Антагонисты альдостерона. Современные представления о механизмах действия и эффектах спиронолактона

Валерий Иванович Подзолков, Наталья Александровна Драгомирецкая* Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Значение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе различных клинических состояний хорошо изучено. Рассматривается ведущая роль блокаторов альдостероновых рецепторов, в частности, спиронолактона, в лечении больных с первичным гиперальдостеронизмом, резистентной артериальной гипертензией, отечным синдромом в рамках хронической сердечной недостаточности, нефротического синдрома и портального цирроза печени. Освещается развитие представлений о кардио-, вазо- и нефропротективном действии этой группы препаратов и возможностях их влияния на прогноз пациентов.

Ключевые слова: антагонисты альдостерона, спиронолактон, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, цирроз печени.

Для цитирования: Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А. Антагонисты альдостерона. Современные представления о механизмах действия и эффектах спиронолактона. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(2):263-269. DOI: http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-263-269

Aldosterone Antagonists. Modern Views on the Mechanism of Action and Effects of Spironolactone

Valery I. Podzolkov, Natalya A. Dragomiretskaya*

Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

The importance of renin-angiotensin-aldosterone system in pathogenesis of different clinical conditions is studied well. The key role of aldosterone receptor blockers, particularly spironolactone, in treatment of such conditions as primary hyperaldosteronism, resistant hypertension, edematous syndrome in congestive heart failure, nephrotic syndrome, and portal cirrhosis is considered in the article. Development of ideas about cardio-, vaso- and nephroprotective effects of these drugs is highlighted as well as their influence on patient prognosis.

Keywords: aldosterone antagonists, spironolactone, chronic heart failure, hypertension, liver cirrhosis.

For citation: Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A. Aldosterone Antagonists. Modern Views on the Mechanism of Action and Effects of Spironolactone. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(2):263-269. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-263-269

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): galanina_natalia@mail.ru

Введение

Патогенетическая роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время является общепризнанной. С течением времени открываются все новые и новые тканевые и гемодинамические эффекты как отдельных ее компонентов, так и конечного продукта этой цепи — альдостерона. В связи с этим применение антагонистов альдостерона при различных клинических состояниях, сопровождающихся явлениями гиперальдостеронизма, становится все более обоснованным.

Received / Поступила: 10.03.2017 Accepted / Принята в печать: 20.03.2017

История применения блокатора РААС спиронолактона

Первым препаратом, механизм действия которого связан с блокадой РААС, стал антагонист альдостерона спиронолактон. Сам альдостерон – стероидный гормон коры надпочечников был открыт в начале 1950-х годов. С этого же времени начали активно изучать его физиологические и патофизиологические эффекты [1]. Особый вклад в разработку учения об эффектах альдостерона и возможностях их блокады внес советский эндокринолог Н.А. Юдаев, который уже в 1955 г. опубликовал статью «Новый стероидный гормон коры надпочечников альдостерон (электрокортин)» [2]. Именно 50-е годы XX века можно считать началом создания теории функционирования ренин-ангио-

тензин-альдостероновой системы и определения ее ведущей роли в патогенезе различных заболеваний, и уже с этого времени активно разрабатываются возможности нейрогормональной блокады.

Спиронолактон — структурный аналог альдостерона, отличающийся от него добавленным к стероидной полициклической основе лактонным кольцом. Данный препарат был разработан уже в середине 1950-х годов под названием «молекула SC-8109» [3]. Спиронолактон был опробован в качестве диуретического средства на животных [4], а затем применен у больных с отечным синдромом в рамках застойной сердечной недостаточности и портального цирроза печени. Достаточно быстро в круг патологий, при которых антагонист альдостерона продемонстрировал свою эффективность, вошла артериальная гипертензия (АГ) [5], и уже с начала 1960-х годов спиронолактон получил широкое распространение в клинической практике.

Механизм действия антагонистов альдостерона

Спиронолактон, являясь структурным аналогом альдостерона, по механизму действия представляет собой его конкурентный ингибитор. Синтез и секреция альдостерона происходит преимущественно в коре надпочечников под влиянием ангиотензина II. Также он содержится в стенке сосудов, головном мозге, сердце и жировой ткани, что обусловливает его местные аутокринные и паракринные эффекты [6].

