

УДК 616.125–008.318:577.175.5

Іванов В. П., д-р мед. наук, професор кафедри внутрішньої медицини № 3;
Данілевич Т. Д., асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Роль альдостерону в розвитку фібриляції передсердь, антиальдостеронова концепція в upstream-терапії

Резюме. Багато наукових досліджень вказує на вагомий взаємозв'язок між гіперальдостеронізмом і виникненням різноманітних порушень серцевого ритму, в тому числі й фібриляції передсердь (ФП). Серед усіх аритмій саме ФП спричиняє найбільшу кількість госпіталізацій, асоціюється з великою кількістю ускладнень і є значною проблемою для практичної охорони здоров'я. Відомим фактом є те, що альдостерон сприяє розвитку інтерстиціального фіброзу за рахунок проліферації фібробластів і активації синтезу колагену, впливає на характер електролітного обміну, вегетативну регуляцію, сприяє розвитку системного запалення та оксидативного стресу. Фіброз є морфологічною основою скоротливої дисфункції, гетерогенності міокарда, створює умови для формування вогнищ re-entry та виникнення ФП. Отже, логічно, що саме блокада альдостеронових рецепторів буде призводити до зворотних наслідків і, апоріорі, до позитивних гемодинамічних, антиремоделювальних і антиаритмічних ефектів у хворих із серцево-судинними захворюваннями.

Ключові слова: альдостерон, фібриляція передсердь, спіронолактон, еплеренон, upstream-терапія.

Упродовж останніх 15 років сформувалися нові погляди щодо провідної ролі альдостерону в патогенезі багатьох серцево-судинних захворювань. Так, крім добре відомої дії альдостерону на нирки (реабсорбція іонів натрію та екскреція калію та водню) та електролітний метаболізм (насамперед кальцієвий, калієвий і магнієвий обміни), альдостерон сприяє розвитку інтерстиціального фіброзу за рахунок проліферації фібробластів і активації синтезу колагену; бере безпосередню участь у розвитку гіпертрофії міокарда та ремоделюванні шлуночків і передсердь і, як наслідок, у розвитку та прогресуванні міокардальної дисфункції; впливає на вегетативну регуляцію (підвищує симпатичну та знижує парасимпатичну активність); сприяє розвитку системного запалення та оксидативного стресу [53, 4]. Перераховані ефекти альдостерону зумовлюють патофізіологічне підґрунтя для розвитку та маніфестації таких розповсюджених захворювань, як атеросклероз, артеріальна гіпертензія (АГ), хронічна серцева недостатність (ХСН) і порушення ритму серця [10].

Значну академічну та практичну зацікавленість зараз викликає проблема порушень серцевого ритму і, в першу чергу, фібриляції передсердь (ФП) на підставі величезної кількості різних серцево-судинних ускладнень, асоційованих із цією аритмією [6]. Водночас більшість дослідників визнає вагому роль альдостерону в розвитку цієї аритмії. Так, багато досліджень доводить збільшення поширеності ФП у пацієнтів із первинним гіперальдостеронізмом [19]. Саме в цієї категорії хворих спостережено підвищення ризику розвитку ФП у 12 разів порівняно з загальною популяцією [34].

В експериментальних дослідженнях на тваринах, у яких створювали перманентно підвищену концентрацію альдостерону в плазмі, упродовж 8 тиж-

нів визначали достовірне збільшення рівня артеріального тиску (АТ) і суттєве накопичення колагену в інтерстиціальному просторі міокарда. Надалі в усіх тварин, які отримували альдостерон, на відміну від контролю, за допомогою електричної стимуляції було спровоковано ФП [41].

Підвищена готовність до виникнення ФП пов'язана з прогресом зменшення ефективного рефрактерного періоду (ЕРП) передсердь. Ці зміни отримали назву феномена електрофізіологічного ремоделювання передсердь [26]. Короткі пароксизми ФП викликають зміни передсердної рефрактерності через збільшення тривалості потенціалу дії та/або порушення механізму адаптації ЕРП до частоти ритму. Процес ремоделювання зачіпає всі функції передсердь: електричну, скоротливу та секреторну, призводячи на кінцевих етапах патогенезу до морфологічних змін – фіброзу. Фіброз є морфологічною основою структурно-функціональної гетерогенності міокарда та створює умови для формування re-entry [9].

Фіброзостимулювальні ефекти альдостерону вивчено достатньо детально. Так, за тривалого (більше 3 тижнів) і стійкого підвищення рівня альдостерону відбувається значне прискорення проліферації фібробластів із вираженою стимуляцією процесів периваскулярного фіброзування (разом із великими, середніми та дрібними судинами, включно з інтраміокардіальними, у передсердях і шлуночках). Альдостерон підвищує експресію месенджерної РНК ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) у кардіоміоцитах, що сприяє локальному утворенню ангіотензину II в міокарді [2, 32].

Експериментальні роботи останніх років виявили збільшення рецепторів до ангіотензину II і рівня АПФ у тканинах лівого передсердя (ЛП) у пацієнтів із ФП. Автори доводять факт суттєвого збільшення щільності цих рецепторів за ФП порівняно з особами з синусовим ритмом [14]. Альдостерон збільшує кількість рецепторів до ангіотензину II 1 типу та потенціює ефекти ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) [13]. Взаємодія ангіотензину II з рецепторами 1 типу, що розташовані на фібробластах серця, призводить до індукції гіперплазії фібробластів, активації біосинтезу колагену та блокування шляхів його деградації [21].

Сьогодні не викликає жодного сумніву наявність патофізіологічного зв'язку гіперальдостеронізму з підвищенням рівня АПФ і ангіотензину II. Експериментально показано збільшення рівня тканинного АПФ і ангіотензину II у міокарді передсердь за персистуючої ФП [15, 37]. Так, стимуляція рецепторів до ангіотензину II ініціює каскад процесів фосфорилування та активує різні мітоген-активувальні протеїнкінази, що призводить до гіпертрофії та апоптозу кардіоміоцитів передсердь, активації фібро- та колагеноутворення [37]. Підвищення концентрації ангіотензину II зменшує транспорт іонів натрію в середину клітини, змінюючи поріг збудливості кардіоміоцитів передсердь [46].

У дослідженнях *in vitro* доведено, що збільшення ангіотензину II сприяє фосфорилуванню білка мембрани CX43 і зміні міжклітинних зв'язків кардіоміоцитів. Порушення міжклітинної взаємодії знижує швидкість поширення хвилі збудження передсерддями та ініціює появу ФП [31]. Крім того, ангіотензин II активує фібробласти та сприяє синтезу фактора росту бета-1 (TGF-бета-1), що призводить до накопичення колагену та запускає процес структурного ремоделювання серця. Останнє значно підвищує ризик ФП [22]. Остеопонтин є ще одним посередником ангіотензину II за впливом на позаклітинний матрикс серця. Він взаємодіє з фібронектином і колагеном, що може мати значення в організації та стабільності міжклітинного матриксу [21].

Експериментальні роботи останніх років виявили збільшення рецепторів до ангіотензину II і рівня ангіотензинперетворювального ферменту в тканинах лівого передсердя в пацієнтів із фібриляцією передсердь.

