. 115(13). – P. 1754-1761. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653964
26. Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н. 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
27. Ezekowitz J.A., McAlister F.A. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. // *Eur Heart J.* – 2009. – V. 30(4). – P. 469-77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn543
28. Xu Y., Qiu Z., Yang R., Wu Y., Cheng X. Efficacy of mineralocorticoid receptor antagonists in postmyocardial infarction patients with or without left ventricular dysfunction: A meta-analysis of randomized controlled trials. // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – V. 97(51). – P. e13690. DOI: 10.1097/MD.00000000000013690
- DOI: 10.1056/NEJMoa1609581
24. Swedberg K., Eneroth P., Kjekshus J., Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. // *Circulation.* 1990;82(5):1730-1736. DOI: 10.1161/01.cir.82.5.1730
25. Güder G., Bauersachs J., Frantz S., Weismann D., Alolio B., et al. Complementary and incremental mortality risk prediction by cortisol and aldosterone in chronic heart failure. // *Circulation.* 2007;115(13):1754-61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653964
26. Vatutin N.T., Shevelok 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.) DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-92-98
27. Ezekowitz J.A., McAlister F.A. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. // *Eur Heart J.* 2009;30(4):469-77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn543
28. Xu Y., Qiu Z., Yang R., Wu Y., Cheng X. Efficacy of mineralocorticoid receptor antagonists in postmyocardial infarction patients with or without left ventricular dysfunction: A meta-analysis of randomized controlled trials. // *Medicine (Baltimore).* 2018;97(51):e13690. DOI: 10.1097/MD.00000000000013690

Информация об авторе

Анна Николаевна Шевелёк, к.м.н., доцент, 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. SPIN-код РИНЦ 8049-8539. ORCID: 0000-0001-6192-2576. E-mail: a.shevelok@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.shevelok@mail.ru.

Получено / Received: 27.04.2021

Принято к печати / Accepted: 14.05.2021