Рецепторы к альдостерону расположены в разных органах и тканях. Установлено наличие минералокортикоидных рецепторов как в эпителиальных, так и неэпителиальных тканях, включая почки, толстый кишечник, сосуды, головной мозг, сердце и жировую ткань. Первыми рецепторами альдостерона, открытыми в 1960-х годах, были рецепторы в дистальных канальцах почек, взаимодействуя с которыми альдостерон увеличивает реабсорбцию ионов натрия и водорода в обмен на ионы калия и магния, выводящиеся из организма [3, 4]. Активация данных рецепторов в условиях различных патологических процессов вызывает антидиуретические эффекты, проявляющиеся задержкой жидкости в организме, повышением артериального давления (АД) и усилением отечного синдрома. Спиронолактон, конкурентно блокируя рецепторы к альдостерону, оказывает противоположное - диуретическое и натрий-уретическое действие, сохраняя при этом ионы калия. Так как в дистальных отделах нефрона реабсорбируется небольшое количество натрия, диуретический эффект от применения антагониста альдостерона не слишком значительный, однако мочегонное действие спиронолактона существенно усиливается при применении его вместе с петлевыми и тиазидными препаратами [4, 5].

Нейрогуморальные эффекты спиронолактона [7-9] позволяют успешно использовать его в различных клинических ситуациях (табл. 1).

Рассмотрим наиболее важные направления применения спиронолактона в клинической практике.

Table 1. Indications for the use of spironolactone Таблица 1. Показания к применению спиронолактона

Показания к применению спиронолактона:

- Артериальная гипертензия (в составе комбинированной терапии), в том числе
 - При резистентной АГ
 - При АГ у больных с синдромом ночного апноэ
 - При нефрогенной АГ
- Отечный синдром в рамках ХСН
- Отечно-асцитический синдром при портальном циррозе печени (особенно при одновременном наличии гипокалиемии и гиперальдостеронизма)
- Нефротический синдром
- Профилактика и лечение гипокалиемии, особенно обусловленной приемом салуретиков
- Кратковременное предоперационное лечение первичного гиперальдостеронизма при альдостеронпродуцирующей аденоме надпочечников
- Длительная поддерживающая терапия при противопоказании к хирургическому лечению или в случае отказа от него при первичном альдостеронизме, связанном с двухсторонней гиперплазией коры надпочечников, или при недостаточной эффективности оперативного лечения альдостерон продуцирующей аденомы
- Миастения, являющаяся противопоказанием к приему других диуретических препаратов (как вспомогательное лекарственное средство)
- Синдром поликистозных яичников и предменструальный синдром
- АГ артериальная гипертензия, ХСН хроническая сердечная недостаточность

Спиронолактон в лечении хронической сердечной недостаточности

С конца 1960-х годов спиронолактон в дозировках 25-150 мг/сут использовался в клинической практике как калийсберегающий диуретик и применялся непосредственно в качестве диуретического средства при отечных синдромах различного генеза, а также в качестве антигипертензивного средства [5].

Гораздо позже, уже в 1980-е годы, было доказано наличие альдостероновых рецепторов в миокарде и в эндотелии сосудов. Рядом авторов было продемонстрировано, что хроническая активация миокардиальных рецепторов сопровождается развитием фиброза и ремоделированием миокарда, что лежит в основе снижения фракции выброса и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) [6]. При этом гиперальдостеронемия продемонстрировала негативное влияние на выживаемость больных, как из-за

прогрессирования декомпенсации ХСН, так и за счет увеличения риска внезапной (аритмической) смерти [7, 8]. Доказано, что повышенный уровень альдостерона является фактором, обуславливающим ухудшение прогноза больных с ХСН, поэтому с конца 1980-х гг. спиронолактон, блокирующий основные негативные эффекты альдостерона, прочно занял свое место в лечении ХСН [7, 8].

Помимо хорошо известного действия альдостерона на почки данный гормон активирует симпатический отдел вегетативной нервной системы; увеличивает свободно-радикальное окисление, что обуславливает развитие воспаления, ремоделирования, апоптоза и фиброза. Биологическое взаимодействие альдостерона с рецептором опосредуется избирательной экспрессией различных белков, которая зависит от взаимодействия многих транскрипционных и трансляционных механизмов [10]. Наряду с хорошо известными геномными эффектами альдостерона имеются данные и о негеномных эффектах, которые проявляются в быстром (в течение нескольких минут) действии альдостерона в соответствующих тканях [11].