Показано, що експериментально індукований фіброз на моделях тварин призводить до збільшення частоти виникнення ФП [52]. Водночас виникнення частих нападів ФП, у свою чергу, сприяє суттєвому (у 4 рази) підвищенню вмісту колагену та фібронектину-1 у передсердній тканині [17], замикаючи патологічне коло змін і не залишаючи шансів на позбавлення рецидивів аритмії.

Дослідженнями 2015 року чітко доведено, що як високоінформативний маркер фіброзу міокарда, крім альдостерону, слід розглядати і галектин-3. Рівні цих гормонів значно вищі в пацієнтів із ФП порівняно із хворими без аритмії. Крім того, дослідники демонструють, що за персистуючої форми ФП рівень галектину й альдостерону достовірно вищий, ніж за пароксизмальної форми аритмії [8].

Результати інших досліджень свідчать, що основні геномні ефекти альдостерону залежать від експресії мінералокортикоїдних рецепторів (МКР). Останні розташовані в епітелії нирок, міокарді (кардіоміоцити, клітини ендокарду, фібробласти), судинах, мозку та імунній системі [10]. Якщо немає достовірної різниці в рівні альдостерону, пацієнти з ФП, порівняно з пацієнтами з синусовим ритмом, визначають підвищену експресію МКР. З іншого боку, показано, що швидка деполяризація призводить до збільшення експресії МКР через кальцій-залежні механізми, тим самим підвищуючи чутливість до альдостерону. Альдостерон збільшує внутрішньоклітинний вміст кальцію та призводить до електричного ремоделювання через геномний (мінералокортикоїдозалежний) шлях без оксидативного стресу. Останні дані наводять на думку про те, що можливі ефекти альдостерону в передсердях не залежать від кількості гормону, який утворюється локально, натомість залежать від збільшеної кількості МКР у передсердній тканині [51]. Саме експресія цих рецепторів у передсердях значно вища в пацієнтів із ФП [38].

На сьогодні ідентифіковано вісім генів, які регулюють експресію альдостерону та беруть участь у процесі ремоделювання ЛП і регуляції судинного тонусу [24]. Поліморфізм генів, пов'язаний з активністю альдостеронсинтази, збільшує частоту виникнення ФП [12].

Отже, низка експериментальних і клінічних досліджень доводить факт переконливої ролі активації РААС і підвищеного рівня альдостерону в розвитку структурного й електричного ремоделювання передсердь і розвитку та персистенції ФП.

Проблема профілактики розвитку ФП, виникнення її рецидивів і збереження фізіологічного синусового ритму сьогодні викликає досить велику академічну та практичну зацікавленість. У зв'язку з цим фокус дослідників зосереджений, у першу чергу, не на проблемі антиаритмічної терапії, а на найбільш новій стратегії *upstream-терапії* – терапії «проти течії», метою якої є попередження та гальмування розвитку та прогресування ФП завдяки максимальному впливові на основне серцево-судинне захворювання та можливості патогенетичні ланки розвитку аритмії. При цьому *upstream-терапія* може мати первинно-профілактичний (попередження виникнення нової ФП) і вторинно-профілактичний (попередження рецидивів і переходу аритмії в постійну форму) напрями [44].

Варто зазначити, що сьогодні стратегія *upstream-терапії* у стадії розробки та отримано лише обмежені підтвердження успіху такої концепції. Так, як достатньо перспективний напрям *upstream-терапії* за ФП розглядають антиальдостеронову концепцію, яку реалізують за рахунок застосування блокаторів мінералокортикоїдних рецепторів (БМР) і яка пов'язана з блокадою фізіологічних ефектів альдостерону.

На сьогодні ідентифіковано вісім генів, які регулюють експресію альдостерону та беруть участь у процесі ремоделювання лівого передсердя та регуляції судинного тонусу.

Використання
антиальдостеронової
концепції передбачає
насамперед блокування
процесів фіброзо- та
колагеноутворення та
зменшення характеру
міокардіального
фіброзу передсердь.

Фармакологічний клас БМР містить 3 основні препарати: спіронолактон, еплеренон і канренон. Кожний із них має певні фармакологічні характеристики. Спіронолактон є неселективним конкурентним БМР, який структурно схожий із прогестероном і метаболізується в печінці в активні метаболіти. Крім того, спіронолактон діє як антагоніст андрогенових рецепторів, слабкий антагоніст кортикостероїдних рецепторів і агоніст прогестеронових рецепторів. Така дія спіронолактону на рецептори зумовлює також розвиток його побічних ефектів, зокрема гіперкаліємію, гіпонатріємію, гінекомастію, імпотенцію, порушення менструального циклу, гірсутизм і зниження лібідо. Канренон є активним метаболітом спіронолактону, який характеризується тривалим періодом напіввиведення, сьогодні препарат не зареєстрований в Україні. Еплеренон – похідний від спіронолактону, є селективним БМР з обмеженою перехресною реактивністю для андрогенних і прогестеронових рецепторів, тому не викликає багатьох клінічно важливих побічних ефектів, які фіксують у разі застосування спіронолактону [5].

Використання антиальдостеронової концепції передбачає насамперед блокування процесів фіброзо- та колагеноутворення та зменшення характеру міокардіального фіброзу передсердь. Цей ефект був показаний у експериментальних роботах і пізніше підтверджений у клінічних дослідженнях, які виявили здатність блокади альдостерону знижувати плазмовий рівень кінцевого пептиду проколагену III типу. Зменшення площі вогнищ міокардіального фіброзу може сприяти зменшенню передсердного аритмогенезу, в основі якого лежить електрична гетерогенність, що виникла внаслідок локального розростання сполучної тканини в серцевому м'язі. Антиаритмічний ефект блокади альдостерону зумовлений також і зростанням рівня калію та магнію. Крім того, альдостерон чинить негативний вплив на автономну нервову систему, викликаючи дисбаланс між симпатичним і парасимпатичним відділами, що також призводить до появи серцевих аритмій. Саме антиаритмогенними ефектами, властивими блокаді альдостерону, можна пояснити зменшення ризику раптової серцевої смерті, яке встановлено в рандомізованих клінічних дослідженнях спіронолактону (RALES) і еплеренону (EPHESUS) [48]. В одному з додаткових досліджень у рамках протоколу EPHESUS показано, що еплеренон достовірно зменшує синтез колагену, який оцінювали за рівнем амінотермального пептиду проколагену III типу. Відомим фактом є те, що рівень цього маркера достовірно корелює з ризиком загальної смертності у хворих на ішемічну хворобу серця та відображає активність процесів ремоделювання міокарда після інфаркту міокарда [56]. У рамках нейрогуморальної гілки дослідження RALES встановлено, що в пацієнтів із ХСН спостерігається посилене колагеноутворення, про що свідчило збільшення серологічних маркерів синтезу колагену: вміст амінотермального пептиду проколагену III типу (PIIINP) і фрагментів проколагену I типу (карбокситермінального пептиду – P1CP і амінотермального пептиду – PINP). Також показано, що плазмові рівні PIIINP корелювали зі збільшенням смертності та повторної госпіталізації. Через 6 місяців терапії спіронолактоном спостережено значне зниження плазмових рівнів PIIINP порівняно з групою плацебо, що свідчило про суттєвий вплив препарату на стан колагено- та фіброзоутворення [3].

