© Топчій І. І., Денисенко В. П., Гальчинська В. Ю., Семенових П. С., Щенявська О. М., 2011

УДК 616.61:616.379-008.64-092:615.357

І. І. ТОПЧІЙ, В. П. ДЕНИСЕНКО, В. Ю. ГАЛЬЧИНСЬКА, П. С. СЕМЕНОВИХ, О. М. ЩЕНЯВСЬКА

ВПЛИВ АЛЬДОСТЕРОНУ НА ПРОДУКЦІЮ PAI-1 У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ

I. I. TOPCHIY, V. P. DENISENKO, V. YU. GALCHINSKAYA, P. S. SEMENOVIKH, O. M. SCHENYAVSKA

INFLUENCE ALDOSTERONE ON PRODUCTION PAI-1 AT DIABETIC NEPHROPATHY PATIENTS

ДУ "Інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України", Харків.

Ключові слова: *діабетична нефропатія, PAI-1, альдостерон.*

Резюме. *Изучено содержание PAI-1 в плазме крови и культуре лейкоцитов, и содержание альдостерона на разных стадиях диабетической нефропатии в динамике лечения с использованием антагонистов альдостерона, для чего было обследовано 58 больных. Показано, что альдостерон стимулирует секрецию PAI-1 лейкоцитами крови больных диабетической нефропатией. На фоне динамичного повышения содержания альдостерона определяется и прогрессирующее повышение концентрации PAI-1, что играет существенную роль в развитии гломерулосклероза. В динамике нефропротекторной терапии, особенно с использованием антагонистов альдостерона, происходит существенное уменьшение содержания изучаемых веществ.*

Summary. *The work purpose - studying of maintenance PAI-1 in plasma of blood and culture of leukocytes, and the maintenance aldosterone at different stages diabetic nephropathy in dynamics treatment with aldosterone antagonists for what 58 patients have been surveyed. It is shown, that aldosterone stimulates secretion PAI-1 by leukocytes of blood of diabetic nephropathy patients. Against dynamical increase of the maintenance aldosterone it is defined and progressing increase of concentration PAI-1 that plays an essential role in sclerosis of glomeruli. In dynamics nephroprotective therapies, especially with use of aldosterone antagonists there is an essential reduction of the maintenance of studied substances.*

Вступ. Порушення функціонування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) має принципове значення в прогресуванні хронічних захворювань нирок, зокрема діабетичної нефропатії (ДН) [1]. В багаточисленних дослідженнях доказана терапевтична ефективність інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) та блокаторів рецепторів ангіотензину II (АІІ) в лікуванні захворювань нирок шляхом зменшення патогенетичної дії АІІ [2, 3]. Проте, далеко не завжди блокада РААС призводить до очікуваних результатів [4, 5, 6]. Доведено, що не лише АІІ, але і альдостерон відіграє значну роль в формуванні ДН, хоча вважалось, що патогенетична роль цього гормону в розвитку та прогресуванні ниркових захворювань в основному визначається його негативним впливом на водно-сольовий баланс. На даний час не викликає сумніву, що під впливом альдостерону прискорюються процеси запалення і фіброзу, які визивають фібропроліферативну деструкцію ниркової тканини. Останнє сприяє розвитку хронічної хвороби нирок і прогресуванню ХНН [7, 8, 9].

Принципове значення для процесів фіброзування та накопичення позаклітинного матрикса в клубочках та інтерстиційній тканині нирок має інгібітор активатора плазміногену першого типу – PAI-1, який є багатофункціональним інгібітором судинних та тканинних протеаз [10, 11, 12]. Достатньо велика кількість публікацій свідчить, що PAI-1 приймає активну участь в патогенезі гострих та хронічних гломерулярних уражень, сприяючи накопиченню фібрину та є маркером фіброзу при ДН [13, 14].