Хроническая гиперактивация эндотелиальных рецепторов альдостерона ведет к ремоделированию сосудов за счет стойкого спазма сосудов резистивного типа, гипертрофии их мышечного слоя и гиперплазии эндотелия, что усугубляет нарушения микроциркуляции во внутренних органах. Блокада же альдостероновых рецепторов оказывает кардио- и вазопротективное действие [7, 8, 12, 13]. Поэтому спиронолактон, применяемый в дозах 25-100 мг/сут, длительное время оставался на лидирующих позициях и в лечении системных артериальных гипертензий, особенно, являющихся следствием первичного гиперальдостеронизма, либо протекающих с явлениями вторичного повышения уровня альдостерона вследствие гиперактивации РААС.

Поступая в печень, спиронолактон быстро в ней метаболизируется до активных метаболитов, которые и определяют его свойства. На основе одного из подобных метаболитов создан препарат канренон, который в настоящее время в России не зарегистрирован [7].

В 1980-1990-е годы, после широкого внедрения в клиническую практику ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) — новых препаратов, обладающих как гипотензивными, так и выраженными нейрогуморальными эффектами, в том числе направленными на снижение синтеза альдостерона, целесообразность применения спиронолактона оказалась поставленной под сомнение. Основную клиническую проблему в применении антагонистов альдостерона представляли повышенный риск развития гиперкалиемии и ухудшение функции почек, что подтвердили результаты исследования CONSENSUS [14]. Комби-

нация спиронолактона и эналаприла увеличивала риск гиперкалиемии в 3 раза и повышение креатинина в 2,3 раза по сравнению с плацебо. На этом основании был сделан вывод об опасности совместного применения ингибиторов АПФ и спиронолактона, а вопрос о выборе препарата при лечении больных ХСН был решен в пользу ингибитора АПФ.

Однако дальнейшие исследования поколебали эту точку зрения. Во-первых, были открыты новые АПФ-независимые пути образования ангиотензина II (химазы и другие ферменты), которые не могут полностью блокироваться применением ингибиторов АПФ. Именно этот эффект уменьшения способности ингибиторов АПФ снижать секрецию альдостерона, описанный В.Ю. Мареевым и соавт. (1990), получил название «феномена выскальзывания блокады» [15].

Кроме того, в условиях длительного применения ингибиторов АПФ у больных ХСН активируются альтернативные пути стимуляции синтеза альдостерона, не связанные с ангиотензинном II, а опосредованные эндотелином, антидиуретическим гормоном, гистамином, кортикотропином, а также ионами калия и магния. Выявление указанных дополнительных активаторов синтеза альдостерона послужило доказательной базой, проливающей свет на механизмы недостаточного контроля уровня альдостерона изолированно ингибиторами АПФ без дополнительного назначения спиронолактона. Оно же стало обоснованием целесообразности применения малых доз спиронолактона (25-50 мг/сут) в комбинации с ингибитором АПФ для более полной нейрогуморальной блокады при длительном лечении больных с ХСН [10, 15].

Клинически достоверность этой гипотезы была подтверждена результатами двойного слепого плацебоконтролируемого исследования RALES (Randomized ALdactone Evaluation Study; 2000 г.), в которое были включены более 1600 больных, получавших спиронолактон (в суточной дозе 25-50 мг, среднем - 27 мг/сут) или плацебо в дополнение к терапии ингибиторами АПФ, диуретиками и сердечными гликозидами. Результатами 3-х летнего наблюдения было доказано, что применение спиронолактона позволяет достоверно снизить риск смерти на 27% (от прогрессирования ХСН – на 28,4%, внезапной смерти – на 25,5%), общее число госпитализаций – на 17,7%, а госпитализаций в результате декомпенсации ХСН – на 30,4% (рис. 1) [16-17].

Спиронолактон продемонстрировал свою эффективность и у больных с начальными проявлениями ХСН (рис. 2).

В течение всего времени наблюдения уровень калия в плазме крови у больных значимо не изменялся, а эффективность спиронолактона сохранялась при исходном уровне калия как выше, так и ниже медианы – 4,2

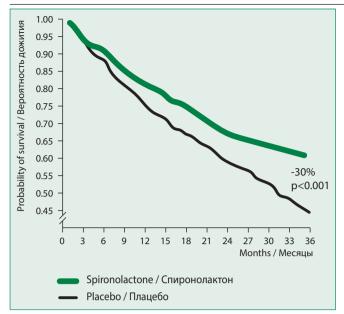


Figure 1. Decrease in mortality of patients with CHF class III-IV (NYHA) during treatment with spironolactone [adapted from 17]

Рисунок 1. Снижение смертности больных XCH III-IV ФК (NYHA) на фоне приема спиронолактона [адаптировано из 17]

мэкв/л. Единственным значимым побочным эффектом терапии антагонистом альдостерона были проявления его антиандрогенных и прогестагенных свойств, приведшие к развитию гинекомастии у 8,5% больных (против 1,2% в группе плацебо) [17].

