

# Zalety stosowania spironolaktonu w niewydolności serca u pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory

The benefits of spironolactone in heart failure in patients with preserved left ventricular ejection fraction

**Andrzej Szyszka**

II Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

## STRESZCZENIE

Głównym celem leczenia chorych na niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFpEF) powinna być poprawa czynności rozkurczowej lewej komory (LV) wraz ze zmniejszeniem objawów niewydolności serca (HF) i poprawieniem jakości ich życia. Dodatkowym celem leczenia powinna być normalizacja ciśnienia tętniczego i/lub zapobieganie napadom migotania przedsionków (AF). Spironolakton stosowany u chorych z HFpEF wpływał korzystnie na zmiany anatomiczne oraz poprawiał czynność skurczową i rozkurczową LV. Regresja przebudowy LV wraz z poprawą jej czynności skurczowej i rozkurczowej po podaniu spironolaktonu chorym z HFpEF zaowocowały w badaniu STRUCTURE znaczącą poprawą wydolności fizycznej tych chorych ocenianej za pomocą spiroergometrii. W analizie subpopulacji z obu Ameryk badania TOPCAT podawanie spironolaktonu wiązało się z istotnym ograniczeniem: pierwotnego złożonego punktu końcowego (czas do zgonu sercowo-naczyniowego + hospitalizacja z powodu HF + zatrzymanie krążenia), śmiertelności sercowo-naczyniowej, hospitalizacji z powodu

HF, ponownych hospitalizacji z powodu HF. U chorych z AF i ze strukturalną chorobą serca dodanie spironolaktonu do standardowej terapii, włącznie z amiodaronem, istotnie wydłużyło czas do hospitalizacji lub kardiowersji z powodu kolejnego napadu AF. U uczestników badania ASCOT-BPLA z opornym nadciśnieniem tętniczym spironolakton, podawany jako 4. lek hipotensyjny, wywołał istotny spadek ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. Oceniając wyniki badań, w których stosowano spironolakton u chorych z HFpEF, można zauważyć, że terapia tym lekiem była stosunkowo bezpieczna, zważywszy na wiek tych chorych i występujące u nich liczne inne schorzenia. Dotychczasowe badania, w których oceniano skuteczność antagonistów receptora mineralokortykoidowego w HFpEF, nie wskazują istnienia efektu klasy.

*Choroby Serca i Naczyń 2019, 16 (1), 28–33*

**Słowa kluczowe:** spironolakton, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, dysfunkcja rozkurczowa, tolerancja wysiłkowa, bezpieczeństwo terapii

## ABSTRACT

The main goal of treatment in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF) is to improve left ventricular (LV) diastolic function and reduce the symptoms of heart

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Andrzej Szyszka  
II Klinika Kardiologii  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. 28 Czerwca 1956 r. nr 194, 61–485, Poznań  
e-mail: andrzej.szyszka@ump.edu.pl

failure (HF), and thereby improve their quality of life. An additional goal of treatment should be normalization of blood pressure and/or prevention of atrial fibrillation (AF). In patients with HFpEF, spironolactone therapy had beneficial effect on anatomical changes and improved LV systolic and diastolic function. The STRUCTURE study showed that regression of LV remodeling along with the improvement of LV systolic and diastolic function following administration of spironolactone resulted in a significantly improved exercise capacity of these patients, assessed by spiroergometry. In the subpopulation analysis of North and South American participants of the TOPCAT study, spironolactone therapy was associated with a significant reduction in the primary composite endpoint (time to cardiovascular death + hospitalization due to HF + cardiac arrest), cardiovascular mortality, hospitalization due to HF, and re-hospitalization due to HF. In AF patients with structural heart disease, spironolactone added to standard therapy, including amiodarone, significantly increased the time to hospitalization or cardioversion due to another AF episode. In the ASCOT-BPLA study, spironolactone, administered as the 4<sup>th</sup> antihypertensive agent, caused a significant decrease in systolic and diastolic blood pressure in patients with resistant hypertension. When assessing the results of the studies with spironolactone, it can be noticed that the therapy with this drug was relatively safe in patients with HFpEF, considering the age of these patients and their comorbidities. The results of previous studies assessing the efficacy of mineralocorticoid receptor antagonists in HFpEF do not indicate a class effect of these drugs.