На сьогоднішній день дані про ефективність блокади альдостерону при захворюваннях нирок, а зокрема ДН досить неоднозначні. Виявлення нефропротекторних властивостей антагоністів альдостерону у хворих на ДН дозволить по-новому оцінювати їх клінічні можливості. Передбачається, що ці лікарські засоби можуть володіти не тільки виразною нефропротекторною дією, але й здатні потенціювати аналогічний ефект інгібіторів АПФ, значно посилюючи їх антипротеїнурічний вплив [15, 16].

Мета. Метою даного дослідження є вивчення вмісту PAI-1 в плазмі крові і культуральному середовищі лейкоцитів, а також вмісту альдостерону в плазмі крові на різних стадіях ДН і в динаміці лікування з включенням в гіпотензивну комбінацію антагоністів альдостерону.

Топчій Іван Іванович
Тел. 8 057 3706179
itopchiy@yandex.ru

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 58 хворих на ДН у віці від 39 до 80 років. Хворі були розподілені на групи в залежності від ступеня ураження нирок. Так першу групу склали 38 осіб з початковими доклінічними стадіями захворювання – ДН I-III стадій. Друга група складалася з 20 хворих з вираженими клінічними проявами ураження нирок: протеїнурією та порушенням азотовидільної функції (ДН IV-V стадій). Контрольну групу склали 10 здорових донорів.

Лейкоцити виділяли шляхом градієнтного центрифугування з периферичної крові у хворих на ДН та здорових донорів. В експериментах використовували суспензію лейкоцитів, що містила не менш 90% живих клітин. Контролем за життєздатністю клітин служило вітальне фарбування трипановим синім.

Лейкоцити культивували в поліетиленових пластикових планшетах з діаметром лунок d=20 мм, при концентрації лейкоцитів 1х109 клітин на лунку при температурі 370 С в інкубаційній суміші, що складалася із середовища 199 з додаванням 20 ммоль/л HEPES, сироваткового альбуміну бика (1 мг/мол), 10 % ембріональної сироватки теляти і антибіотиків (200 мкг/мл стрептоміцину і 100 Од/мл пеніциліну). Для стимуляції клітинної відповіді був використаний альдостерон (Sigma Aldrich, США) в концентрації 10-7 Моль/л та глікозований білок (Sigma Aldrich, США). Через 18 годин після додавання альдостерону та глікозованого білка забирали аліквоти інкубаційного середовища для визначення PAI-1. Концентрацію PAI-I в плазмі крові та в культуральному середовищі визначали методом імуноферментного аналізу з використанням імуноферментної тест-системи Biopool TintElise (Trinity Biotech, США) з межею чутливості 0,5 нг/мл.

Рівень альдостерону визначався імуноферментним методом. Слід зазначити, що в процесі дослідження по статевій ознаці не було виявлено розходжень параметрів, що вивчаються, тому порівняння результатів дослідження проводили без урахування статі.

Математичний аналіз метричних даних проводили з використанням варіаційної статистики за стандартними ліцензійними комп'ютерними програмами. Відмінності між групами середніх величин і їх погрішності (M±м) оцінювали за допомогою критерію Стюдента-Фішера. Достовірною вважалася ймовірна погрішність менше 5 % (P<0,05).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Накопичення міжклітинного матриксу та формування фібринових депозитів в нирках в даний час розглядається як безперечний етап розвитку й прогресування ДН. Ці процеси здебільшого обумовлені порушеннями синтезу і деградації основних елементів екстрацелюлярного матрикса та дефіцитом фібринолізу. Одним з основних факторів, що регулюють протеолітичну та фібринолітичну активність, є баланс між активаторами плазміногену, зокрема урокінази, та інгібітором активаторів плазміногену першого типу PAI-1.

Виконані нами дослідження показали, що процес розвитку ДН супроводжується достовірним підвищенням рівня PAI-1 (на 102 %) у плазмі крові хворих у порівнянні зі здоровими донорами вже на початкових етапах захворювання. Подальший розвиток захворювання супроводжується більш виразним підвищенням концентрації PAI-1 (на 180%) у порівнянні з контролем.

