

УДК: 616.127:577.1-616.61

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2019.02.040>

ДИНАМІКА БІОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ І ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST ЗАЛЕЖНО ВІД ЗАСТОСУВАННЯ БЛОКАТОРА МІНЕРАЛОКОРТИКОЇДНИХ РЕЦЕПТОРІВ ЕПЛЕРЕНОНУ ВПРОДОВЖ 3-х І 6-ТИ МІСЯЦІВ

Іванов В.П., Щербак О.В., Масловський В.Ю.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Кафедра внутрішньої медицини №3 (зав. - проф. Іванов В.П.)

Реферат

Мета. Оцінити динаміку біохімічних маркерів міокардального пошкодження і функціонального стану нирок у пацієнтів із інфарктом міокарда без елевації сегменту ST у залежності від застосування блокатора мінералокортикоїдних рецепторів еплеренону впродовж 3-х і 6-ти місяців.

Матеріал і методи. Обстежено 77 пацієнтів (63,6% чоловіків) із інфарктом міокарда без елевації сегменту ST віком від 50 до 79 (в середньому $64,1 \pm 1,0$) років. Усім пацієнтам на 3-ю добу госпіталізації і на 3-й і 6-й місяці спостереження проводили комплексну оцінку біохімічних маркерів міокардального пошкодження і функціонального стану нирок.

Результати й обговорення. Оцінка динаміки гуморально-метаболического статусу пацієнтів з інфарктом міокарда без елевації сегменту ST свідчила, що рівень тропоніну I прогресивно зменшувався незалежно від застосування еплеренону на 6-му місяці спостереження в порівнянні з вихідною величиною. Однак, в групі еплеренону динаміка показника на 6-му місяці носила більш суттєвий характер, також, спостерігалось більш суттєве зменшення рівня показника від 3-го до 6-го місяця лікування. Подібна динаміка спостерігалась із маркерами системного запалення.

Висновки. Встановлено, що при використанні еплеренону у хворих із інфарктом міокарда без елевації сегменту ST, що спостерігається більш суттєве зменшення рівня тропоніну I і маркерів системного запалення на 3-му і 6-му місяцях лікування.

Ключові слова: інфаркт міокарда без елевації сегменту ST, біохімічні маркери, функція нирок

Abstract

DYNAMICS OF BIOCHEMICAL MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE AND RENAL FUNCTIONAL CONDITION IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION WITHOUT ST-ELEVATION IN THE DEPENDENCE OF THE USE OF THE BLOCKER OF MINERALOCORTICOIDE RECEPTORS OF EPLERENONE FOR THE 3 AND 6 MONTHS

IVANOV V.P., SHCHERBAK O.V., MASLOVSKIY V.Yu.
The M.I. Pyrohov National Medical University in Vinnytsia

Aim. To estimate the dynamics of biochemical markers of myocardial damage and functional condition of the kidneys in patients with myocardial infarction without ST-elevation, depending on the use of the mineralocorticoid receptor blocker eplerenone during 3 and 6 months.

Material and Methods. Seventy-seven patients (63.6% of men) with myocardial infarction without ST-elevation aged from 50 to 79 (mean 64.1 ± 1.0) years were examined. All patients underwent a comprehensive assessment of the biochemical markers of myocardial damage and functional state of the kidneys on the 3rd day of hospitalization and during the 3rd and 6th months of the observation.

Results and Discussion. Evaluation of the dynamics of the humoral and metabolic condition of patients with myocardial infarction without ST-elevation indicated that the level of troponin I progressively decreased regardless of the use of eplerenone at the 6th month of observation compared with the original value. However, in the eplerenone group, the dynamics of the indicator for the 6th month was more significant, and a more significant decrease in the level of the indicator from the 3rd to the 6th month of treatment was noted. A similar dynamics was observed with markers of systemic inflammation.

Conclusions. The advantages of using eplerenone in patients with myocardial infarction without ST-elevation, characterized by a more significant decrease in the level of troponin I and markers of systemic inflammation during the 3rd and 6th months of treatment, have been obtained.