Під час іншого дослідження було вивчено роль блокади альдостерону на ремоделювання передсердь. Зосередившись на експериментальній моделі серцевої недостатності, дослідники показали, що блокада альдостерону за допомогою спіронолактону суттєво зменшує передсердний фіброз і пригнічує

розвиток ФП [54]. З іншого боку, клінічні дослідження в пацієнтів із ХСН чітко продемонстрували позитивний вплив антагоністів альдостерону на зменшення ризику тривалих порушень серцевого ритму, зокрема й ФП [28].

Експериментально на «собачій моделі» аритмії доведено протективний ефект спіронолактону на функцію та структуру міокарда передсердь. Доведено, що використання препарату зменшує апоптоз, міоліз, активність профіброзних процесів, загибель мітохондрій і надає можливість підтримувати нормальні функціональні параметри шлуночків і передсердь. Останнє переконує, що альдостеронова концепція є потужним інструментом кардіопротекції та в поєднанні з блокаторами РААС може бути розглянута як можливий напрям терапії, спрямованої на попередження виникнення та профілактику розвитку рецидивів ФП [57].

У відкритому проспективному рандомізованому дослідженні SPIR-AF trial було оцінено антиаритмічні ефекти спіронолактону порівняно з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) у пацієнтів із рецидивною ФП у анамнезі та тривалістю аритмії не менше 4 років. У дослідження входило 164 пацієнта (середній вік – 66 років), яких спостерігали впродовж 12 місяців. Пацієнтів було поділено на 4 групи лікування: група А – спіронолактон, еналапріл і β-адреноблокатор; група В – спіронолактон і β-адреноблокатор; група С – еналапріл і β-адреноблокатор і група D – β-адреноблокатор. Первинною кінцевою точкою дослідження було виникнення симптомних епізодів ФП, документально зареєстрованих на електрокардіограмі. Результати дослідження свідчили, що впродовж 3, 6, 9 і 12 місяців спостереження відбулося значне зменшення ($p < 0,001$) частоти випадків ФП у групах, які отримували спіронолактон (групи А та В) порівняно з іншими групами лікування [20].

В іншому дослідженні показано, що застосування спіронолактону впродовж 3 місяців у хворих із резистентною АГ незалежно від плазмового рівня альдостерону призводило до статистично значного зниження рівня систолічного АТ і величини маси міокарда лівого шлуночка (ЛШ). Натомість у підгрупі хворих із гіперальдостеронізмом, на відміну від групи з його нормальним рівнем, антиремоделювальний ефект спіронолактону був більш переконливим, що характеризується більш суттєвим зменшенням об'ємів передсердь і шлуночків і плазмової концентрації натрійуретичного пептиду [27]. Отримані дані переконують у вагомій патофізіологічній ролі альдостерону в розвитку та прогресуванні структурного ремоделювання серця. У свою чергу, дослідження ефективності спіронолактону в пацієнтів похилого віку з АГ і постійною формою ФП продемонструвало позитивний ефект препарату у зменшенні електричної нестабільності міокарда шлуночків і шлуночкової ектопії [7].

Результати вивчення іншого селективного БМР еплеренону свідчили, що препарат має потужний антиремоделюючий ефект щодо міокарда передсердь, що проявляється у зменшенні тиску в ЛП, індексу площі та фракції вкорочення передсердя та активності metalloпротеїназ як маркерів фіброзу [35]. Саме за рахунок цих ефектів дослідники пояснюють профілактичний ефект еплеренону щодо індукції ФП і зменшення середньої тривалості епізодів аритмії в пацієнтів із серцевою недостатністю. В окремих дослідженнях показано позитивний антиаритмічний ефект еплеренону щодо передсердних тахіаритмій, який реалізовано через вплив препарату на стан електричного ремоделювання передсердь [47].

Експериментально доведено вазопротекторний ефект еплеренону в тварин, що характеризується зменшенням локального запалення та некрозу, ступеня макрофагальної інфільтрації та синтезу циклооксигенази-2 у стінці судин [42].

Порівняльне дослідження антигіпертензивної ефективності еплеренону й еналаприлу в спонтанно гіпертензивних і чутливих до сільової лінії Вістар-Кіото показало практично однакову ефективність препаратів у зниженні АТ. Натомість використання еплеренону супроводжувалося більш потужним ефектом у попередженні розвитку гіпертрофії міокарда ЛШ. Антиремоделювальний ефект еплеренону реалізувався, як вважають дослідники, переважно за рахунок гальмування інтерстиціального фіброзування та зменшення сполучкотканинної модифікації. Цими самими ефектами дослідники пояснюють більш суттєвий вплив еплеренону порівняно з еналаприлом на еластичність аорти [16]. Переконливий антиремоделювальний ефект еплеренону на судини був підтверджений і в інших експериментальних дослідженнях [49].

В інших дослідженнях продемонстровано переваги еплеренону над атенололом за впливом на структурно-функціональні властивості артерій і медіатори запалення крові [45]. Результати дослідження з використанням експериментальної моделі інфаркту міокарда в щурів показали, що в разі додавання до ірбесартану еплеренон викликав підвищення фракції викиду ЛШ та інгібував його ремоделювання [25].

Дослідження 4E Left Ventricular Hypertrophy Study (Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy), у якому брали участь пацієнти з гіпертонічною хворобою та верифікованою гіпертрофією ЛШ, показало практично однакові антигіпертензивні та антиремоделювальні ефекти еплеренону (200 мг/добу) і еналаприлу (10 мг/добу). При цьому антиремоделювальний ефект препаратів оцінювали за характером регресу гіпертрофії ЛШ за даними магнітно-резонансної томографії. Так, за використання еплеренону впродовж 9 місяців реєстрували зменшення маси міокарда ЛШ на 14,5 г, у той час як за використання еналаприлу – на 19,7 г. У свою чергу комбінація цих двох препаратів призводила до більш переконливого антигіпертензивного й антиремоделювального ефектів (зниження маси міокарда ЛШ на 27,2 г) [39, 1]. Останнє демонструвало, що комбінація блокаторів РААС і антиальдостеронових рецепторів значно підвищує ефективність терапії для попередження розвитку та прогресування гіпертрофії ЛШ.

Результати дослідження EMPHASIS-HF демонструють профілактичний ефект еплеренону щодо передсердного аритмогенезу та розвитку ФП. Так, упродовж 2 років спостереження нові випадки ФП реєстрували в 2,7 % пацієнтів, які отримували еплеренон, у порівнянні з 4,5 % пацієнтів, які отримували плацебо ($p < 0,05$). Додавання еплеренону до стандартної терапії ХСН (іАПФ/сартани, бета-адреноблокатори) приводило до зменшення нових випадків ФП на 42 % [50, 55]. Натомість позитивні протективні ефекти еплеренону не залежали від наявності/відсутності випадків ФП у анамнезі.