*Choroby Serca i Naczyń 2019, 16 (1), 28–33*

**Key words:** spironolactone, heart failure with preserved left ventricle ejection fraction, diastolic dysfunction, exercise tolerance, safety of therapy

## WPROWADZENIE

Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*) jest istotnym problemem współczesnej kardiologii, gdyż dotyczy prawie połowy chorych z HF. Mimo zachowanej frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*)

chorych z HFpEF cechują niska jakość życia i wysoka umieralność porównywalna z charakteryzującą chorych z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*). Korzystny wpływ standardowego leczenia na umieralność chorych z HFrEF nie dotyczy pacjentów z HFpEF. W porównaniu z chorymi z HFrEF pacjenci z HFpEF są starsi, częściej płci żeńskiej, zazwyczaj z nadciśnieniem tętniczym i migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*), rzadziej są po przebytych zawałach serca, częściej przyczyną ich zgonu są choroby pozasercowe.

## SPIRONOLAKTON A PATOFIZJOLOGIA HFpEF

Postulowanym mechanizmem objawów niewydolności serca (HF, *heart failure*), zachorowalności i umieralności chorych z HFpEF jest postępująca dysfunkcja rozkurczowa. W HFpEF napełnianie lewej komory (LV, *left ventricle*) jest upośledzone w następstwie jej zwiększonej sztywności. Podwyższone ciśnienie napełniania może wywoływać wzrost ciśnienia w krążeniu płucnym, co może być przyczyną obrzęku śródmiąższowego/pęcherzykowego płuc oraz prowadzić do nadciśnienia płucnego. Mało podatna LV ma ograniczone możliwości zwiększania rzutu minutowego w mechanizmie Franka-Starlinga w trakcie wysiłku, mimo przyspieszonej czynności serca.

U chorych z HFpEF zazwyczaj LV nie jest powiększona, ale stwierdza się pogrubienie jej ścian i powiększenie lewego przedsionka. U większości chorych z HFpEF występują cechy dysfunkcji rozkurczowej.

Aktywacja profibrotycznych szlaków w odpowiedzi na zwiększone ciśnienie następcze zwiększa syntezę miokardialnego kolagenu i nasila zwłóknienie mięśnia sercowego, upośledzając podatność LV. Zwiększony obrót miokardialnego kolagenu i zachwianie równowagi między metaloproteinazami macierzy łącznotkankowej i ich inhibitorami nasila dodatkowo zwłóknienie mięśnia sercowego. Ważnym promotorem zwłóknienia LV jest aldosteron. Mechanizmy wywoływanego przez ten hormon zwłóknienia mięśnia sercowego to: zmiany zapalne miokardium, oksydacyjny stres, apoptoza kardiomiocytów, bezpośrednia stymulacja fibroblastów do syntezy kolagenu. Aldosteron odgrywa ważną rolę w patofizjologii HF, wywołując: retencję sodu, ucieczkę magnezu i potasu,

aktywację układu sympatycznego, hamowanie układu parasympatycznego, dysfunkcję baroreceptorów, zmniejszenie podatności tętnic. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*)/antagoniści receptora AT<sub>1</sub> dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin receptor blocker*) tylko przejściowo hamują produkcję aldosteronu, gdyż 30–40% syntezy angiotensyny II nie zależy od ACE. Dodatkowo polimorfizm genu ACE zmienia odpowiedź na długotrwałe działanie inhibitorów ACE, a reaktywacja angiotensyny II pobudza wydzielanie aldosteronu.