Key words: myocardial infarction without ST-elevation, biochemical markers, renal function.

Вступ

Одним із критеріїв несприятливих наслідків після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) є міокардальна гіперекспресія нейро- і імуномедіаторів, яка продовжується в періінфарктній ділянці тривалий час, визначаючи темпи прогресування післяінфарктного ремоделювання [5, 7]. Із приводу цього плазмовий рівень різних нейромедіаторів (біомаркерів) сьогодні розглядається в якості інформативних критеріїв прогнозування перебігу післяінфарктного періоду. При цьому прогностичні

можливості біомаркерної ідентифікації далеко неоднозначні, а можливості мультимаркерної ідентифікації продовжують вивчатись.

У цьому відношенні увага лікарів, насамперед, зосереджена на використанні інформативних і доступних для практичної медицини біомаркерів та їх поєднанні, які б дозволяли прогнозувати перебіг післяінфарктного періоду. Із цього приводу велика увага приділяється мозковому натрійуретичному пептиду (МНУП) та його термінальному фрагменту NT-pro-BNP (як чиннику біомеханічного стресу), тропоніну (як маркеру міокардіального ушкодження) і С-реактивного протеїну (як маркеру системного запалення) [4, 10]. Окрім того, останнім часом велику увагу дослідники приділяють контролю функції нирок як маркеру прогресування міокардіальної дисфункції в ракурсі кардіоренальних порушень і кардіониркового контініуму [6].

Фармакотерапія хворих, які перенесли ІМ, починаючи з 1-го дня, передбачає використання препаратів, які доведено поліпшують прогноз хворих - антитромбоцитарні засоби, статини, бета-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) і блокатори мінералокортикоїдних рецепторів (БМР). На сьогодні доведена здатність більшості з цих засобів впливати на перебіг та прогноз захворювання, а саме: швидкість і характер післяінфарктного ремоделювання міокарда, частоту епізодів дестабілізації коронарного кровообігу і виникнення життєво небезпечних аритмій (ESC, 2015, 2017). Натомість, клінічна і прогноз-модифікуюча ефективність цих препаратів у значній мірі встановлена у хворих з інфарктом міокарда з елевацією сегменту ST (STEMI).

В останній час велика увага приділяється гіперальдостеронемії як чинника прогресування серцевої недостатності (СН), аритмій, підвищення показника рівня смертності (в тому числі і госпітальної), збільшення ризику раптової серцевої смерті [3, 8]. У зв'язку з цим ефективність використання антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів

(насамперед, еплеренону) з метою профілактики прогресування міокардіальної дисфункції і поліпшення прогнозу захворювання у хворих із ІМ не викликає жодних сумнівів. Результати дослідження EPHESUS [1, 12] продемонстрували, що застосування еплеренону (додатково до базової терапії) призводить до достовірного зменшення серцево-судинних порушень і поліпшення прогнозу у пацієнтів з гострим ІМ і систолічною (ФВ $\leq 40\%$) дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ). Ключовим моментом дослідження EPHESUS стала поява в керівництві ACC/AHA 2013 року з лікування пацієнтів із СН рекомендації щодо застосування антагоністів альдостерону при СН/дисфункції ЛШ після гострого ІМ з метою зниження рівня захворюваності і смертності в цільовій популяції хворих (клас I, рівень доказовості B) [12].

Слід відзначити, що механізми захисної дії еплеренону у хворих із гострим ІМ і дисфункцією ЛШ остаточно не з'ясовані, проте, більшість дослідників звертає увагу як на ренальні, так і на екстраренальні ефекти препарату. Так, за даними експериментальних досліджень встановлено, що ефекти антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів обумовлюють зменшення активності запального процесу в коронарних судинах, поліпшення ендотеліальної функції, зниження активності матриксних металопротеїназ і зменшення зони інтерстиціального фіброзу, пригнічення окислювального стресу, гальмування агрегації тромбоцитів, зниження тонуусу симпатoadреналової системи за рахунок прямої дії на головний мозок [2, 5]. Всі відзначені в пацієнтів із гострим ІМ ефекти сприяють попередженню ремоделювання серця і маніфестації СН [5, 11].