Результати японського дослідження, що включило 161 хворого з тривалою персистою ФП після проведення катетерної абляції, показують значно вищу ефективність еплеренону в попередженні рецидивів ФП порівняно з іАПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину II упродовж 24 місяців спостереження (частка хворих, у яких не було рецидивів аритмії, – 60 проти 49 % відповідно, $p = 0,011$). Проведений однофакторний аналіз надав можливість з'ясувати, що частота ранніх післяопераційних рецидивів ФП корелювала з тривалістю епізодів ФП ($p < 0,001$) і величиною розміру ЛП ($p = 0,017$). Натомість терапія еплереноном асоційована зі збереженням синусового ритму після катетерної абляції ($p = 0,022$) [29].

У мета-аналізі 19 рандомізованих досліджень, які оцінювали ефективність лікування різними антагоністами альдостерону (спіронолактон, еплеренон і канреонат калію), продемонстровано переконливий прогнозомодифікаційний (зниження загальної смертності на 20 %) і гемодинамічний (підвищення фракції викиду ЛШ на 3,1 %) ефекти цієї групи препаратів [23].

ВИСНОВКИ

Отже, велика кількість експериментальних і клінічних досліджень доводить факт переконливої ролі підвищеного рівня альдостерону в розвитку структурного й електричного ремоделювання передсердь, розвитку та персистенції ФП. З урахуванням наведених даних необхідно є подальша розробка заходів, спрямованих на попередження розвитку та прогресування ФП, що надає перспективу щодо підвищення ефективності лікування, збільшення тривалості та якості життя цих пацієнтів. Розробка наукового напрямку upstream-терапії за ФП на підставі вивчення клінічної ефективності БМР видається достатньо перспективною, актуальною та практично важливою терапевтичною стратегією, спрямованою на підвищення ефективності лікування цієї аритмії.

Ivanov V. P., Doctor of Medical Science, Professor of the Department of Internal Medicine no. 3;
Danilevich T. D., Teaching Assistant of the Propedevtic Department of Internal Medicine
 National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Role of aldosterone in atrial fibrillation, mineralocorticoid receptor antagonists conception in upstream-therapy

Summary. Atrial fibrillation (AF) is the most common type of arrhythmias. Recently, it sets the primary role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathophysiology of AF. The role of aldosterone in the pathogenesis of AF being studied through the influence on the structural remodeling of the heart. Aldosterone causes a substrate for atrial arrhythmias characterized by atrial fibrosis, myocyte hypertrophy, and conduction disturbances. Aldosterone antagonists treatment may be a simple and effective in primary and secondary prevention of paroxysmal and persistent AF. Upstream-therapy is the promising issue in the treatment of AF. The possible beneficial effects of renin-angiotensin-aldosterone system blockade mineralocorticoid receptor antagonists in AF prevention have been demonstrated in different experimental and clinical studies. Pharmacological class of mineralocorticoid receptor blockers includes 3 main medications: spironolactone, eplerenone and canrenone. There is growing mass of evidence, from both theoretical and experimental studies, to suggest that upstream therapy using spironolactone or eplerenone may lead to the inhibition of atrial muscle fibrosis. Antiarrhythmic effect of aldosterone blockade may explain the reduction in the risk of sudden cardiac death, which was established in randomized clinical trials of spironolactone (RALES) and eplerenone (EPHESUS). In an open prospective randomized study SPIR-AF trial were evaluated antiarrhythmic effects of spironolactone compared with blockers of angiotensin-converting enzyme (ACE) in patients with recurrent AF. Results of the study EMPHASIS-HF demonstrate preventive effect of eplerenone on atrial fibrosis and development of AF. The results of the Japanese study that includes patients with prolonged persistent AF after catheter ablation, show higher efficiency eplerenone in preventing recurrence of AF compared with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers II (ARBs). In a meta-analysis of 19 randomized trials that evaluated the effectiveness of different treatment aldosterone antagonist (spironolactone, eplerenone and kanreonat of potassium) demonstrated reduction of total mortality by 20 % and good hemodynamic effects of this group of drugs.

Keywords: aldosterone, atrial fibrillation, spironolacton, eplerenon, upstream-therapy.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Багрий А. Э. Новая возможность комбинированной терапии при тяжелой артериальной гипертензии: эплеренон / А. Э. Багрий, Е. А. Коваль // *Здоров'я України*. – 2009. – № 18 (1). – С. 11–13.
2. Багрий А. Э. Место антагонистов альдостерона в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: сегодня и завтра / А. Э. Багрий // *Новости медицины и фармации. Кардиология*. – 2010. – № 338. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/15050>.
3. Беловол А. Н. Антагонисты минералокортикоидных (альдостероновых) рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности / А. Н. Беловол // *Здоров'я України*. – 2009. – № 17. – С. 51–53.
4. Воронков Л. Г. Альдостерон и его блокада при сердечно-сосудистой патологии / Л. Г. Воронков // *Серцева недостатність*. – 2013. – № 1. – С. 53–61.
5. Гиляревский С. Р. Роль антагонистов рецепторов альдостерона в профилактике и лечении сердечно-сосудистых и почечных заболеваний: реальность и перспективы / С. Р. Гиляревский, М. В. Голшмид, И. М. Кузьмина // *Русский медицинский журнал*. – 2014. – № 23. – С. 1689–1698.
6. Діагностика та лікування фібриляції передсердь: рекомендації Робочої групи з порушень ритму серця Асоціації кардіологів України. – Київ, 2015. – С. 9–13.
7. Ена Л. М. Эффективность спиронолактона у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий / Л. М. Ена, И. В. Мудрук // *Кардиология: от науки к практике*. – 2012. – № 1. – С. 46–55.
8. Ионин В. А. Галектин-3 и альдостерон у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом / В. А. Ионин, А. В. Соболева, О. В. Листопад [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2015. – № 4. – С. 79–83.
9. Какучая Т. Т. Неаритмические препараты в лечении фибрилляции предсердий / Т. Т. Какучая, Н. Г. Кочладзе // *Анналы аритмологии*. – 2005. – № 3. – С. 32–39.
10. Минушкина Л. О. Эплеренон – селективный блокатор рецепторов альдостерона / Л. О. Минушкина, Д. А. Затеищikov // *Фарматека*. – 2007. – № 3 (138). – С. 10–17.
11. Albert N. M., Yancy C. W., Liang L., Zhao X., Hernandez A. F., Peterson E. D., Cannon Ch. P., Fonarow G. C. (2009) Use of aldosterone antagonists in heart failure. *Journal of the American Medical Association*, vol. 302, pp. 1658–1665.
12. Amir O., Amir R. E., Paz H., Mor R., Sagiv M., Lewiset B. S. (2008) Aldosterone synthase gene polymorphism as a determinant of atrial fibrillation in patients with heart failure. *American Journal of Cardiology*, vol. 102, pp. 326–329.
13. Bauersachs J., Fraccarolo D. (2003) Aldosterone antagonism in addition to angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure. *Minerva Cardioangiologica*, vol. 51, p. 155–164.
14. Boldt A., Wetzel U., Weigl J., Garbade J., Lauschke J., Hindricks G., Kottkamp H., Gummert J. F., Dhein S. (2003) Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 42, pp. 1785–1792.
15. Boos C. J., Lip G. Y. H. (2005) Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in atrial fibrillation: from pathophysiology to clinical trials. *Journal of Human Hypertension*, vol. 19, pp. 855–859.
16. Burla A. K., Neves M. F., Oigman W., Mandarim-de-Lacerda C. A. (2007) Eplerenone offsets cardiac and aortic adverse remodeling in spontaneously hypertensive rats. *International Journal of Cardiology*, vol. 114, no. 1, pp. 64–70.
17. Burstein B., Qi X. Y., Yeh Y. H., Calderone A., Nattel S. (2007) Atrial cardiomyocyte tachycardia alters cardiac fibroblast function: A novel consideration in atrial remodeling. *Cardiovascular Research*, vol. 76, pp. 442–452.
18. Casacalang-Verzosa G., Gersh B. J., Tsang T. S. M. (2008) Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implication for atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 51, pp. 1–11.
19. Catena C., Colussi G., Nadalini E., Chiuch A., Baroselli S., Lapenna R., Sechi L. A. (2008) Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Archives of Internal Medicine*, vol. 168, pp. 80–85.
20. Dabrowski R., Borowiec A., Smolis-Bak E., Kowalik I., Sosnowski C., Kraska A., Kazimierska B., Wozniak J., Zareba W., Szwed H. (2010) Effect of combined spironolactone- β -blocker \pm enalapril treatment on occurrence of symptomatic atrial fibrillation episodes in patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation (SPIR-AF study). *American Journal of Cardiology*, vol. 106, pp. 1609–1614.
21. Diez J. (2004) Profibrotic effects of angiotensin II in the heart a matter of mediators. *Hypertension*, vol. 43, p. 1164.
22. Ehrlich J. R., Hohnloser S. H., Nattel S. (2006) Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *European Heart Journal*, vol. 27, pp. 512–518.