Spirolakton jest pierwszym i najczęściej stosowanym specyficznym, farmakologicznym antagonistą aldosteronu działającym głównie przez konkurencyjne blokowanie jego receptorów. Spirolakton jest pierwszym i jedynym antagonistą receptora mineralokortykoidowego (MRA, *mineralocorticoid receptor antagonist*), który — niezależnie od przyczyny HF — ogranicza w HFrEF: śmiertelność z powodu nasilenia HF i nagłego zgonu sercowego, śmiertelność całkowitą, częstość hospitalizacji z powodu nasilenia HF. W przełomowym badaniu RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*) [1] spironolakton zwiększał przeżywalność pacjentów z zaawansowaną HF i z dysfunkcją skurczową LV w całym okresie obserwacji niezależnie od przyczyny i stopnia HF, wieku i płci chorych, wielkości LVEF, funkcji nerek, jednoczesnego stosowania inhibitora ACE, naporstnicy, leku beta-adrenolitycznego oraz suplementacji preparatami potasu. W celu wyjaśnienia mechanizmów korzystnego działania spironolaktonu u chorych z HF przeprowadzono dodatkowe badania wybranych grup populacji RALES. W jednym z tych badań [2] wykazano, że wysokie wartości markerów wzmożonej syntezy tkanki łącznej w sercu wiązały się ze złym rokowaniem i mogły być obniżone za pomocą blokady receptora aldosteronu przez spironolakton. Korzystny wpływ spironolaktonu na przeżywalność w grupie chorych z HF był szczególnie zaznaczony w przypadku wysokich wartości tych markerów. Hamowanie włóknienia mięśnia sercowego po zastosowaniu spironolaktonu może być jednym z pozanerkowych mechanizmów korzystnego działania tego leku u chorych z HF. W innym badaniu wybranej subpopulacji RALES [3] w trakcie terapii spironolaktonem obserwowano istotne obniżenie stężeń peptydu natriuretycznego typu B (BNP, *brain natriuretic peptide*) i N-końcowego fragmentu

proprzedsionkowego peptydu natriuretycznego (N-proANP, *N-terminal pro-atrial natriuretic peptide*) ze wzrostem wartości aldosteronu i angiotensyny II oraz niezmiennymi wartościami noradrenaliny i endoteliny 1. Autorzy tego badania sugerują, że korzystny wpływ spironolaktonu w tej grupie chorych wiąże się głównie z jego oddziaływaniem na układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), a nie na układy adrenergiczny i endotelinowy.

## CELE LECZENIA CHORYCH Z HFpEF

Korzystny wpływ standardowego leczenia na umieralność chorych z HFpEF nie dotyczy pacjentów z HFpEF. Chorzy z HFpEF są starsi, z bardzo nasilonymi objawami i istotnie obniżoną jakością życia oraz z cechami dysfunkcji rozkurczowej LV. Często nasilenie objawów HF u chorych z HFpEF jest wynikiem niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego i/lub AF. Dlatego głównym celem leczenia chorych z HFpEF powinna być poprawa czynności rozkurczowej LV wraz ze zmniejszeniem objawów HF i polepszeniem jakości życia. Dodatkowym celem leczenia powinna być normalizacja ciśnienia tętniczego i/lub zapobieganie napadom AF.

## WPŁYW SPIRONOLAKTONU NA ZMIANY ANATOMICZNE SERCA W HFpEF

Spirolakton stosowany u chorych z HFpEF wpływał korzystnie na zmiany anatomiczne oraz czynnościowe serca obserwowane w tej grupie pacjentów. W badaniach ALDO-DHF (*ALDOsterone receptor blockade in Diastolic Heart Failure*) [4] i STRUCTURE [5] spironolakton istotnie zmniejszał masę LV, odpowiednio o 6 g/m<sup>2</sup> i 4 g/m<sup>2</sup>; dodatkowo w tym drugim badaniu obserwowano istotne zmniejszenie wielkości lewego przedsionka o 1,1 ml/m<sup>2</sup>.

## WPŁYW SPIRONOLAKTONU NA CZYNNOŚĆ SKURCZOWĄ I ROZKURCZOWĄ LV W HFpEF

Niezależnie od korzystnego wpływu spironolaktonu na przebudowę serca lek ten w grupie chorych z HFpEF poprawiał czynność skurczową i rozkurczową LV. W badaniu ALDO-DHF po podaniu spironolaktonu obserwowano istotny wzrost LVEF o 1,6%, a w wybranej populacji badania TOPCAT (*Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist*) [6] po podaniu tego leku wzrosło istotnie, bo o 1,5%, odkształcenie

podłużne LV. Zarówno w badaniu ALDO-DHF, jak i w badaniu STRUCTURE po podaniu spironolaktonu stwierdzano zmniejszenie parametru  $E/e'$ , korelującego dodatkowo z ciśnieniem napełniania LV, odpowiednio, o 1,5 i o 2,4. Dodatkowo, oprócz korzystnego wpływu spironolaktonu na czynność LV, w badaniu STRUCTURE stwierdzono istotną poprawę czynności lewego przedsionka objawiającą się wzrostem jego całkowitego odkształcenia o 2,1%.