Таким чином, виявлене підвищення концентрації PAI-1 в плазмі крові хворих на ДН може бути ранньою ознакою виникнення та розвитку порушень у нирках та дозволить вже на початкових стадіях (стадії нормо- та мікроальбумінурії) захворювання визначити своєчасну та обґрунтовану терапевтичну тактику.

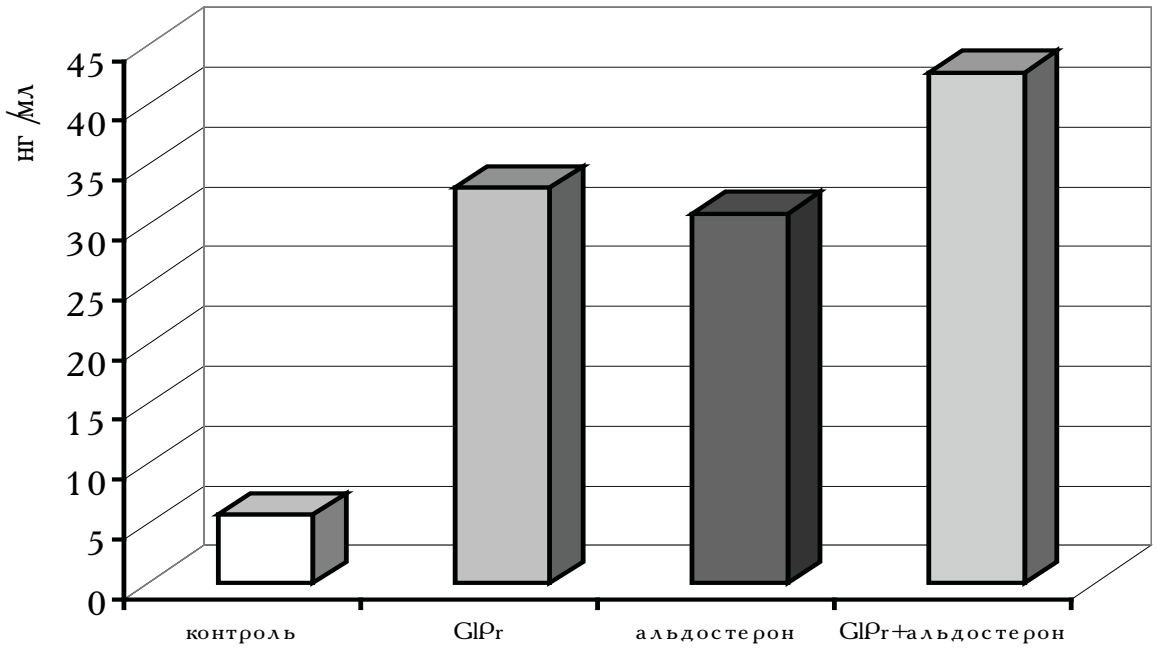
Незважаючи на інтенсивність досліджень, присвячених PAI-1, до теперішнього часу немає єдиної думки про характер та причини змін його концентрації в процесі розвитку ДН. З метою більш детального дослідження взаємодії PAI-1 з клітинами крові в нормі і його ролі в реалізації патологічного процесу вивчали вміст та динаміку секреції PAI-1 в первинній культурі лейкоцитів під впливом альдостерону та глікозованого протеїну.

Результати дослідження показали, що як альдостерон так і глікозований білок в рівній мірі стимулювали секрецію PAI-1 лейкоцитами крові хворих на ДН (P < 0,05). Концентрація PAI в культуральному середовищі під впливом альдостерону та глікозованого білка зростала більш ніж в 5 раз та становила (30,9 ± 3,2) нг/м і (33,1 ± 2,9) нг/мл, контроль – (5,7 ± 0,8) нг/мл (рис. 1).

Лейкоцити інкубували в культуральному середовищі протягом 18 годин з додаванням альдостерону або глікозованого протеїну.