23. Ezekowitz J. A., McAlister F. A. (2009) Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. *European Heart Journal*, vol. 30, pp. 459–477.
24. Fejes-Toth G., Naray-Fejes-Toth A. (2007) Early aldosterone-regulated genes in cardiomyocytes: clues to cardiac remodeling? *Endocrinology*, vol. 148, pp. 1502–1510.
25. Fraccarollo D., Galuppo P., Schmidt I., Ertl G., Bauersachs J. (2005) Additive amelioration of left ventricular remodeling and molecular alterations by combined aldosterone and angiotensin receptor blockade after myocardial infarction. *Cardiovascular Research*, vol. 67, pp. 97–105.
26. Fuster V., Ryden L. E., Cannom D. S., Crijns H. J., Curtis A. B., Ellenbogen K. A., Halperin J. L., Le Heuzey J. Y., Kay G. N., Lowe J. E., Olsson S. B., Prystowsky E. N., Tamargo J. L., Wann S., Smith S. C. Jr., Jacobs A. K., Adams C. D., Anderson J. L., Antman E. M., Halperin J. L., Hunt S. A., Nishimura R., Ornato J. P., Page R. L., Riegel B., Priori S. G., Blanc J. J., Budaj A., Camm A. J., Dean V., Deckers J. W., Despres C., Dickstein K., Lekakis J., McGregor K., Metra M., Morais J., Osterspey A., Tamargo J. L., Zamorano J. L. (2006) ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary. *European Heart Journal*, vol. 27, pp. 1979–2030.
27. Gaddam K., Corros C., Pimenta E., Ahmed M., Denney T., Aban I., Inusah S., Gupta H., Lloyd S. G., Oparil S., Husain A., Dell'Italia L. J., Calhoun D. A. (2010) Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical study. *Hypertension*, vol. 55, pp. 1137–1142.
28. Gao X., Peng L., Adhikari Ch. M., Lin J., Zuo Zh. (2007) Spironolactone reduced arrhythmia and maintained magnesium homeostasis in patients with congestive heart failure. *Journal of Cardiac Failure*, vol. 13, pp. 170–177.
29. Ito Y., Yamasaki H., Naruse Y., Yoshida K., Kaneshiro T., Murakoshi N., Igarashi M., Kuroki K., Machino T., Xu D., Kunugita F., Sekiguchi Y., Sato A., Tada H., Aonuma K. (2013) Effect of eplerenone on maintenance of sinus rhythm after catheter ablation in patients with long-standing persistent atrial fibrillation. *American Journal of Cardiology*, vol. 7, pp. 1012–1018.
30. Jessup M., Abraham W. T., Casey D. E., Feldman A. M., Francis G. S., Ganiats T. G., Konstam M. A., Mancini D. M., Rahko P. S., Silver M. A., Stevenson L. W., Yancy C. W. (2009) 2009 Focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*, vol. 119, pp. 1977–2016.
31. Kasi V. S., Xiao H. D., Shang L. L., Iravanian S., Langberg J., Witham E. A., Jiao Z., Gallego C. J., Bernstein K. E., Dudley S. C. (2007) Cardiac-restricted angiotensin-converting enzyme overexpression causes conduction defects and connexin dysregulation. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory*, vol. 293, pp. 182–192.
32. Marney A. M., Brown N. J. (2007) Aldosterone and endorgan damage. *Clinical Science*, vol. 113, pp. 267–278.
33. Milliez P., DeAngelis N., Rucker-Martin C., Vicaud E., Robidel E., Beaufrils P., Delcayre C., Hatem S. N. (2005) Spironolactone reduces fibrosis of dilated atria during heart failure in rats with myocardial infarction. *European Heart Journal*, vol. 26, pp. 2193–2199.
34. Milliez P., Girerd X., Plouin P. F., Blacher J., Safar M. E., Mourad J. J. (2005) Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 45, pp. 1243–1248.
35. Moe G. W., Laurent G., Dumanovskaia L., Konig A., Hu X., Dorian P. (2008) Matrix metalloproteinase inhibition attenuates atrial remodeling and vulnerability to atrial fibrillation in a canine model of heart failure. *Journal of Cardiac Failure*, vol. 14, no. 9, pp. 768–776.
36. Oakes R. S., Badger T. J., Kholmovski E. G., Akoum N., Burgon N. S., Fish E. N., Blauer J. J., Rao S. N., DiBella E. V., Segerson N. M., Daccarett M., Windfelder J., McGann C. J., Parker D., MacLeod R. S., Marrouche N. F. (2009) Detection and quantification of left atrial structural remodeling using delayed enhancement MRI in patients with atrial fibrillation. *Circulation*, vol. 119, pp. 1758–1767.
37. Oudot A., Vergely C., Ecamot-Laubriet A., Rochette L. (2003) Angiotensin II activates NADPH oxidase in isolated rat hearts subjected to ischaemia-reperfusion. *European Journal of Pharmacology*, vol. 462, pp. 145–154.
38. Pei D. A., Li L., Xu Z. Y. (2007) Expression of mineralocorticoid receptor and 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human atria during chronic atrial fibrillation: study of 25 cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, vol. 87, pp. 816–819.
39. Pitt B., Reichek N., Willenbrock R., Zannad F., Phillips R. A., Roniker B., Kleiman J., Krause S., Burns D., Williams G. H. (2003) Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation*, vol. 108, pp. 1831–1838.
40. Rassi A. N., Cavender M. A., Fonarow G. C., Cannon C. P., Hernandez A. F., Peterson E. D., Peacock W. F., Laskey W. K.,

Rosas S. E., Zhao X. (2013) Temporal trends and predictors in the use of aldosterone antagonists post-acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 61, pp. 35–40.