Метою нашого дослідження було оцінити динаміку біохімічних маркерів і функціонального стану нирок у пацієнтів з інфарктом міокарда без елевації сегменту ST (NSTEMI) у залежності від застосування блокатору мінералокортикоїдних рецепторів еплеренону впродовж 3-х і 6-ти місячних термінів лікування.

Матеріал і методи

Проведене дослідження базується на обстежені 77 (63,6%) пацієнтів із NSTEMI віком від 50 до 79 (в середньому $64,1 \pm 1,0$) років. Всі обстежені пацієнти знаходились на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні для інфарктних хворих КЗ Вінницького регіонального клінічного лікувально-діагностичного центру серцево-судинної патології упродовж 2011-2016 років.

У якості основних критеріїв включення пацієнтів у дослідження були: NSTEMI лівого шлуночка (ЛШ), що виник вперше і вік пацієнтів до 80 років. Діагноз NSTEMI встановлювали згідно рекомендацій Асоціації кардіологів України (2016) і чинного наказу МОЗ України № 436 від 03.07.2006. Протипоказами до включення хворих у дослідження слугували: 1) STEMI, перенесений у минулому і повторний гострий ІМ; 2) вік пацієнтів 80 років і старше; 3) наявність синоатріальної або атріовентрикулярної блокади II-III ступеню, імплантований або необхідність в імплантації штучного водія ритму; 4) хронічна серцева недостатність (ХСН) ІІБ-III стадій (за М.Д. Стражеско - В.Х. Василенко) і рекомендаціями Робочої групи Української асоціації кардіологів (2017) до інциденту гострого ІМ; 5) захворювання дихальної системи, нирок і печінки, які супроводжувались ознаками легеневої, ниркової та печінкової недостатності; анемічні стани з рівнем гемоглобіну нижче 110 г/л; 6) наявність ревматичних та вроджених вад серця, ідіопатичних та запальних уражень міокарда і 7) зловживання алкоголем.

У всіх обстежених зареєстрована передня локалізація ІМ. У 87,5% пацієнтів основними ЕКГ-проявами ІМ виступила депресія сегменту ST від 2 до 5 мм і лише в 12,5% - інверсія зубця T від 4 до 6 мм у 2-х і більше відведеннях ЕКГ. Рівень тропоніну I, який визначали не раніше ніж через 3 години після появи або загострення больового синдрому, в усіх пацієнтів був вищим верхньої межі референтної норми ($> 2,0$ нг/мл). Медіана рівня

тропоніну склала 7,1 нг/мл і інтерквартильний розмах - від 5,4 до 22,9 нг/мл.

У 64,9% обстежених до моменту розвитку гострого ІМ діагностували стабільну стенокардію напруги I-III ФК. У переважній більшості (85,7%) пацієнтів визначали супутню гіпертонічну хворобу. Клас серцевої недостатності за Killip, який реєстрували на момент госпіталізації хворих, коливався в межах від 1 до 3 і в середньому склав $1,9 \pm 0,1$.

Госпітальна тактика ведення хворих була побудована в відповідності до сучасних стандартів лікування гострого коронарного синдрому без елевачії сегменту ST, що передбачало проведення стратифікації ризику за шкалою GRACE (оцінювався ризик розвитку смертельних наслідків у найближчий період) і вибору адекватної тактики інвазивної стратегії (ECS, 2015).

Серед обстежених нами хворих коронарографію з наступною перкутанною ангіопластиком було виконано в 40 (51,9%) пацієнтів. У 62,5% хворих імплантована 1, у 32,5% - 2 і в 2 (5,0%) - 3 стент-системи. Найбільш частим місцем імплантації стентів були передня міжшлуночкова артерія (62,5%) і ліва огинаюча артерія (55,0%).