### WPŁYW SPIRONOLAKTONU NA WYDOLNOŚĆ FIZYCZNĄ CHORYCH Z HFpEF

Regresja przebudowy LV wraz z poprawą jej czynności skurczowej i rozkurczowej po podaniu spironolaktonu chorym z HFpEF zaowocowały w badaniu STRUCTURE znaczącą poprawą wydolności fizycznej tych chorych ocenianej za pomocą spiroergometrii. U chorych z HFpEF, których leczono spironolaktonem, stwierdzono istotny wzrost maksymalnego poboru tlenu ( $VO_2$ ) z 2,9 ml/min/kg mc. do 3,9 ml/min/kg mc., progę beztlenowego — z 2,0 ml/min/kg mc. do 3,2 ml/min/kg mc. i wydajności wychwytu  $O_2$  — z 0,19 do 0,31. Warunkiem uzyskania poprawy była, udokumentowana w postaci dodatniego wyniku echokardiograficznego testu wysiłkowego (wysiłkowy wzrost wartości parametru  $E/e'$ ), dysfunkcja rozkurczowa LV.

### WPŁYW SPIRONOLAKTONU NA ROKOWANIE CHORYCH Z HFpEF

Spironolakton podawany chorym z HFpEF nie tylko korzystnie modyfikuje zmiany anatomiczne i czynnościowe serca oraz poprawia tolerancję wysiłkową, ale również poprawia rokowanie w tej grupie chorych. W całej populacji badania TOPCAT [7] u chorych leczonych spironolaktonem obserwowano istotnie rzadsze hospitalizacje z powodu HF (leczeni spironolaktonem — 12,0%, przyjmujący placebo — 14,2%). Warto szczególnie podkreślić wyniki dodatkowej analizy tego badania dotyczącej populacji chorych z obu Ameryk [8]. W tej populacji podawanie spironolaktonu wiązało się z 18-procentowym ograniczeniem częstości pierwotnego złożonego punktu końcowego (czas do zgonu sercowo-naczyniowego + hospitalizacja z powodu HF + zatrzymanie krążenia) ( $p = 0,026$ ), 26-procentowym zmniejszeniem śmiertelności sercowo-naczyniowej ( $p = 0,027$ ), 18-procentowym zmniejszeniem

liczby hospitalizacji z powodu HF ( $p = 0,042$ ), 25-procentową redukcją liczby ponownych hospitalizacji z powodu HF ( $p = 0,024$ ).

### SPIRONOLAKTON A MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW

Migotanie przedsionków istotnie wpływa na przebieg HF. W badaniu McManus i wsp. [9], w którym obserwowano 23 644 chorych z HF, u aż 48,3% pacjentów występowało AF. Zarówno w HFrEF, jak i HFpEF obecność AF wiązała się z częstszym występowaniem udaru niedokrwiennego mózgu, hospitalizacji z powodu HF, hospitalizacji z innych powodów oraz zgonów. W grupie badania CHARM (*Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*) obejmującej chorych z HFpEF [10] obecność AF zwiększała ryzyko zgonu lub hospitalizacji z powodu HF (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 1,72). Z tego powodu istotne znaczenie praktyczne mają wyniki badania Williams i wsp. [11], w którym obserwowano chorych z AF i ze strukturalną chorobą serca. W tym badaniu dodanie spironolaktonu do standardowej terapii, włącznie z amiodaronem, istotnie wydłużyło czas do hospitalizacji lub kardiowersji z powodu kolejnego napadu AF.

### SPIRONOLAKTON A OPORNE NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze u chorych z HFrEF stwierdza się bardzo rzadko, co jest wynikiem dysfunkcji skurczowej LV oraz optymalnego leczenia HF. W przeciwieństwie do tej sytuacji u chorych z HFpEF leczenie nadciśnienia tętniczego (często skurczowego) ma kluczowe znaczenie. Nadciśnieniowa przebudowa serca przebiega zazwyczaj z dysfunkcją rozkurczową LV, jak również jest najczęstszym podłożem organicznym AF. Oba te zaburzenia występują szczególnie często w opornym nadciśnieniu tętniczym i wywołują lub nasilają objawy HF u chorych z HFpEF i z towarzyszącą tą formą nadciśnienia. U 1411 uczestników badania ASCOT-BPLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*), u których występowało odporne nadciśnienie tętnicze, spironolakton podawany jako 4. lek hipotensyjny wywołał istotne obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego [12]. Obniżenie ciśnienia było niezależne od: wieku, płci, palenia tytoniu, cukrzycy. W badaniu tym spironolakton był ogólnie dobrze tolerowany — 6% uczestników przerwało