41. Reil J.-C., Hohl M., Selejan S., Lipp P., Drautz F., Kazakow A., Munz B. M., Muller P., Steendijk P., Reil G.-H., Allesie M. A., Bohm M., Neuberger H.-R. (2012) Aldosterone promotes atrial fibrillation. *European Heart Journal*, vol. 33, pp. 2098–2108.

42. Rocha R., Rudolph A. E., Friedrich G. E., Nachowiak D. A., Kekec B. K., Blomme E. A. G. (2002) Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory*, vol. 283, pp. 1802–1810.

43. Samuel J. L., Delcayre C. (2010) Heart failure: aldosterone antagonists are underused by clinicians. *Nature Reviews Cardiology*, vol. 7, pp. 125–127.

44. Savelieva I., Camm A. J. (2007) Is there any hope for angiotensin-converting enzyme inhibitors in atrial fibrillation? *American Heart Journal*, vol. 154, pp. 403–406.

45. Savoia C., Touyz R. M., Amiri F., Schiffrin E. L. (2008) Selective mineralocorticoid receptor blocker eplerenone reduces resistance artery stiffness in hypertensive patients. *Hypertension*, vol. 51, pp. 432–439.

46. Shang L. L., Sanyal S., Pfahnl A. E. (2008) NF- κ B-dependent transcriptional regulation of the cardiac *scn5a* sodium channel by angiotensin II. *The American Journal of Physiology – Cell Physiology*, vol. 294, pp. 372–390.

47. Shroff S. C., Ryu K., Martovitz N. L., Hoit B. D., Stambler B. S. (2006) Selective aldosterone blockade suppresses atrial tachyarrhythmias in heart failure. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 17, pp. 534–541.

48. Struthers A. D., Under T. (2012) Physiology of aldosterone and pharmacology of aldosterone blockers. *European Heart Journal*, vol. 33, no. 22, pp. 2782–2795.

49. Suzuki G., Morita H., Mishima T., Sharov V. G., Todor A., Tanhehco E. J., Rudolph A. E., McMahon E. G., Goldstein S., Sabbah H. N. (2002) Effects of long-term monotherapy with eplerenone, a novel aldosterone blocker, on progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. *Circulation*, vol. 106, pp. 2967–2972.

50. Swedberg K. (2011) Abstract: Late breaking trials. *Proceedings of European Society of Cardiology Heart Failure Association Congress* (Gothenburg, Sweden, May 21–24).

51. Tsai C. T., Chaing F. T., Tseng C. D., Hwang J.-J., Kuo K.-T., Wu C.-K., Yu C.-C., Wang Y.-C., Lai L.-P., Lin J.-L. (2010) Increased expression of mineralocorticoid receptor in human atrial fibrillation and a cellular model of atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 55, pp. 758–770.

52. Verheule S., Sato T., Everett T. T., Engle S. K., Otten D., Rubart-von der Lohe M., Nakajima H. O., Nakajima H., Field L. J., Olgin J. E. (2004) Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by over-expression of TGF- β 1. *Circulation Research*, vol. 94, pp. 1458–1465.

53. Viengchareun S., Le Menuet D., Martinier L., Munier M., Pascual-Le Tallec L., Lommes M. (2007) The mineralocorticoid receptor: insights into its molecular and (patho)physiological biology. *Nuclear Receptor Signaling*, vol. 5, p. 12.

54. Yang S. S., Han W., Zhou H. Y., Dong G., Wang B.-C., Huo H., Wei N., Cao Y., Zhou G., Xiu Ch.-H., Li W.-M. (2008) Effects of spironolactone on electrical and structural remodeling of atrium in congestive heart failure dogs. *Chinese Medical Journal*, vol. 121, pp. 38–42.

55. Zannad F., McMurray J., Krum H., Veldhuisen D. J. V., Swedberg K., Shi H., Vincent J., Pocock S. J., Pitt B. (2011) EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *The New England Journal of Medicine*, 364, vol. 11, p. 21.

56. Zannad F., Ketelslegers J.-M., Schiffrin E. L., Williams G., Garthwaite S., He W., Patni R., Pitt B. (2004) The effect of eplerenone on markers of cardiac fibrosis: insights from EPHEsus (abstr.). *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 43, suppl. A.

57. Zhao J., Li J., Li Y., Shan H., Gong Y., Yang B. (2010) Effects of spironolactone on atrial structural remodeling in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged atrial pacing. *British Journal of Pharmacology*, vol. 159, pp. 1584–1594.

REFERENCES

1. Bagriy A. E., Koval Ye. A. (2009) Novaya vozmozhnost kombinirovanoi terapii pri tyazhelyy arterialnoy gipertenzii: eplerenon [A new way of combination therapy for severe hypertension: eplerenone]. *Zdorovia Ukrainy*, vol. 18, no. 1, pp. 11–13. (in Russ.)

2. Bagriy A. E. (2010) Mesto antagonistov aldosterona v lechenii serdechno-sosudistykh zabolevaniy: segodnya i zavtra. *Novosti meditsiny i farmatsii. Kardiologiya*, vol. 338. Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/15050>. (in Russ.)