Усі пацієнти в гострому періоді і після виписки з стаціонару отримували сучасний стандарт медикаментного лікування, узгоджений з чинними рекомендаціями (2016). Окрім того з 2-3 дня гострого ІМ 39 із 77 (50,6%) пацієнтам був призначений еплеренон у фіксованій дозі 25 мг/доб. Препарат призначали з урахуванням проведення хірургічної реваскуляризації і створення однорідності груп (з і без еплеренону) за цим показником. Так, в групі еплеренону перкутанна ангіопластика проведена в 19 (48,7%), в той час як в групі без еплеренону в 21 (55,3%) пацієнтів (за критерієм χ^2 : $p=0,57$).

Усім пацієнтам на 3-ю добу госпіталізації і на 3-й і 6-й місяці спостереження проводили комплексну оцінку біохімічних маркерів і функціонального стану нирок в умовах лабораторії "СИНЕВО" (ліцензія АВ№333001). Визначали: 1) рівень тропоніну I (TrI) в плаз-

мі крові у нг/мл (тест також використаний для верифікації діагнозу ІМ); 2) рівень С-реактивного протеїну (СРП) в мг/л 3) рівень натрій-уретичного пептиду (NT-proBNP) в пг/мл; 4) мікроальбумінурію (МАУ) в мг/л; 5) рівень креатинину крові в мкмоль/л і 6) швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ.

Статистичне опрацювання результатів дослідження проведена за допомогою непараметричних методів варіаційної статистики. Приріст показника в динаміці був розрахований як приріст показника = [(вихідна величина - величина в динаміці)/величина в ди-

наміці]·100%. Достовірність різниці між вихідними показниками і показниками в динаміці розрахована за Wilcoxon matched pairs test, порівняння динаміки показників між різними групами лікування проведено за Mann-Whitney U-test [9].

Результати й обговорення

Оцінка динаміки гуморально-метаболического статусу пацієнтів із NSTEMI у залежності від застосування еплеренону (табл. 1) свідчила, що рівень ТрІ прогресивно зменшувався в обох групах в 599 і 466 разів відповідно

Таблиця 1

Динаміка гуморально-метаболического статусу і функціонального стану нирок у пацієнтів із NSTEMI в залежності від застосування еплеренону впродовж 3-го і 6-го місяців

ЕхоКГ-показники	Еплеренон (n=39)	Без еплеренону (n=38)	P
ТрІ, нг/мл			
Вихідна величина	12 (5; 17)	14 (5; 25)	0,15
3-й місяць	0,02 (0,01; 0,02)	0,03 (0,01; 0,04)	0,11
Динаміка 1, %	- в 599 разів ^{<0,0001}	- в 466 разів ^{<0,0001}	0,08
6-й місяць	0,01 (0,01; 0,02)	0,02 (0,01; 0,02)	0,20
Динаміка 2, %	- в 1199 разів ^{<0,0001}	- в 699 разів ^{<0,0001}	0,03
Динаміка 3, %	- в 1 раз ^{0,002}	- 50% ^{0,03}	0,01
СРП, мг/мл			
Вихідна величина	35 (26; 44)	31 (20; 42)	0,03
3-й місяць	2 (2; 3)	2 (1; 2)	0,42
Динаміка 1, %	- в 17 разів ^{<0,0001}	-15 разів ^{<0,0001}	0,37
6-й місяць	1 (1; 2)	2 (1; 2)	0,01
Динаміка 2, %	- в 34 рази ^{<0,0001}	-15 разів ^{<0,0001}	0,002
Динаміка 3, %	- в 1 раз ^{0,002}	-0,5% ^{0,90}	<0,0001
NT-proBNP, пг/мл			
Вихідна величина	553 (264; 800)	562 (289; 738)	0,47
3-й місяць	501 (243; 766)	535 (265; 739)	0,02
Динаміка 1, %	-10,4% ^{<0,0001}	-5,1% ^{0,009}	0,04
6-й місяць	485 (245; 750)	546 (262; 719)	0,006
Динаміка 2, %	-14,8% ^{<0,0001}	-3,7% ^{0,02}	0,01
Динаміка 3, %	-3,1% ^{0,03}	+1,8% ^{0,08}	0,03
МАУ, к-ть випадків			
Вихідна величина	10 (25,6%)	8 (21,1%)	0,63
3-й місяць	7 (17,9%) ^{0,41}	5 (13,2%) ^{0,36}	0,56
6-й місяць	5 (12,8%) ^{0,15}	5 (13,2%) ^{0,36}	0,96
Р3-6	0,53	-	
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²			
Вихідна величина	80 (62; 98)	81 (64; 92)	0,79
3-й місяць	90 (74; 101)	79 (62; 88)	0,006
Динаміка 1, %	+13,7% ^{0,01}	-2,8% ^{0,29}	0,003
6-й місяць	91 (75; 105)	78 (62; 90)	0,004
Динаміка 2, %	+14,4% ^{0,01}	-1,9% ^{0,36}	0,002
Динаміка 3, %	+1,1% ^{0,58}	-0,4% ^{0,49}	0,32