terapię z powodu działań niepożądanych leku, głównie z powodu ginekomastii i hiperkaliemii. Z kolei w badaniu PATHWAY-2, w którym porównywano efekt hipotensyjny spironolaktonu, placebo, bisoprololu i doksazosyny, dodawanych w leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego, spironolakton okazał się najskuteczniejszy [13]. Dodatkowo odsetek działań niepożądanych spironolaktonu w tym badaniu był porównywalny z odsetkiem działań niepożądanych placebo.

### DAWKOWANIE SPIRONOLAKTONU W HFpEF

W badaniach ALDO-DHF i STRUCTURE spironolakton podawano chorym z HFpEF raz na dobę w dawce 25 mg, a w badaniu TOPCAT — w średniej dawce 25 mg (15–45 mg) również raz w ciągu doby.

### BEZPIECZEŃSTWO TERAPII SPIRONOLAKTONEM W HFpEF

W badaniach klinicznych, w których spironolakton podawano chorym z różnymi schorzeniami, najczęściej opisywane działania niepożądane tego leku dotyczyły hiperkaliemii i ginekomastii. Oceniając pod tym względem wyniki badań, w których spironolakton stosowano u chorych z HFpEF, zważywszy na wiek tych chorych i występujące u nich liczne choroby, można zauważyć, że terapia spironolaktonem była stosunkowo bezpieczna.

W badaniach TOPCAT, ALDO-DHF i STRUCTURE odsetek pacjentów z hiperkaliemią w grupie leczonej spironolaktonem i w grupie przyjmującej placebo wynosił, odpowiednio, 2,6% i 1,0%; 2,0% i 1,0% oraz 3,0% i 0,0%. Ginekomastia — działanie niepożądane najczęściej wiązane ze spironolaktonem — nie występowała często u chorych z HFpEF leczonych tym lekiem. W badaniu TOPCAT to działanie niepożądane obserwowano u 2,5% pacjentów (przyjmujący placebo — 0,3%), w ALDO-DHF u 4,0% chorych (przyjmujący placebo — 1,0%), a w badaniu STRUCTURE u 2% pacjentów (otrzymujący placebo — 0,0%).

### SPIRONOLAKTON I EPLERENON — CZY ISTNIEJE EFEKT KLASY?

Na to pytanie nie ma jednoznacznej odpowiedzi. Do tej pory nie przeprowadzono badania, w którym porównano by bezpośrednio skuteczność spironolaktonu i eplerenonu w leczeniu HFrEF lub HFpEF.

W dwóch randomizowanych badaniach oceniano wpływ eplerenonu u chorych z HFpEF na różne punkty końcowe i uzyskano sprzeczne wyniki. W badaniu RAAM-PEF (*Randomized Aldosterone Antagonism in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Trial*), mimo poprawy funkcji rozkurczowej i obniżenia wartości markerów włóknienia, nie uzyskano poprawy wydolności fizycznej ocenianej w teście 6-minutowego marszu [14]. W drugim badaniu eplerenon nie tylko nie poprawił funkcji rozkurczowej LV i nie wpłynął na markery włóknienia ani hormon natriuretyczny ale również nie miał wpływu na jakość życia chorych z HFpEF w okresie trwającej rok obserwacji [15]. Dodatkowo spironolakton różni się istotnie od eplerenonu okresem półtrwania — długi (13,8–16,5 h) okres półtrwania spironolaktonu umożliwia podawanie tego leku tylko raz na dobę, natomiast krótki (4–6 h) okres półtrwania eplerenonu może wymuszać częstsze podawanie tego leku w ciągu doby [16].