3. Belovol A. N. (2009) Antagonisty mineralokortikoidnykh (aldosteronovykh) retseptorov v lechenii khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [The antagonists of the mineralocorticoid (aldosterone) receptor in the treatment of chronic heart failure]. *Zdorovia Ukrainy*, pp. 51–53. (in Russ.)
4. Voronkov L. G. (2013) Aldosteron i ego blokada pri serdechno-sosudistoy patologii [Aldosterone and its blockade with cardiovascular disease]. *Sertseva nedostatnist*, vol. 1, pp. 53–61. (in Russ.)
5. Gilyarevskiy S. R., Golshmid M. V., Kuzmina I. M. (2014) Rol antagonistov retseptorov aldosterona v profilaktike i lechenii serdechno-sosudistyykh i pochechnykh zabolevaniy: realnost i perspektivy [The role of aldosterone receptor antagonists in the prevention and treatment of cardiovascular and renal disease: reality and prospects]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*, vol. 23, pp. 1689–1698. (in Russ.)
6. Association of Cardiologists of Ukraine (2015) *Diagnostyka ta likuvannya fibriljaciji peredserdj: rekomendaciji Robochoji hrupy z porushenij rytmu serca Asociaciji kardiologiv Ukrainy* [Diagnosis and treatment of atrial fibrillation: recommendations of the Working Group arrhythmias Association of Cardiologists of Ukraine]. Kyiv, pp. 9–13. (in Ukr.)
7. Yena L. M., Mudruk I. V. (2012) Effektivnost spironolaktona u patsientov pozhilogo vozrasta s arterialnoy gipertenziej i fibrilyatsiej peredserdij [Spironolactone efficacy in elderly patients with hypertension and atrial fibrillation]. *Kardiologiya: ot nauki k praktike*, vol. 1, pp. 46–55. (in Russ.)
8. Ionin V. A., Soboleva A. V., Listopad O. V., Nifontov S. Ye., Bazhenova Ye. A., Vasileva Ye. Yu., Baranova Ye. I., Shlyakhto Ye. V. (2015) Galektin-3 i aldosteron u patsientov s fibriljatsiej predserdij i metabolicheskim sindromom [Galectin-3 and aldosterone in patients with atrial fibrillation and the metabolic syndrome]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*, vol. 4, pp. 79–83. (in Russ.)
9. Kakuchaya T. T., Kochladze N. G. (2005) Nearitmicheskie preparaty v lechenii fibriljatsii predserdij [Antiarrhythmic drugs in the treatment of atrial fibrillation]. *Annaly aritmologii*, vol. 3, pp. 32–39. (in Russ.)
10. Minushkina L. O., Zateyshchikov D. A. (2007) Eplerenon – selektivnyy blokator retseptorov aldosterona [Eplerenone – the selective aldosterone receptor blocker]. *Farmateka*, vol. 1383, pp. 10–17. (in Russ.)
11. Albert N. M., Yancy C. W., Liang L., Zhao X., Hernandez A. F., Peterson E. D., Cannon C. P., Fonarow G. C. (2009) Use of aldosterone antagonists in heart failure. *Journal of the American Medical Association*, vol. 302, pp. 1658–1665.
12. Amir O., Amir R. E., Paz H., Mor R., Sagiv M., Lewiset B. S. (2008) Aldosterone synthase gene polymorphism as a determinant of atrial fibrillation in patients with heart failure. *American Journal of Cardiology*, vol. 102, pp. 326–329.
13. Bauersachs J., Fraccarolo D. (2003) Aldosterone antagonism in addition to angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure. *Minerva Cardioangiologica*, vol. 51, p. 155–164.
14. Boldt A., Wetzel U., Weigl J., Garbade J., Lauschke J., Hindricks G., Kottkamp H., Gummert J. F., Dhein S. (2003) Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 42, pp. 1785–1792.
15. Boos C. J., Lip G. Y. H. (2005) Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in atrial fibrillation: from pathophysiology to clinical trials. *Journal of Human Hypertension*, vol. 19, pp. 855–859.
16. Burla A. K., Neves M. F., Oigman W., Mandarim-de-Lacerda C. A. (2007) Eplerenone offsets cardiac and aortic adverse remodeling in spontaneously hypertensive rats. *International Journal of Cardiology*, vol. 114, no. 1, pp. 64–70.
17. Burstein B., Qi X. Y., Yeh Y. H., Calderone A., Nattel S. (2007) Atrial cardiomyocyte tachycardia alters cardiac fibroblast function: A novel consideration in atrial remodeling. *Cardiovascular Research*, vol. 76, pp. 442–452.
18. Casaclang-Verzosa G., Gersh B. J., Tsang T. S. M. (2008) Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implication for atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 51, pp. 1–11.
19. Catena C., Colussi G., Nadalini E., Chiuch A., Baroselli S., Lapenna R., Sechi L. A. (2008) Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Archives of Internal Medicine*, vol. 168, pp. 80–85.
20. Dabrowski R., Borowiec A., Smolis-Bak E., Kowalik I., Sosnowski C., Kraska A., Kazimierska B., Wozniak J., Zareba W., Szwed H. (2010) Effect of combined spironolactone- β -blocker \pm enalapril treatment on occurrence of symptomatic atrial fibrillation episodes in patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation (SPIR-AF study). *American Journal of Cardiology*, vol. 106, pp. 1609–1614.
21. Diez J. (2004) Profibrotic effects of angiotensin II in the heart a matter of mediators. *Hypertension*, vol. 43, p. 1164.
22. Ehrlich J. R., Hohnloser S. H., Nattel S. (2006) Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *European Heart Journal*, vol. 27, pp. 512–518.
23. Ezekowitz J. A., McAlister F. A. (2009) Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. *European Heart Journal*, vol. 30, pp. 459–477.

24. Fejes-Toth G., Naray-Fejes-Toth A. (2007) Early aldosterone-regulated genes in cardiomyocytes: clues to cardiac remodeling? *Endocrinology*, vol. 148, pp. 1502–1510.
25. Fraccarollo D., Galuppo P., Schmidt I., Ertl G., Bauersachs J. (2005) Additive amelioration of left ventricular remodeling and molecular alterations by combined aldosterone and angiotensin receptor blockade after myocardial infarction. *Cardiovascular Research*, vol. 67, pp. 97–105.
26. Fuster V., Ryden L. E., Cannom D. S., Crijs H. J., Curtis A. B., Ellenbogen K. A., Halperin J. L., Le Heuzey J. Y., Kay G. N., Lowe J. E., Olsson S. B., Prystowsky E. N., Tamargo J. L., Wann S., Smith S. C. Jr., Jacobs A. K., Adams C. D., Anderson J. L., Antman E. M., Halperin J. L., Hunt S. A., Nishimura R., Ornato J. P., Page R. L., Riegel B., Priori S. G., Blanc J. J., Budaj A., Camm A. J., Dean V., Deckers J. W., Despres C., Dickstein K., Lekakis J., McGregor K., Metra M., Morais J., Osterspey A., Tamargo J. L., Zamorano J. L. (2006) ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary. *European Heart Journal*, vol. 27, pp. 1979–2030.
27. Gaddam K., Corros C., Pimenta E., Ahmed M., Denney T., Aban I., Inusah S., Gupta H., Lloyd S. G., Oparil S., Husain A., Dell'Italia L. J., Calhoun D. A. (2010) Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical study. *Hypertension*, vol. 55, pp. 1137–1142.
28. Gao X., Peng L., Adhikari Ch. M., Lin J., Zuo Zh. (2007) Spironolactone reduced arrhythmia and maintained magnesium homeostasis in patients with congestive heart failure. *Journal of Cardiac Failure*, vol. 13, pp. 170–177.
29. Ito Y., Yamasaki H., Naruse Y., Yoshida K., Kaneshiro T., Murakoshi N., Igarashi M., Kuroki K., Machino T., Xu D., Kunugita F., Sekiguchi Y., Sato A., Tada H., Aonuma K. (2013) Effect of eplerenone on maintenance of sinus rhythm after catheter ablation in patients with long-standing persistent atrial fibrillation. *American Journal of Cardiology*, vol. 7, pp. 1012–1018.
30. Jessup M., Abraham W. T., Casey D. E., Feldman A. M., Francis G. S., Ganiats T. G., Konstam M. A., Mancini D. M., Rahko P. S., Silver M. A., Stevenson L. W., Yancy C. W. (2009) 2009 Focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*, vol. 119, pp. 1977–2016.
31. Kasi V. S., Xiao H. D., Shang L. L., Iravanian S., Langberg J., Witham E. A., Jiao Z., Gallego C. J., Bernstein K. E., Dudley S. C. (2007) Cardiac-restricted angiotensin-converting enzyme overexpression causes conduction defects and connexin dysregulation. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory*, vol. 293, pp. 182–192.
32. Marney A. M., Brown N. J. (2007) Aldosterone and endorgan damage. *Clinical Science*, vol. 113, pp. 267–278.
33. Milliez P., DeAngelis N., Rucker-Martin C., Vicaut E., Robidel E., Beaufrils Ph., Delcayre Cl., Hatem St. N. (2005) Spironolactone reduces fibrosis of dilated atria during heart failure in rats with myocardial infarction. *European Heart Journal*, vol. 26, pp. 2193–2199.
34. Milliez P., Gierd X., Plouin P. F., Blacher J., Safar M. E., Mourad J. J. (2005) Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 45, pp. 1243–1248.
35. Moe G. W., Laurent G., Dumanovskaia L., Konig A., Hu X., Dorian P. (2008) Matrix metalloproteinase inhibition attenuates atrial remodeling and vulnerability to atrial fibrillation in a canine model of heart failure. *Journal of Cardiac Failure*, vol. 14, no. 9, pp. 768–776.
36. Oakes R. S., Badger T. J., Kholmovski E. G., Akoum N., Burgon N. S., Fish E. N., Blauer J. J., Rao S. N., DiBella E. V., Segerson N. M., Daccarett M., Windfelder J., McGann C. J., Parker D., MacLeod R. S., Marrouche N. F. (2009) Detection and quantification of left atrial structural remodeling using delayed enhancement MRI in patients with atrial fibrillation. *Circulation*, vol. 119, pp. 1758–1767.
37. Oudot A., Vergely C., Ecarnot-Laubriet A., Rochette L. (2003) Angiotensin II activates NADPH oxidase in isolated rat hearts subjected to ischaemia-reperfusion. *European Journal of Pharmacology*, vol. 462, pp. 145–154.
38. Pei D. A., Li L., Xu Z. Y. (2007) Expression of mineralocorticoid receptor and 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human atria during chronic atrial fibrillation: study of 25 cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, vol. 87, pp. 816–819.
39. Pitt B., Reichek N., Willenbrock R., Zannad F., Phillips R. A., Roniker B., Kleiman J., Krause S., Burns D., Williams G. H. (2003) Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation*, vol. 108, pp. 1831–1838.
40. Rassi A. N., Cavender M. A., Fonarow G. C., Cannon C. P., Hernandez A. F., Peterson E. D., Peacock W. F., Laskey W. K., Rosas S. E., Zhao X. (2013) Temporal trends and predictors in the use of aldosterone antagonists post-acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 61, pp. 35–40.