Динаміка 1 - динаміка показника на 3-у місяці в порівнянні з вихідною величиною (3-я доба);

Динаміка 2 - динаміка показника на 6-у місяці в порівнянні з вихідною величиною;

Динаміка 3 - динаміка показника на 3-у в порівнянні з 6-м місяцем лікування;

Порівняння показників за різні терміни лікування проведено за Wilcoxon matched pairs test для залежних вибірок;

Порівняння динаміки показників між різними групами лікування проведено за Mann-Whitney U-test

($p < 0,0001$) на 3-му і в 1199 і 699 разів відповідно ($p < 0,0001$) на 6-му місяці спостереження в порівнянні з вихідною величиною. Звертало увагу те, що в групі еплеренону динаміка показника на 6-му місяці носила більш суттєвий характер (в 1199 проти 699 разів, $p = 0,03$), у порівнянні з групою без еплеренону. Крім того в групі еплеренону спостерігали більш суттєве зменшення рівня показника від 3-го до 6-го місяця лікування (в 1 раз проти 50%, $p = 0,01$).

Вихідний рівень СРП був достовірно вищим в групі еплеренону (35 проти 31 мг/мл, $p = 0,03$). На 3-му місяці рівні показника не мали статистичної достовірності ($p = 0,42$) і на 6-му місяці - він вже був суттєво нижчим (1 проти 2 мг/мл, $p = 0,01$), у порівнянні з пацієнтами, які не отримували препарат. Крім того на тлі використання еплеренону спостерігали більш суттєву динаміку СРП на 6-му місяці спостереження (в 34 проти 15 разів, $p = 0,002$), що і сприяло більш суттєвому зменшенню показника від 3-го до 6-го місяця лікування (в 1 раз проти 0,5%, $p < 0,0001$).

Вихідний рівень NT-проBNP не мав достовірних відмінностей ($p = 0,47$) в різних групах порівняння. Натомість починаючи з 3-го місяця спостереження його рівень був суттєво нижчим в групі еплеренону - на 3-му місяці 501 проти 535 пг/мл ($p = 0,02$) і на 6-му - 485 проти 546 пг/мл ($p = 0,006$) відповідно. Звертало увагу, що максимальний ефект зниження показника в групі еплеренону відбувався на 6-му місяці (14,8%, $p < 0,0001$), що і обумовило зниження рівня показника від 3-го до 6-го місяця на 3,1% (501 проти 485 пг/мл, $p = 0,03$). У свою чергу максимальний ефект зниження рівня NT-проBNP у групі без еплеренону визначали на 3-му місяці спостереження (на 5,1%, $p = 0,009$), що супроводжувалось тенденцією до зростання рівня показника від 3-го до 6-го місяця спостереження на 1,8% (546 проти 535 пг/мл, $p = 0,08$). Динаміка показника на 3-му (-10,4% проти -5,1%, $p = 0,04$) і 6-му місяці (-14,8% проти -3,7%, $p = 0,01$) була значно вищою в групі еплеренону.