Попытки уменьшить риск антиандрогенных побочных эффектов от применения антагонистов альдостерона привели к созданию новой молекулы, обладающей свойством блокады рецепторов к альдостерону – эплеренона. Принципиальным отличием структуры эплеренона от спиронолактона является замещение карбоксиметильной группы при атоме углерода 17, что заметно снижает его аффинность к другим стероидным рецепторам по сравнению со спиронолактоном и обеспечивает малую вероятность возникновения побочных эффектов, в частности, гинекомастии. Рекомендуемая начальная доза эплеренона составляет 50 мг перорально 1 р/сут, возможно повышение дозы до 50 мг 2 р/сут. Повышение суточной дозы более 100 мг не рекомендуется в связи с увеличением риска гиперкалиемии. В клинических исследованиях применение эплеренона в дозах 50-200 мг/сут значительно снижало систолическое и диастолическое АД, а эффективность его сохранялась в течение всего интервала до очередного приема. Эффект эплеренона не зависел от возраста, пола или расы пациентов за одним исключением – при низкорениновой гипертензии снижение АД у пациентов негроидной расы было выражено в меньшей степени, чем у других пациентов [7, 19].

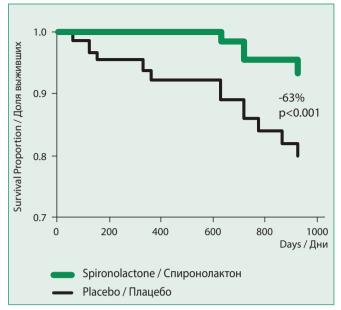


Figure 2. Effect of spironolactone on the survival of patients with CHF class 1-2 (NYHA) [adapted from 18]

Рисунок 2. Влияние спиронолактона на выживаемость больных ХСН 1-2 ФК (NYHA) [адаптировано из 18]

Клиническим исследованием EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) было доказано, что назначение блокатора минералокортикоидных рецепторов эплеренона на 3-14 день после перенесенного острого инфаркта миокарда больным со сниженной фракцией выброса левого желудочка (<30%) приводило к уменьшению у них общей смертности, преимущественно за счет снижения риска внезапной смерти [20]. Исследованием EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients: Hospitalization and SurvIval Study in Heart Failure) было установлено положительное влияние эплеренона на частоту повторных госпитализаций, снижение относительного риска смертности от сердечно-сосудистых причин у больных с умеренными проявлениями XCH [21]. Однако сравнение эффективности спиронолактона и эплеренона не выявило преимуществ последнего по уменьшению общей и сердечно-сосудистой смертности. В частности, число пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения 1 летального исхода от любых причин или от сердечно-сосудистых причин, было меньше в случае применения спиронолактона по сравнению с эплереноном (рис. 3) [16, 20-21].

Спиронолактон в лечении артериальной гипертензии

Исторически, сразу после первого описания Джеромом Коном (J. Cohn) в 1955 г. случая первичного гиперальдостеронизма, спиронолактон стал препаратом выбора при лечении этого гетерогенного по своей

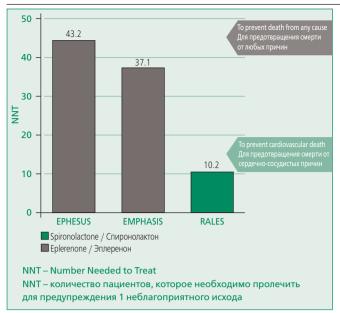


Figure 3. The number needed to treat patients to prevent 1 lethal case

Рисунок 3. Количество пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения

1 летального случая

природе заболевания. В рамках синдрома первичного гиперальдостеронизма выделяют следующие нозологические формы:

- Одиночная альдостеронпродуцирующая аденома (встречается в 40-80% случаев).
- Идиопатический гиперальдостеронизм двусторонняя диффузно-узелковая гиперплазия (в том числе микро- и макроаденоматоз) (встречается у 20-60% больных)
 - Односторонняя надпочечниковая гиперплазия
 - Глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм
 - Альдостеронпродуцирующая карцинома
- Альдостеронэктопированный синдром при вненадпочечниковой локализации альдостеронпродуцирующих опухолей (щитовидная железа, яичники, кишечник и др.).