41. Reil J.-C., Hohl M., Selejan S., Lipp P., Drautz F., Kazakow A., Munz B. M., Muller P., Steendijk P., Reil G.-H., Allesie M. A., Bohm M., Neuberger H.-R. (2012) Aldosterone promotes atrial fibrillation. *European Heart Journal*, vol. 33, pp. 2098–2108.
42. Rocha R., Rudolph A. E., Frierdich G. E., Nachowiak D. A., Kekec B. K., Blomme E. A. G. (2002) Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory*, vol. 283, pp. 1802–1810.
43. Samuel J. L., Delcayre C. (2010) Heart failure: aldosterone antagonists are underused by clinicians. *Nature Reviews Cardiology*, vol. 7, pp. 125–127.
44. Savelieva I., Camm A. J. (2007) Is there any hope for angiotensin-converting enzyme inhibitors in atrial fibrillation? *American Heart Journal*, vol. 154, pp. 403–406.
45. Savoia C., Touyz R. M., Amiri F., Schiffrin E. L. (2008) Selective mineralocorticoid receptor blocker eplerenone reduces resistance artery stiffness in hypertensive patients. *Hypertension*, vol. 51, pp. 432–439.
46. Shang L. L., Sanyal S., Pfahnl A. E. (2008) NF- κ B-dependent transcriptional regulation of the cardiac *scn5a* sodium channel by angiotensin II. *The American Journal of Physiology – Cell Physiology*, vol. 294, pp. 372–920.
47. Shroff S. C., Ryu K., Martovitz N. L., Hoit B. D., Stambler B. S. (2006) Selective aldosterone blockade suppresses atrial tachyarrhythmias in heart failure. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, vol. 17, pp. 534–541.
48. Struthers A. D., Under T. (2012) Physiology of aldosterone and pharmacology of aldosterone blockers. *European Heart Journal*, vol. 33, no. 22, pp. 2782–2795.
49. Suzuki G., Morita H., Mishima T., Sharov V. G., Todor A., Tanhehco E. J., Rudolph A. E., McMahon E. G., Goldstein S., Sabbah H. N. (2002) Effects of long-term monotherapy with eplerenone, a novel aldosterone blocker, on progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. *Circulation*, vol. 106, pp. 2967–2972.
50. Swedberg K. (2011) Abstract: Late breaking trials. *Proceedings of European Society of Cardiology Heart Failure Association Congress* (Gothenburg, Sweden, May 21–24).
51. Tsai C. T., Chaing F. T., Tseng C. D., Hwang J.-J., Kuo K.-T., Wu C.-K., Yu C.-C., Wang Y.-C., Lai L.-P., Lin J.-L. (2010) Increased expression of mineralocorticoid receptor in human atrial fibrillation and a cellular model of atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 55, pp. 758–770.
52. Verheule S., Sato T., Everett T. T., Engle S. K., Otten D., Rubart-von der Lohe M., Nakajima H. O., Nakajima H., Field L. J., Olgin J. E. (2004) Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF- β 1. *Circulation Research*, vol. 94, pp. 1458–1465.
53. Viengchareun S., Le Menuet D., Martinerie L., Munier M., Pascual-Le Tallec L., Lombes M. (2007) The mineralocorticoid receptor: insights into its molecular and (patho)physiological biology. *Nuclear Receptor Signaling*, vol. 5, p. 12.
54. Yang S. S., Han W., Zhou H. Y., Dong G., Wang B.-C., Huo H., Wei N., Cao Y., Zhou G., Xiu Ch.-H., Li W.-M. (2008) Effects of spironolactone on electrical and structural remodeling of atrium in congestive heart failure dogs. *Chinese Medical Journal*, vol. 121, pp. 38–42.
55. Zannad F., McMurray J., Krum H., Veldhuisen D. J. V., Swedberg K., Shi H., Vincent J., Pocock S. J., Pitt B. (2011) EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *The New England Journal of Medicine*, 364, vol. 11, p. 21.
56. Zannad F., Ketelslegers J.-M., Schiffrin E. L., Williams G., Garthwaite S., He W., Patni R., Pitt B. (2004) The effect of eplerenone on markers of cardiac fibrosis: insights from EPHEsus (abstr.). *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 43, suppl. A.
57. Zhao J., Li J., Li Y., Shan H., Gong Y., Yang B. (2010) Effects of spironolactone on atrial structural remodeling in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged atrial pacing. *British Journal of Pharmacology*, vol. 159, pp. 1584–1594.

Стаття надійшла в редакцію 23.02.2016 р.