Оцінка динаміки функціонального

стану нирок продемонструвала лише тенденцію до зменшення частоти випадків реєстрації МАУ в обох проаналізованих групах. У свою чергу зміни з боку величини ШКФ набували статистичної достовірності лише в групі еплеренону - спостерігали суттєве збільшення величини показника на 13,7% на 3-му (90 проти 80 мл/хв/1,73 м², $p = 0,01$) і на 14,4% на 6-му місяці спостереження (91 проти 80 мл/хв/1,73 м², $p = 0,01$). Натомість в групі без еплеренону визначали тенденцію до погіршення ШКФ - зменшення показника на 2,8% і 1,9% відповідно, $p > 0,30$. Відмічені зміни демонстрували позитивний гемодинамічний вплив еплеренону на функцію нирок, що характеризувалось при відсутності різниці в антипротеїнемічному ефекті суттєво вищим впливом на стан ШКФ.

Висновок

Нами встановлено, що при використанні селективного блокатора мінералокортикоїдних рецепторів еплеренону в хворих із NSTEMI, спостерігається більш суттєве зниження рівня некрозоспецифічного маркера ТрІ і маркера системного запалення СРП на 6-му і рівня маркера біомеханічного стресу NT-проBNP на 3-му і 6-му місяцях. Застосування еплеренону асоціювалось з переконливим нефропротекторним ефектом на 3-му і 6-му місяці, що характеризувалось достовірним збільшенням величини ШКФ на 13,7% і 14,4%, відповідно.

Література

1. Adamopoulos C., Ahmed A., Fay R. et al. Timing of eplerenone initiation and outcomes in patients with heart failure after acute myocardial infarction complicated by left ventricular systolic dysfunction: insights from the EPHEBUS trial. *Eur. J. Heart Fail.* 2009. Vol. 11 (11). P. 1099-1105.
2. Bauersachs J., Heck M., Fraccarollo D. et al. Addition of spironolactone to angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure improves endothelial vasomotor dysfunction: role of vascular superoxide anion formation and endothelial nitric oxide synthase expression. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. Vol. 39. P. 351-358.
3. Beygui F., Collet J-P., Benoliel J-J. et al. High Plasma Aldosterone Levels on Admission Are Associated With

- Death in Patients Presenting With Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2006. Vol. 114. P. 2604-2610.
4. Brouwers F.P., de Boer R.A., van der Harst P. et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34. P. 1424-1431.
 5. Hayashi M., Tsutamoto T., Wada A. et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003. Vol. 107. P. 2559-2565.
 6. Ivanov VP, Shcherbak OV, Maslovskiy VYu. Dynamics of biochemical markers of systemic inflammatory response and renal functional condition in patients with myocardial infarction without ST-elevation in the dependence of percutaneous angioplasty. *Acta Medica Leopoliensia* 2018; Vol. 24, №4. Ukrainian (Іванов В.П., Щербак О.В., Масловський В.Ю. Динаміка біохімічних маркерів системної запальної відповіді і функціонального стану нирок у пацієнтів із інфарктом міокарда без елевації сегменту ST залежно від проведення перкутанної ангіопластики. *Львівський медичний часопис* 2018; Том 24, №4).
 7. Modena M.G., Aveta P., Menozzi A., Rossi R. Aldosterone inhibition limits collagen synthesis and progressive left ventricular enlargement after anterior myocardial infarction. *Am. Heart J.* 2001. Vol. 141, 1. P. 41-46.
 8. Palmer B., Pilbrow A., Frampton C. et al. Plasma aldosterone levels during hospitalization are predictive of survival post-myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2008. Vol. 29. P. 2489-2496.
 9. Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA. Moscow: MediaSfera. 2006; 312 p. 3rd ed. Russian (Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера. 2006; 312 с., 3-е издание).
 10. Santhanakrishnan R., Chong J.P., Ng T.P. et al. Growth differentiation factor 15, ST-2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2012. Vol. 14. P. 1338-1347.
 11. Suzuki G., Morita H., Mishima T. et al. 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*. 2002. Vol. 106. P. 2967-2972.
 12. Yancy C. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in Collaboration With the Heart Rhythm Society. Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*. 2013. Vol. 128.