Одночасна інкубація моноцитів з альдостероном та глікозованим білком призводила до ще більшого зростання концентрації PAI-1 в культуральному середовищі – більш ніж в 7 разів та становила (42,7 ± 5,1) нг/мл. Останнє може свідчити про адитивність ефектів цих агентів та про різні механізми їх впливу на лейкоцити.

Таким чином, такі патогенетичні фактори розвитку ДН, як альдостерон та глікозований протеїн в значній мірі стимулюють секрецію PAI-1 лейкоцитами. Не викликає сумніву, що саме підвищення рівня PAI-1 є принциповим для реалізації їх основних патологічних ефектів, має безумовне прогностичне значення та може служити критерієм ефективності терапії.



Примітка: * - вірогідно у порівнянні з контролем (секреція PAI-1 лейкоцитами в культуральне середовище без стимуляції), $p < 0,05$.

Рис. 1. Вплив глікозованого протеїну та альдостерону на секрецію PAI-1 лейкоцитами хворих на ДН.

Для більшості хворих на ДН потрібна комбінована антигіпертензивна терапія, основу якої становлять інгібітори АПФ і блокатори ангіотензинових рецепторів, що мають найбільш виражені нефропротекторні властивості. Такий підхід до антигіпертензивної терапії за умови досягнення цільових значень артеріального тиску забезпечує досить ефективну нефропротекцію у більшості гіпертензивних хворих із клінічними проявами нефропатії діабетичного походження. Однак, приблизно у 30-40% з них при тривалому лікуванні препаратами, що пригнічують активність РАС, розвивається феномен «вислизання» альдостерону, який послабляє їх лікувальний ефект, сприяючи подальшому розвитку патологічного процесу. Найбільш адекватним способом його медикаментозної корекції є призначення специфічних антагоністів альдостерону, які мають не тільки досить виражені антигіпертензивні властивості, але й безпосередньо послабляють його шкідливу дію на нирки.

У нашому дослідженні хворі на ДН були розподілені на 2 групи: хворі першої групи отримували інгібітор АПФ періндоприл у дозі 5-10 мг на добу, а хворі другої - комбінацію периндоприлу й спіронолактону в дозах 5-10 мг і 25 мг, відповідно. Монотерапія периндоприлом викликала достовірне зниження добової екскреції білка з (1,26±0,2) г/добу до (0,74±0,1) г/добу. Додаткове призначення спіронолактону супроводжувалося зниженням протеїнурії ще на 24%, хоча істотно не впливало на величину артеріального тиску. В обох групах пацієнтів спостерігався приблизно однаковий антигіпертензивний ефект зі зменшенням систолічного артеріального тиску на 48,4 мм рт.ст. у групі периндоприлу і на 53,6 мм рт.ст. у групі з комбінованою терапією. Діастолічний артеріальний тиск зменшувався при цьому в середньому на 29,5 мм рт.ст. і 32,8 мм рт.ст., відповідно. Випадків гіперкаліємії при використанні спіронолактону в зазначеній дозі на тлі лікування інгібітором АПФ відзначено не було. Як показали результати нашого дослідження, в динаміці монотерапії периндоприлом концентрація PAI-1 в плазмі крові хворих на ДН знижувалася, $p<0,05$ (табл. 1).

Так, рівень PAI-1 в плазмі крові хворих знизився на 27,3%. Додавання до схеми лікування спіронолактону приводило до достовірного зниження концентрації інгібітору на 43,8%, ($P<0,05$). Таким чином, у хворих на ДН застосування комплексного лікування з використанням антагоніста альдостерону спіронолактону приводить до більш демонстративного зниження концентрації PAI-1 в плазмі крові.

Таблиця 1

Рівень PAI-1 в плазмі крові хворих на ДН в динаміці лікування (M + m).

Групи хворих		Показник		
		n	PAI-1 (X) пг/мл	Sx
Контроль (здорові донори)		10	26,7	1,9
Хворі на ДН	до лікування періндоприлом	30	68,4	3,7
	після лікування періндоприлом	30	49,7	3,3
	до лікування періндоприлом і спіронолактоном	28	67,8	3,2
	після лікування періндоприлом і спіронолактоном	28	38,1	2,6

Примітка. n – кількість спостережень, X - середнє арифметичне, Sx – статистична помилка.