### PODSUMOWANIE

U chorych z HFpEF indukowany wysiłkiem wzrost ciśnienia napełniania LV jest istotną hemodynamiczną nieprawidłowością, która wiąże się z obniżoną podatnością tej komory, będącą następstwem zwłóknienia miokardium. Spironolakton, hamując proces zwłóknienia miokardium, może ograniczać wzrost indukowanego wysiłkiem ciśnienia napełniania LV. Lek ten może przynieść spodziewaną poprawę wydolności fizycznej tylko u chorych z HFpEF i z nieprawidłowym wynikiem rozkurczowego testu wysiłkowego. Spironolakton u chorych z HFpEF i z nadciśnieniem tętniczym i/lub AF może poprawić kontrolę ciśnienia tętniczego i/lub arytmii. Może on poprawić rokowanie chorych z HFpEF. Dotychczasowe badania, w których oceniano skuteczność MRA w HFpEF, nie wskazują, by istniał efekt klasy.

### PIŚMIENNICTWO

1. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999; 341(10): 709–717, doi: 10.1056/NEJM199909023411001, indexed in Pubmed: 10471456.
2. Zannad F, Alla F, Douset B, et al. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). Rales Investigators. *Circulation.* 2000; 102(22): 2700–2706, indexed in Pubmed: 11094035.
3. Rousseau MF, Gurné O, Duprez D, et al. Belgian RALES Investigators. Beneficial neurohormonal profile of spironolactone in severe

- congestive heart failure: results from the RALES neurohormonal substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40(9): 1596–1601, indexed in Pubmed: [12427411](#).
4. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, et al. Aldo-DHF Investigators. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA.* 2013; 309(8): 781–791, doi: [10.1001/jama.2013.905](#), indexed in Pubmed: [23443441](#).
  5. Kosmala W, Rojek A, Przewlocka-Kosmala M, et al. Effect of aldosterone antagonism on exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(17): 1823–1834, doi: [10.1016/j.jacc.2016.07.763](#), indexed in Pubmed: [27765184](#).
  6. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, et al. Prognostic importance of impaired systolic function in heart failure with preserved ejection fraction and the impact of spironolactone. *Circulation.* 2015; 132(5): 402–414, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015884](#), indexed in Pubmed: [26130119](#).
  7. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014; 370(15): 1383–1392, doi: [10.1056/NEJMoa1313731](#), indexed in Pubmed: [24716680](#).
  8. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation.* 2015; 131(1): 34–42, doi: [10.1161/CIRCULATION-AHA.114.013255](#), indexed in Pubmed: [25406305](#).
  9. McManus DD, Hsu G, Sung SH, et al. Cardiovascular Research Network PRESERVE Study. Atrial fibrillation and outcomes in heart failure with preserved versus reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2(1): e005694, doi: [10.1161/JAHA.112.005694](#), indexed in Pubmed: [23525446](#).
  10. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003; 362(9386): 777–781, doi: [10.1016/S0140-6736\(03\)14285-7](#), indexed in Pubmed: [13678871](#).
  11. Williams RS, deLemos JA, Dimas V, et al. Effect of spironolactone on patients with atrial fibrillation and structural heart disease. *Clin Cardiol.* 2011; 34(7): 415–419, doi: [10.1002/clc.20914](#), indexed in Pubmed: [21674535](#).
  12. Chapman N, Dobson J, Wilson S, et al. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension.* 2007; 49(4): 839–845, doi: [10.1161/01.HYP.0000259805.18468.8c](#), indexed in Pubmed: [17309946](#).
  13. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015; 386(10008): 2059–2068, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)00257-3](#), indexed in Pubmed: [26414968](#).
  14. Deswal A, Richardson P, Bozkurt B, et al. Results of the Randomized Aldosterone Antagonism in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Trial (RAAM-PEF). *J Card Fail.* 2011; 17(8): 634–642, doi: [10.1016/j.cardfail.2011.04.007](#), indexed in Pubmed: [21807324](#).
  15. Mak GJ, Ledwidge MT, Watson CJ, et al. Natural history of markers of collagen turnover in patients with early diastolic dysfunction and impact of eplerenone. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54(18): 1674–1682, doi: [10.1016/j.jacc.2009.08.021](#), indexed in Pubmed: [19850207](#).
  16. Struthers A, Krum H, Williams GH. A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone. *Clin Cardiol.* 2008; 31(4): 153–158, doi: [10.1002/clc.20324](#), indexed in Pubmed: [18404673](#).