Следует помнить, что решение о тактике ведения больных с первичным гиперальдостеронизмом принимается только после сопоставления структурных изменений надпочечников и их функциональной активности. Так, радикальным средством лечения альдостерон-продуцирующих аденом надпочечников считается хирургическое лечение, однако лишь 50-70% больных в послеоперационном периоде достигают стойкой нормализации или значительного снижения АД [22]. Согласно «Рекомендациям ESH/ESC по лечению артериальной гипертензии (2013)» пациентам с аденомами надпочечника на этапе предоперационной подготовки при отсутствии нормализации уровня АД

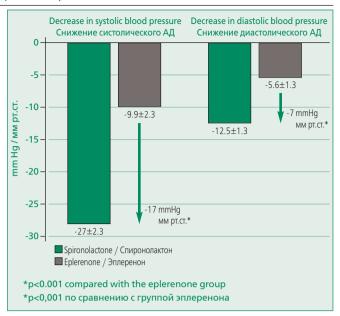


Figure 4. Comparison of the hypotensive effect of spironolactone and eplerenone in patients with primary hyperaldosteronism [adapted from 24]

Рисунок 4. Сравнение гипотензивного эффекта спиронолактона и эплеренона у больных первичным гиперальдостеронизмом [адаптировано из 24]

больным, подвергшимся односторонней аденомэктомии, а также в случаях первичного альдостеронизма, обусловленного двусторонней гиперплазией коры надпочечников назначают спиронолактон в дозе 12,5-25 мг/сут однократно с последующим повышением дозы до 100 мг и более до достижения минимально эффективной дозы [23]. Во избежание развития побочных эффектов, риски которых возрастают с повышением дозы спиронолактона, назначается комбинированная терапия с антагонистами кальция и небольшими дозами тиазидных диуретиков, триамтерена или амилорида [23]. Прием эплеренона при первичном гиперальдостеронизме сопровождается меньшей частотой побочных эффектов, но и меньшей антигипертензивной эффективностью, так как его антагонистическая активность к альдостероновым рецепторам составляет лишь 60% от таковой спиронолактона (рис. 4) [23-24].

Спироналактон остается одним из важнейших компонентов терапии резистентной артериальной гипертензии. В исследовании PATHWAY-2 (Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based therapy number 2) именно он в сравнении с доксазозином и бисопрололом продемонстрировал максимальную гипотензивную эффективность, будучи добавленным в качестве оптимизации лечения больным, принимающим 3-компонентную комбинацию из ингибитора АПФ (или блокатора рецепторов к ангиотензину), антагониста кальция и диуретика в максимальных терапевтических дозировках (рис. 5) [25].

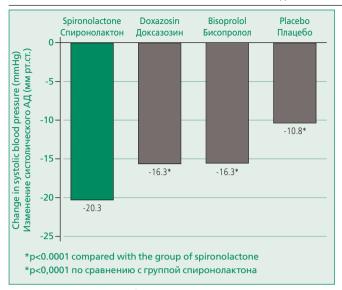
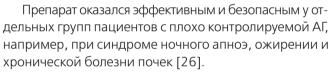


Figure 5. Comparison of the decrease in systolic blood pressure (change from baseline) [adapted from 25]
Рисунок 5. Сравнение снижения систолического артериального давления (изменение по отношению

к исходному уровню) [адаптировано из 25]



Представляется интересным и тот факт, что у больных с истинной резистентной гипертензией мощность гипотензивного воздействия спиронолактона превосходила таковую при симпатической денервации почек (рис. 6) [27].

Наряду с высокой эффективностью при системных артериальных гипертониях спиронолактон широко используется как средство лечения «локальной» гипертензии, обусловленной вторичным гиперальдостеронизмом, у больных с портальными циррозами печени. В комбинации с нитратами и неселективными бета-адреноблокаторами спиронолактон значительно снижает давление в системе v.portae, уменьшая риск развития и прогрессирования варикозного расширения вен пищевода и связанных с ним фатальных кровотечений. В качестве диуретика препарат может использоваться как в виде монотерапии (при начальных явлениях асцита), так и в качестве одного из компонентов диуретической терапии при наличии выраженного или рефрактерного отечно-асцитического синдрома. Комбинация спиронолактона с петлевыми диуретиками не только усиливает диуретический эффект последних, позволяя снизить дозу салуретика, но и предупреждает развитие электролитных нарушений [28].