Проведене дослідження взаємозв'язків прогресування ДН і вмісту альдостерону показало, що з прогресуванням ДН збільшується вміст альдостерону, досягаючи максимальних значень на стадії протеїнурії (таблиця 2). Встановлено також залежність вмісту альдостерону від рівня артеріального тиску (АТ) та від давності захворювання на ЦД навіть при відсутності клінічних даних за прогресування ДН та АГ. Нами визначені чіткі позитивні кореляційні зв'язки між величиною артеріального тиску і вмістом альдостерону (r=+0,58; p<0,05), а також між величиною АТ та вмістом альдостерону (r=+0,40; p<0,05).

У групі порівняння відзначалось вірогідне підвищення вмісту альдостерону у хворих на ГХ II стадії (p<0,05), тоді як з прогресуванням хвороби і розвитком ускладнень (хворі на ГХ III стадії) подальше зростання вмісту альдостерону було несуттєвим, що свідчить про виснаження механізмів синтезу альдостерону у хворих на ГХ та/або зміною чутливості рецепторного апарату до альдостерону.

Таблиця 2

Вміст альдостерону у хворих ГХ та хворих на ДН із АГ при різних стадіях діабетичної нефропатії (M ± m)

Показник	Група контролю, (n=10)	ГХ, (n=20)	ДН I, (n=14)	ДН II (n=18)	ДН III (n=12)
Вміст альдостерону, пг/мл	65 + 8	129 + 26*	139 + 10*	164 + 32**	212 + 42**

Примітка. * -Ступінь вірогідності відмінностей в порівнянянні з групою контролю (p<0,05).

** -Ступінь вірогідності відмінностей порівняно з ГХ (p<0,05).

Таблиця 3

Вміст альдостерону в динаміці лікування (M ± m)

Показники	Гіпертонічна хвороба (n=20)			Діабетична нефропатія (n=44)		
	До лікув. (n=20)	Після лік. ІАПФ. (n=10)	Після лік. ІАПФ+спіронолактон (n=10)	До лікув. (n=44)	Після лік. ІАПФ. (n=18)	Після лік. ІАП+спіронолактон (n=26)
Вміст альдостерону, пг/мл	129 + 26	96 + 28*	94 + 18*	148 + 12	98 + 10*	83 + 6**

Примітка. * - Ступінь вірогідності відмінностей порівняно з показнками до лікування (p<0,05);

** - Ступінь вірогідності відмінностей порівняно з показниками лікування лізіноприлом (p<0,05).

В динаміці медикаментозної гіпотензивної терапії встановлено (табл. 3), що при лікуванні периндоприлом визначено вірогідне зменшення рівня альдостерону як у хворих на ДН із АГ, так і у хворих на ГХ. При використанні комбінації ІАПФ + спіронолактон визначено додаткове вірогідне зменшення рівня альдостерону у хворих на ДН із АГ, тоді як рівень альдостерону у хворих групи порівняння суттєво не змінювався.

Експериментальні дані свідчать, що альдостерон також відіграє істотну роль у розвитку або прогресуванні існуючого порушення функції

ендотелію, у ремоделюванні серцево-судинної системи, при атеросклерозі [17]. Рівні альдостерону зберігаються високими при серцевій недостатності незважаючи на повну блокаду РААС [18]. Контрольовані клінічні дослідження, такі як RALES і EPHESUS [19] продемонстрували ефективність спіронолактону та еплеренону, які призначали додатково до базисної терапії у хворих із серцевою недостатністю. Ця терапевтична стратегія привела до зниження летальності, частоти госпіталізацій і серцево-судинної смертності в порівнянні із хворими, що одержували стандартне лікування [20]. В 2009 році Iraqi W. у піддослідженні EPHESUS виміряв біомаркери коллагену й рівні інгібітору металопротеїназ у пацієнтів, яких лікували із застосуванням еплеренону й відзначили їхнє зменшення в сироватці в порівнянні з їхніми рівнями у хворих на стандартній терапії. Антагоністи мінералокортикоїдного рецептора впливали на ремоделювання позаклітинного матриксу міокарда у хворих із серцевою недостатністю після інфаркту міокарда [17]. Проте, зберігається ризик розвитку гіперкаліємії у таких хворих. В 2008 Pitt B. і ін. опублікували аналіз рівня калію за результатами дослідження EPHESUS [21]. У порівнянні із плацебо гіперкаліємія була більше високою у хворих, у лікуванні яких застосовувався еплеренон. Незважаючи на це, показання для обережного застосування антагоністів альдостерону залишаються, особливо коли вони застосовується у пацієнтів із хворобами нирок, які одержують інгібітори АПФ в монотерапії або в комбінації із блокаторами рецепторів до ангіотензину.

Виходячи з того, що блокатори ангіотензину та альдостерону зменшують рівень альдостерону та, разом із тим і рівень PAI-1, можна вважати, що гіперпродукція PAI-1 при ДН пов'язана саме з активацією РААС. Зважаючи на те, що останнім часом PAI-1 розцінюють як маркер фіброзу нирок при хронічній нирковій патології, можна припустити, що одним з механізмів нефропротекторної дії ІАПФ та антагоністів альдостерону є зменшення рівня даного агента в плазмі крові хворих.

Таким чином, PAI-1 приймає безпосередню участь в патогенезі ДН, а підвищення його рівня має принципове значення для розвитку та прогресування цього захворювання. Зменшення вмісту PAI-1 на тлі зменшення концентрації альдостерону під впливом періндоприлу та спіронолактону, вказує на те, що комбінація інгібіторів АПФ та антагоністів альдостерону є досить ефективним патогенетичним компонентом лікування ДН.

ВИСНОВКИ

1. Альдостерон стимулює секрецію PAI-1 лейкоцитами крові хворих на ДН.
2. На тлі підвищення вмісту альдостерону, при ДН визначається статистично достовірне підвищення вмісту PAI-1, що відіграє потенційну роль у розвитку гломерулосклерозу та інтерстіціального фіброзу нирок. Прогресування ДН супроводжується суттєвим зростанням альдостерону та PAI-1 в плазмі крові.
3. У хворих на ДН монотерапія періндоприлом зменшує рівень альдостерону та PAI-1 в плазмі крові, а застосування комплексного лікування з використанням антагоніста альдостерону спіронолактону приводить до більш демонстративного зниження концентрацій цих показників.

ЛІТЕРАТУРА

1. From Fibrosis to Sclerosis : Mechanisms of Glomerulosclerosis in Diabetic Nephropathy [The text] / Y. Qian, E. Feldman, S. Pennathur, M. Kretzler, F. C. Brosius // Diabetes. - 2008. - Vol. 57. - P. 1439 - 1445.
2. Рандомізоване контрольоване дослідження подвійної блокади ренін-ангіотензинової системи в пацієнтів з гіпертензією, мікроальбумінурією та інсулінозалежним цукровим діабетом: дослідження CALM. [Текст] / C. E. Mogensen, S. Neldam, I. Ticcanen et al. // Медицина світу. – 2004. - № 3. – С. 8-12.
3. The renin-angiotensin-aldosterone system and fibrinolysis in progressive renal disease [The text] / N. J. Brown, D. E. Vaughan, A. B. Fogo // Semin Nephrol. - 2002. - Vol. 22. - P. 399-406.
4. Стан ренін-ангіотензинової системи у хворих з діабетичною нефропатією та артеріальною гіпертензією [Текст] / В. П. Денисенко // Український терапевтичний журнал. - 2009. - № 4. - С. 7-10.
5. Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью под влиянием различных схем лечения. [Текст] / Г. В. Дзяк, Л. И. Васильева, А. А. Ханюков // Український кардіологічний журнал. – 2002. - № 1. – С. 58-60.
6. Стан ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у хворих на артеріальну гіпертензію та хронічну серцеву недостатність. [Текст] / Г. В. Дзяк, О. О. Ханюков // Медичні перспективи. – 2003. - № 1. – С. 5-9.
7. Савинецкая Г. А. Влияние генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и гена NO-синтазы на развитие артериальной гипертонии: Обзоры и лекции. [Текст] / Г. А. Савинецкая, А. А. Голубева, Т. В. Погода, Э. В. Генерозов // Клиническая медицина. – 2008. - № 8. – С. 12-17.
8. Чикладзе Н. М. Новые перспективы медикаментозного воздействия на ренин-ангиотензиновую и симпатическую системы у больных артериальной гипертонией : Обзор. [Текст] / Н. М. Чикладзе // Терапевтический архив. – 2000. - № 12. – С. 67-69.