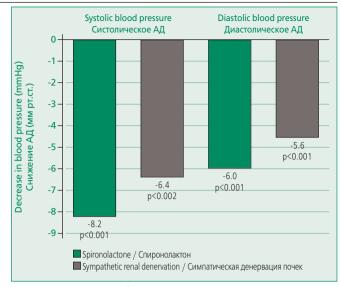


Figure 6. Reduction of systolic and diastolic blood pressure in patients with resistant hypertension after a year of use of spironolactone or one year after sympathetic renal denervation [adapted from 27]

Рисунок 6. Снижение систолического и диастолического АД у пациентов с резистентной АГ через год приема спиронолактона или через год после симпатической денервации почек [адаптировано из 27]

У больных циррозом печени с умеренной и выраженной портальной гипертензией возможно начало лечения курсами антагонистов альдостерона еще до формирования асцита в минимальных (25-50 мг/сут), не изменяющих диурез дозировках в качестве нейрогуморального модулятора, однако данная точка зрения является авторской и не подтверждена опубликованными данными, что, однако, требует дополнительных клинических испытаний. В период декомпенсации цирроза печени спиронолактон назначается в высоких дозах (100-300 мг, однократно утром или в два приема утром и в обед) на период 1-3 нед до достижения компенсации. После этого доза спиронолактона должна быть уменьшена [28]. Аналогичной схемы назначения препарата следует придерживаться при его назначении в случаях асцита, обусловленного злокачественными новообразованиями в брюшной полости, хирургическое лечение которых по тем или иным причинам не представляется возможным.

Заключение

Несмотря на появление новых препаратов, обладающих способностью блокировать эффекты РААС, или с иными механизмами гипотензивного действия, спиронолактон не только не утратил своих позиций, а продолжает демонстрировать эффективность в различных клинических ситуациях. Более того, с 2006 г. во всем мире можно наблюдать «ренессанс» спиронолактона.

В последние годы появились данные об иммуномодулирующих, противовоспалительных, противовирусных, нейро- и нефропротективных и антиаритмических эффектах препарата, требующих дальнейшего изучения [29-33].

References / Литература

- DeGennes L, Deltour G. Aldosterone, a new adrenocortical steroid. Presse Med. 1954;62(85): 1751-2.
- Iudaev N.A. New steroid hormone of the adrenal cortex aldosterone (electrocortin)]. Problemy Endokrinologii i Gormonoterapii. 1955;1(1):118-20. (In Russ.) [Юдаев Н.А. Новый стероидный гормон коры надлочечников альдостерон (электрокортин). Проблемы Эндокринологии и Гормонотерапии. 1955;1(1):118-201.
- Kagawa C.M., Van Arman C.G. Effects of cortisone and hydrocortisone on sodium excretion in adrenalectomized rats. Proc Soc Exp Biol Med. 1957;94(4):683-6.
- Kagawa C.M., Sturtevant F.M., Van Arman C.G. Pharmacology of a new steroid that blocks salt activity of aldosterone and desoxycorticosterone. J Pharmacol Exp Ther. 1959;126(2):123-30.
- Bolte E., Verdy M., Marc-Aureleet J. et al. Studies on New Diuretic Compounds: Spirolactone and Chlorothiazide. Can Med Assoc J. 1958;79(11):881–8.
- Weber K.T., Brilla C.G. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. Circulation. 1991;83(6):1849-65.
- 7. Giljarevskij S.R., Golshmid M.V., Kuz'mina I.M. The role of aldosterone-receptor antagonists in prevention and treatment of heart and kidney disease: actuality and promises. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal. 2014;23:1689-98. (In Russ.) [Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Роль антагонистов рецепторов альдостерона в профилактике и лечении сердечно-сосудистых и почечных заболеваний: реальность и перспективы. Русский Медицинский Журнал. 2014;23:1689-98].
- 8. Sabbadin C., Calò L.A., Armanini D. The story of spironolactones from 1957 to now: from sodium balance to inflammation. G Ital Nefrol. 2016;33Suppl 66:33.
- Sica D.A. Spironolactone: an old friend rediscovered. J Clin Hypertens (Greenwich). 2006;8(7):467-9.
 Funder J.W. Mineralocorticoid receptor antagonists: emerging roles in cardiovascular medicine. Integr. Blood Press Control. 2013;6:129-38.
- Funder J.W. Minireview: aldosterone and the cardiovascular system: genomic and nongenomic effects. Endocrinol. 2006;147:5564-7.
- 12. Zannad F. Aldosterone and heart failure. Eur Heart J. 1995;16 Suppl N:98-102.
- Ramires FJ., Mansur A., Coelho O. et al. Effect of spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2000;85(10):1207-11.
- 14. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med. 1987;316(23):1429-35.
- Mareev V.Ju. Guidelines for the rational management of heart failure. Consilium Medicum. 1999;3:138-42. (In Russ.) [Мареев В.Ю. Рекомендации по рациональному лечению больных с сердечной недостаточностью. Consilium Medicum. 1999;3:138-42].
- 16. Zannad F., Alla F., Dousset 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. 2000:102:2700-6.
- Pitt B., Zannad F., Remme W.J., et al. The effect of spironolactone on mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med. 1999;341:709-17.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией Gideon Richter, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Help to publish of the article provided Gideon Richter company, but it did not affect his own opinion of the authors.