9. Длительное амбулаторное наблюдение за больными артериальной гипертонией с низкой активностью ренина в крови. [Текст] / А. П. Юренев, И. Ф. Патрушева // Терапевтический архив. – 2002. - № 9. – С. 57-59.
10. The fibrinolytic system and the regulation of lung epithelial cell proteolysis, signaling, and cellular viability [The text] / S. Shetty, J. Padijnayayveetil, T. Tucker, D. Stankowska, S. Idell // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. - 2008. - Vol. 295. - P. 967-975.
11. A PAI-1 mutant, PAI-1R, slows progression of diabetic nephropathy [The text] / Y. Huang, W. A. Border, L. Yu, J. Zhang, D. A. Lawrence, N. A. Noble // J Am Soc Nephrol. - 2008.- Vol. 19. - P. 329-338.
12. PAI-1 in chronic kidney disease: evidence and mechanisms of action. [The text] / A. A. Eddy, A. B. Fogo // J Am Soc Nephrol. - 2006. - Vol. 17. - Vol. 2999–3012.
13. The structural basis for the pathophysiological relevance of PAI-I in cardiovascular diseases and the development of potential PAI-I inhibitors [The text] / A. Gils, P .J. Declerck // Thromb Haemost. - 2004. - Vol. 91. - P. 425–437.
14. Plasminogen activator inhibitor-type 1: its plasma determinants and relation with cardiovascular risk [The text] / T. Hoekstra, J. M. Geleijnse, E. G. Schouten, et al. // Thromb.Haemost. - 2004. - Vol. 91. - P. 861–872.
15. Plasminogen activator inhibitor-1 and diabetic nephropathy [The text] /H. B. Lee, H. Ha // Nephrology. - 2005. - Vol. 10. - P. 11-13.
16. Plasminogen activator inhibitor-1 and the kidney [The text] / A. A. Eddy // American journal of physiology. - 2002. - Vol. 283. - P. 209–220.
17. Elevated plasma aldosterone levels despite complete inhibition of the vascular angiotensin-converting enzyme in chronic heart failure.[The text] / U. R. Jorde // Circulation. – 2002. - Vol. 106. – P. 1055-1057.
18. In patients with type 1 diabetes and new-onset microalbuminuria the development of advanced chronic kidney disease may not require progression to proteinuria [The text] / B. A. Perkins, L. H. Ficociello, B. Roshan, J. H. Warram, A. S. Krolewski // Kidney Int. – 2010. – Vol. 77. – P. 57-64.
19. Iraqi W. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure : insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) study. [The text] / W. Iraqi // Circulation. - 2009. – Vol. 119. – P. 2471-2479.
20. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction [The text] / B. Pitt // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 1309-1321.
21. Pitt B. Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) [The text] / B. Pitt, G. Bakris, L. M. Ruilope, L. DiCarlo, R. Mukherjee // Circulation. - 2008. - Vol. 118. – P. 1643-1650.

Надійшла до редакції 13.10.10
Прийнята до друку 24.12.10