- Vizzardi E., Nodari S., Caretta G., et al. Effects of spironolactone on long-term mortality and morbidity in patients with heart failure and mild or no symptoms. The American Journal of the Medical Sciences. 2014;347(4):271-6.
- Muldowney J.A. 3rd, Schoenhard J.A., Benge C.D. The clinical pharmacology of eplerenone. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2009;5(4):425-32.
- Pitt B., Williams G., Remme W. et al. The EPHESUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. Cardiovasc Drugs Ther. 2001;15(1):79-87.
- Zannad F., McMurray J.J., Krum H. et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011; 364(1):11-21.
- Podzolkov V.I., Rodionov A.V. Primary hyperaldosteronism: diagnosis and treatment. Arterialnaya Hypertenziya. 2004;10(2):109-14. (In Russ.) [Подзолков В.И., Родионов А.В. Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение. Артериальная Гипертензия. 2004;10(2):109-14].
- 23. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens. 2013;31(10):1925-38.
- Parthasarathy K.H., Menard J., White W.B. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. J Hypertens. 2011;29:980-90.
- Williams B., MacDonald T.M., Morant S. et al. 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;386:2059-68.
- Adams M., Bellone J.M., Wright B.M., et al. Evaluation and pharmacologic approach to patients with resistant hypertension. Postgrad Med. 2012;124(1):74-82.
- Oliveras A., Armario P., Clarà A., et al. Spironolactone versus sympathetic renal denervation to treat true
 resistant hypertension: results from the DENERVHTA study a randomized controlled trial. J Hypertens.
 2016;34(9):1863-71.
- Biecker E. Diagnosis and therapy of ascites in liver cirrhosis. World J Gastroenterol. 2011;17(10): 1237-48.
- Verma D., Thompson J., Swaminathan S. Spironolactone blocks Epstein-Barr virus production by inhibiting EBV SM protein function. Proc Natl Acad Sci USA. 2016;113(13):3609-14.
- 30. Dinh Q.N., Young M.J., Evans M.A., et al. Aldosterone-induced oxidative stress and inflammation in the brain are mediated by the endothelial cell mineralocorticoid receptor. Brain Res. 2016;1637: 146-53
- Bender S.B., DeMarco V.G., Padilla J., et al. Mineralocorticoid receptor antagonism treats obesity-associated cardiac diastolic dysfunction. Hypertension. 2015;65(5):1082-8.
- Esposito C.T., Varahan S., Jeyaraj D.et all. Spironolactone improves the arrhythmogenic substrate in heart failure by preventing ventricular electrical activation delays associated with myocardial interstitial fibrosis and inflammation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2013; 24(7):806-12.
- Beygui F., Vicaut E., Ecollan P., et al. Rationale for an early aldosterone blockade in acute myocardial infarction and design of the ALBATROSS trial. Am Heart J. 2010;160:642-8.

About the Authors:

Valery I. Podzolkov - MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy N2, Director of the University Clinic №4, Sechenov First Moscow State Medical University

Natalya A. Dragomiretskaya - MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Faculty Therapy N2, Sechenov First Moscow State Medical University Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2 лечебного факультета, директор Университетской клинической больницей №4, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Драгомирецкая Наталья Александровна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии №2 лечебного факультета, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова