

АНТАГОНИСТЫ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

НОВЫЕ РАСШИРЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ КАРДИО- И НЕФРОПРОТЕКЦИИ

В статье описаны современные представления о роли альдостерона в прогрессировании сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. Обсуждаются вопросы эффективности и безопасности антагонистов минералокортикоидных рецепторов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, на разных стадиях хронической болезни почек, включая терминальную почечную недостаточность, диализную терапию, трансплантацию почки.

Ключевые слова: альдостерон, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, диализ, трансплантация почки.

A.M. ESAYAN, MD, Prof., A.N. NIMGIROVA

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

MINERALOCORTICOID RECEPTOR ANTAGONISTS: NEW EXTENDED ROLES IN CARDIO- AND NEPHROPROTECTION

The article presents the contemporary views of the role of aldosterone in the progression of cardiovascular and renal diseases. It addresses matters related to the efficacy and safety of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic heart failure, chronic kidney disease at various stages including terminal renal failure, dialysis therapy, and kidney transplantation.

Keywords: aldosterone, mineralocorticoid receptor antagonists, heart failure, chronic kidney disease, dialysis, kidney transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в мире как причина летальности (около 30% всех смертей) и потери трудоспособности (10%) [1]. Проблема особо актуальна для пациентов с сопутствующей дисфункцией почек, при том что у каждого четвертого пациента с ССЗ имеет место нарушение функции почек, а распространенность ХБП в общей популяции в мире, по примерным оценкам, составляет около 10%, имея тенденцию к неуклонному росту [2, 3]. В первую очередь это следствие старения населения, растущего числа лиц с сахарным диабетом (СД), артериальной гипертензией (АГ), ожирением [4].

Кардиоваскулярная патология является причиной смерти каждого второго пациента с ХБП, что в 20–40 раз выше, чем в общей популяции [5]. В такой ситуации поиск возможностей для кардио- и нефропротекции чрезвычайно актуален. При этом основными факторами, определяющими повреждения почек и сердечно-сосудистой системы, считаются ангиотензин II (АII) и альдостерон. Эффекты АII в этих процессах и подходы к воздействию на него достаточно хорошо изучены. Однако значению альдостерона как независимому фактору развития и прогрессирования кардиоваскулярных и почечных повреждений внимание стали уделять сравнительно недавно [6, 7].

ЭФФЕКТЫ АЛЬДОСТЕРОНА

Ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) отводят ключевую роль в прогрессировании ХБП и раз-

витии кардиоваскулярных осложнений [8]. Так, у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, у которых обычно очень низкий уровень АII, отмечена существенно более высокая частота гипертрофии левого желудочка [9], альбуминурии [10] и инсульта [11] по сравнению с пациентами, страдающими эссенциальной АГ. Самостоятельная патогенетическая роль альдостерона в развитии кардиальных повреждений была доказана в экспериментальных моделях минералокортикоидной гипертензии, согласно которым 6–8-недельная экспозиция альдостероном приводила к развитию фиброза миокарда [12, 13]. В то же время миокардиофиброз, протеинурия и сосудистые повреждения были предупреждены адrenaлэктомией, устранившей состояние гиперальдостеронизма. Подобный кардиопротективный эффект наблюдался также при назначении селективного антагониста рецепторов альдостерона эплеренона [14].

Напротив, у адrenaлэктомизированных крыс с экзогенным введением альдостерона указанный протективный эффект отсутствовал [15].

Традиционно считалось, что альдостерон в первую очередь участвует в регуляции гомеостаза натрия, калия и воды в организме. Однако в настоящее время появилась новая парадигма в оценке роли альдостерона в организме. В частности, альдостерон вовлечен в процессы, приводящие к вазоконстрикции, развитию фиброза, воспаления и оксидативного стресса [16, 17]. Хроническая экспозиция альдостерона приводит к повреждению сосудов, сердца, почек независимо от уровня артериального давления (АД) [18, 19].

Альдостерон – стероидный гормон, синтезируемый кортикальным слоем надпочечников.

Эффекты альдостерона опосредованы активацией минералокортикоидных рецепторов (МР). Последние были идентифицированы в эпителиальных и неэпителиальных тканях, включая почки, кишечник, сосуды, мозг, сердце и жировую ткань. Кроме хорошо изученного действия в почках, таких как реабсорбция натрия с сопутствующей экскрецией калия и ионов водорода, в организме широко представлены эффекты альдостерона в активации симпатической нервной системы, оксидативного стресса, воспаления, ремоделирования, апоптоза и фиброза как в эксперименте, так и в клинике [20, 21].

Распространенность ХБП в общей популяции в мире, по примерным оценкам, составляет около 10%, имея тенденцию к неуклонному росту. В первую очередь это следствие старения населения, растущего числа лиц с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ожирением

Помимо классических эпителиальных МР, идентифицированы также неэпителиальные МР, локализованные в кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках миокарда, сосудов, почек и центральной нервной системы [22]. Доказано также, что в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов и миокарда синтезируется локальный тканевой альдостерон [22].

Альдостерон способствует фиброзу тканей посредством индукции воспаления и фибриноидного некроза мелких артерий и артериол, прямого воздействия на соответствующие рецепторы, локализованные в цитозоле фибробластов сосудов, непосредственным повреждением миокарда путем стимуляции апоптоза кардиомиоцитов [22]. Свой вклад вносит и воздействие альдостерона на систему фибринолиза через влияние на ингибиторы и активаторы плазминогена, также способствуя процессам фиброобразования [23].

Альдостерон посредством активации МР вовлечен в процессы ремоделирования сердца и развития сердечной недостаточности [24].

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ХБП

В мире зарегистрировано более 23 млн больных с ХСН [26].

У лиц с ХБП сердечная недостаточность встречается значительно чаще, чем в общей популяции [27]. Ожидаемая продолжительность жизни пациентов с ХБП и гипертрофией левого желудочка – прекурсора хронической СН – примерно 38 месяцев [28].

Результаты исследования RALES (The Randomized Aldactone Evaluation Study) [29] показали, что назначение антагониста МР (АМР) спиронолактона в дополнение к стандартной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), петлевых диуретиков, а

также дигоксина приводило к существенному снижению смертности (на 30%) у пациентов с тяжелой СН (NYHA III-IV) и частоты госпитализаций, обусловленных ухудшением течения СН (на 35%).

В исследовании EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators) селективный АМР – эплеренон в комбинации с иАПФ или блокатором рецепторов АII существенно снизил частоту кардиоваскулярных событий и смерти у пациентов с дисфункцией левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда [30].

В более позднем рандомизированном клиническом исследовании EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) эплеренон в дозе 50 мг показал достоверные преимущества по сравнению с плацебо также у пациентов с умеренной систолической дисфункцией (NYHA II), принимавших стандартную терапию иАПФ или/и БРА, бета-блокаторами в оптимальных дозировках [31].

Rossi G.P. et al. [32] установили, что у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом назначение АМР приводило к сопоставимому с адреналэктомией снижению АД и выраженности ремоделирования сердца.

По результатам исследования PATHWAY-2 [33] спиронолактон имел значимое преимущество по сравнению с альфа- и бета-блокаторами в снижении АД у пациентов с резистентной гипертензией – важнейшим фактором ремоделирования сердца и СН.

Полученные результаты стали весомым основанием для включения АМР в клинические рекомендации в качестве препаратов первого ряда по лечению пациентов с СН и сниженной фракцией выброса (Е 35%) [34]. Европейские эксперты рекомендуют назначать АМР при фракции выброса Е 40% [35].

АНТАГОНИСТЫ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Разумеется, после завершения исследования RALES, представившего феноменальные результаты по улучшению выживаемости у больных с тяжелой хронической СН [29], частота назначения спиронолактона резко возросла. Однако довольно быстро появились также сообщения о риске развития гиперкалиемии, в т. ч. фатальной, или почечной дисфункции у пациентов, получавших терапию спиронолактоном. В частности, Juurlink D.N. et al. [36] в популяционном исследовании у пациентов с СН в возрасте 66 лет и старше показали, что частота назначения АМР возросла в три раза и вдвое – число госпитализаций по поводу гиперкалиемии и связанных с ней летальных исходов. Анализируя причины таких негативных результатов, авторы обнаружили серьезные недостатки в селекции пациентов: более трети из них не соответствовали критериям включения в исследование RALES. В частности, 17% имели выраженное снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) – <30 мл/мин/1,73 м², у 23% исходный уровень калия в сыворотке превышал 5 ммоль/л и 17% продолжали при-

нимать калиевые добавки. Другие факторы, повышающие риск гиперкалиемии, включали неадекватный мониторинг калиемии, сахарный диабет, сопутствующую терапию бета-адреноблокаторами и неадекватно высокие дозы спиронолактона.

Cruz C.S. et al. [37] у пациентов с СН III-IV, леченных иАПФ (n = 49) или иАПФ + спиронолактон (n = 51), обнаружили существенно большую частоту гиперкалиемии: 1 и 15 соответственно.

Важнейшими предикторами гиперкалиемии были СН IV класса, нарастание уровня креатинина сыворотки после начала лечения и сахарный диабет. Аналогичные результаты были получены другой группой авторов [38].

Тем не менее в недавней работе Lauren B. et al. [39] было показано, что у пациентов с СН и сопутствующим сахарным диабетом или ХБП при терапии АМР, несмотря на более высокий риск гиперкалиемии и острого повреждения почек (ОПП), вероятность повторных госпитализаций от любых причин была значимо ниже. При этом риск побочных эффектов терапии АМР у пациентов был преимущественно сопряжен с пограничной или сохранной фракцией выброса, но не с более выраженной СН. Авторы полагают, что у популяции пациентов высокого риска СН выгода от терапии МРА перевешивает риски нежелательных лекарственных реакций.

Таким образом, хотя роль АМР при фракции выброса более 35% остается не совсем определенной, тем не менее польза от их применения у коморбидных пациентов с АГ, СД и ХБП может быть существенной. В частности, АМР могут быть успешно применены при резистентной АГ независимо от состояния сократительной функции миокарда [40]. Назначение АМР на фоне приема иАПФ или БРА может усилить антипротеинурический эффект при ХБП и диабетической нефропатии [41], а также замедлить прогрессирование ХБП [42, 43].

Результаты ряда исследований показали важную роль альдостерона в повреждении почечной паренхимы за счет оксидативного стресса, воспалительных и фибротических процессов. Уровень альдостерона плазмы прямо коррелирует с выраженностью протеинурии и отрицательно – с рСКФ [44].

Почти у 50% пациентов с ХБП, несмотря на прием иАПФ или БРА, уровень альдостерона нарастает в течение первого года лечения вследствие т. н. феномена ускользания [45].

Логично предположить, что АМР могут способствовать дальнейшему подавлению РААС за счет прямого подавления синтеза альдостерона. Vombach A.S. et al. [46] допустили, что спиронолактон, в силу эффективности в малых дозах, дешевизны, относительно редких, легко выявляемых нежелательных лекарственных реакций, мог бы стать «почечным аспирином», назначаемым практически всем пациентам с ХБП. Действительно, при добавлении АМР (таких как спиронолактон или эплеренон) к стандартной терапии иАПФ или БРА приводило почти к 50%-ному снижению протеинурии [47]. При этом такой эффект был достигнут при применении низких доз спиронолактона (всего лишь 12,5–25 мг в день), что не способно повлиять на диурез или значимо снизить АД.

Нефропротективный, антипротеинурический эффект АМР был доказан у пациентов не только с АГ или СД, но и при недиабетических гломерулярных заболеваниях (идиопатические и вторичные гломерулонефриты), при которых, несмотря на адекватную иммуносупрессию и прием иАПФ или БРА, прогрессируют фибротические изменения паренхимы [47].

Это было подтверждено также в эксперименте на модели волчаночного нефрита [48].

Тем не менее во избежание развития гиперкалиемии целесообразно назначить АМР на ранних стадиях ХБП, соблюдать особую осторожность при СКФ 30–60 мл/мин и избегать их у лиц с СКФ менее 30 мл/мин.

АНТАГОНИСТЫ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ У ДИАЛИЗНЫХ ПАЦИЕНТОВ

В мире примерно 2 млн людей с терминальной почечной недостаточностью получают лечение программным диализом. Ежегодная летальность таких пациентов достигает 20%, и основной причиной смерти у них является сердечно-сосудистая патология [49]. Среди таких пациентов очень высока частота атеросклеротических изменений, АГ, гипергидратации, способствующих ремоделированию сердца с развитием СН и аритмий [50].

При этом у диализных пациентов уровень альдостерона резко повышен и многократно превышает референсные значения [51–53] со всеми вытекающими отсюда последствиями. Но как бы ни казалось парадоксальным, АМР можно достаточно безопасно применять у таких больных, т. к. риск гиперкалиемии минимален вследствие отсутствия почечных эффектов альдостерона. Пилотные исследования по безопасности применения спиронолактона у пациентов на гемодиализе (ГД) показали, что у диализных больных с олигоанурией допустимо применение малых доз препарата без риска получения гиперкалиемии [54, 55].

Мы одними из первых в проспективном контролируемом 6-месячном наблюдении у 38 больных на программном гемодиализе изучили воздействие спиронолактона на ремоделирование сердца и состояние эндотелия, сравнив его с сопоставимой по другим характеристикам контрольной группой, не получавшей АМР [56–59]. Лечение спиронолактоном в дозе 25 мг 1 раз в день в течение 6 месяцев привело к значимому улучшению параметров ремоделирования сердца и улучшению показателей дисфункции эндотелия, в отличие от группы пациентов, не принимавших АМР (n = 54). У последних отмечалось дальнейшее ухудшение изученных параметров.

В дальнейшем в прямом сравнительном исследовании мы изучили также динамику ремоделирования сердца в двух группах гемодиализных пациентов, одна из которых принимала иАПФ + БРА, другая, кроме иАПФ + БРА, принимала также спиронолактон, и установили значимое преимущество дополнительного назначения спиронолактона (эхокардиографические параметры) [60].

Важно, что за весь период наблюдения мы не имели ни одного случая развития гиперкалиемии, связанной с приемом спиронолактона.

Первая публикация о результатах уже двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у ограниченного числа гемодиализных пациентов ($n = 11$) была представлена Taheri S. et al. [61]. Авторы отметили значимое улучшение фракции изгнания (на 6%) и уменьшение массы миокарда левого желудочка на $8,4 \text{ г/м}^2$ при терапии спиронолактоном в дозе 25 мг 3 раза в неделю. В контрольной группе динамики по изучаемым показателям не наблюдалось.

Та же группа авторов получила аналогичные результаты у больных на перитонеальном диализе [62].

В более крупном исследовании японских авторов (309 гемодиализных пациентов, 3 года наблюдения) кардиоваскулярная и цереброваскулярная смертность или госпитализации в группе спиронолактона составили 5,7% против 12,5% среди пациентов, не принимавших АМР ($p = 0,017$) [63]. По показателю общей летальности также было установлено явное преимущество спиронолактона – 6,4 и 19,75% соответственно. В группе спиронолактона гиперкалиемия была отмечена у 2% пациентов, гинекомастия – у 10%.

Чилийские исследователи в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показали, что прием спиронолактона в дозе 50 мг 3 раза в неделю в конце диализной сессии в течение 2 лет привело к значимому уменьшению толщины комплекса интима-медиа сонной артерии, тогда как в группе плацебо данный показатель нарастал [64].

В настоящее время продолжается стартовавшее в 2013 г. крупное рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование спиронолактона у гемодиализных больных ALCHEMIST (ALdosterone Antagonist Chronic HEModialysis Interventional Survival Trial) [65]. Запланирован набор 825 пациентов для изучения первичной конечной точки – времени до развития нефатального инфаркта миокарда или госпитализации в связи с развитием СН или нефатального инсульта или кардиальной смерти. Срок завершения исследования – 2024 г. Будем надеяться, что полученные результаты ответят на вопросы о месте АМР в лечении больных с терминальной почечной недостаточностью.

АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА

Аллотрансплантация почки (АТП) является предпочтительным методом лечения терминальной почечной недостаточности. Несмотря на то что у данной категории пациентов высок уровень смертности от множества причин по сравнению с общей популяцией, успешная трансплантация приближает функцию почек к нормальной, освобождает пациента от строгого графика гемодиализа и значительно увеличивает продолжительность жизни.

Благодаря успехам в области хирургической техники, фармакотерапии и профилактики оппортунистических инфекций функционирование аллотрансплантата и

выживаемость пациентов существенно возрастают. Это привело к тому, что смертность и инвалидизация от кардиоваскулярных осложнений по своей значимости превзошли инфекции и раннюю потерю трансплантата вследствие острого отторжения. Основной угрозой для выживаемости трансплантата и пациента в настоящее время являются поздние осложнения – ССЗ (ремоделирование сердца, СН и т. д.) и прогрессирующее снижение функции аллотрансплантата в отдаленном периоде вследствие неминуемо возникающих фиброзных изменений паренхимы почки (т.н. интерстициальный фиброз и канальцевая атрофия – ИФ/КА) [66].

После успешной АТП у многих пациентов наблюдается постепенное улучшение геометрии сердца, однако примерно через 2 года, по мере нарастания фибротических изменений в почечной паренхиме, параметры ремоделирования вновь нарастают. Так, Rigatto C. et al. [67] отметили, что сокращение массы и объема ЛЖ после трансплантации почек, как правило, ограничивается первыми двумя годами с последующей стабилизацией или же ухудшением указанных эхокардиографических параметров на третий и четвертый годы после АТП.

Нефропротективный, антипротеинурический эффект АМР был доказан у пациентов не только с АГ или СД, но и при недиабетических гломерулярных заболеваниях (идиопатические и вторичные гломерулонефриты)

В дальнейшем, по мере закономерного постепенного угасания функции трансплантата (с той или иной скоростью) и, следовательно, прогрессирования ХБП, вновь включаются рено-кардиальные процессы ремоделирования сердца [68].

По нашим данным, это обусловлено постепенным нарастанием почечной дисфункции вследствие прогрессирования ИФ/КА. При этом одним из важнейших факторов прогрессирующего фиброза паренхимы почки является уровень фактора роста фибробластов 23-го типа [68].

Большую роль играют также повторные эпизоды острого отторжения, а также иммуносупрессивная терапия ингибиторами кальциневрина (ИКН) [69].

ИКН являются препаратами первого ряда для подавления острого и хронического отторжения почечного трансплантата. Тем не менее нефротоксичность этих препаратов (особенно при неадекватном контроле их концентраций) со временем приводит к ИФ/КА, по-видимому, вследствие воздействия на почечную гемодинамику и прямой стимуляции процессов фиброобразования. Показано положительное влияние АМР на СКФ и подавление фиброза при экспериментальной острой и хронической нефротоксичности ИКН [70–72].

Клинические исследования у реципиентов АТП немногочисленны из-за опасений в развитии гиперкалиемии на фоне терапии ИКН и сниженной клубочковой

фильтрации. Однако Bertocchio J.P. et al. [73] не обнаружили значимой гиперкалиемии при назначении эплеренона в ежедневной дозе 25 мг в течение 8 недель у реципиентов АТП со средней рСКФ 41 мл/мин, принимавших циклоспорин А.

Medeiros M. et al. [74] у 24 детей с АТП с доказанной при биопсии нефропатией, вызванной ИКН, отметили тенденцию к меньшей выраженности тубулоинтерстициального фиброза при приеме эплеренона по сравнению с контрольной группой.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

При всех преимуществах АМР, конечно же, нельзя забывать о рисках, связанных с приемом препаратов данного класса у пациентов с компрометированной функцией почек в силу их способности вызвать гиперкалиемию. Поэтому:

- 1) не следует опасаться назначения АМР у пациентов с ХБП при СКФ 60 мл/мин и выше;
- 2) нужно соблюдать осторожность при СКФ в пределах 45–59 мл/мин с диетическими ограничениями суточного потребления калия не более 2 г/сут и при необходимости – назначение тиазидовых или петлевых диуретиков;
- 3) нецелесообразно принимать АМР при СКФ менее 30 мл/мин, в т. ч. у пациентов с трансплантированной почкой, за исключением случаев стойкой гипокалиемии (гиперальдостеронизм), при тщательном мониторинге уровня калия сыворотки крови;
- 4) АМР можно назначать пациентам, получающим терапию программным диализом с целью кардиопротекции.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/>.
2. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*, 2011, 80: 572–586.
3. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16: 180–188.
4. Chudek et al. The prevalence of chronic kidney disease and its relation to socioeconomic conditions in an elderly Polish population: results from the national population-based study PolSenior. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29: 1073–1082.
5. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 1998, 9(12 suppl): 16–23.
6. Карабаева А.Ж. Альдостерон, сердечно-сосудистая система и почки. *Нефрология*, 2006, 1(10): 25–34./ Karabaeva AZh. Aldosterone, cardiovascular system and kidneys. *Nefrologiya*, 2006, 1 (10): 25–34.
7. Funder JW. Minireview: Aldosterone and Mineralocorticoid Receptors: Past, Present, and Future. *Endocrinology*, 2010, 151(11): 5098–5102.
8. Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9(8): 459–69. 10.1038/nrneph.2013.110.
9. Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P. et al. Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension*, 1996, 27: 1039–1045.
10. Halimi J-M, Mimram A. Albuminuria in untreated patients with primary aldosteronism or essential hypertension. *J Hypertens*, 1995, 13: 1801–1802.
11. Nishimura M, Uzu T, Fuji T et al. Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis*, 1999, 33: 261–266.
12. Weber KT, Brilla CG, Campbell SE et al. Myocardial fibrosis – role of angiotensin II and aldosterone. *Basic Res Cardiol*, 1993, 88(Suppl 1): 107–124.
13. Young M, Head G, Funder JW. Determinants of cardiac fibrosis in experimental hypermineralocorticoid states. *Am J Physiol*, 1995, 269: E657–E662.
14. Stier CT. Eplerenone: a selective aldosterone blocker. *Cardiovasc Drug Rev*, 2003, 21(3): 169–84. 10.1111/j.1527-3466.2003.tb00114.x
15. Rocha R, Funder JW. The pathophysiology of aldosterone in the cardiovascular system. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 970: 89–100.
16. Карабаева А.Ж., Есаян А.М., Каюков И.Г. Влияние полиморфизма гена альдостеронсинтазы на концентрацию альдостерона плазмы, функцию эндотелия, величину артериального давления и состояние миокарда левого желудочка у больных с хронической болезнью почек. *Вестник Санкт-Петербургского университета*, 2008, 1(серия 11): 24–31./ Karabaeva AZh., Yesayan AM., Kayukov IG. Effect of aldosterone synthase gene polymorphism on plasma aldosterone concentration, endothelial function, blood pressure value and left ventricular myocardium in patients with chronic kidney disease. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta*, 2008, 1 (series 11): 24–31.
17. Mortensen LA, Bistrup C, Thieson HC. Does Mineralocorticoid Receptor Antagonism Prevent Calcineurin Inhibitor-Induced Nephrotoxicity? *Front Med*, 2017, 4: 210. doi: 10.3389/fmed.2017.00210.
18. Карабаева А.Ж. Дисфункция эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический вестник*, 2006, 3(11): 22–27./ Karabaeva AZh. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Terapevticheskii Vestnik*, 2006, 3 (11): 22–27.
19. Funder JW. Minireview: aldosterone and mineralocorticoid receptors: past, present, and future. *Endocrinology*, 2010, 151(11): 5098–5102.
20. Карабаева А.Ж., Есаян А.М., Каюков И.Г. и соавт. Влияние спиронолактона на гипертрофию миокарда левого желудочка у крыс генетической линии Wistar с экспериментальной уремии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2008, 6: 659–663./ Karabaeva AZh., Yesayan AM., Kayukov IG, et al. The impact of spironolactone on left ventricular myocardial hypertrophy in Wistar rats with experimental uremia. *Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny*, 2008, 6: 659–663.
21. Guichard JL, Clark D III, Caloun DA. Aldosterone receptor antagonists: current perspectives and therapies. *Vasc Health Risk Manag*, 2013, 9: 321–31.
22. Fuller PJ, Young MJ. Mechanisms of mineralocorticoid action. *Hypertension*, 2005, 46: 1227–1246.
23. Ponda MP, Hostetter ThH. Aldosterone antagonism in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, 1: 668–667.
24. Galuppo P, Bauersachs J. Mineralocorticoid receptor activation in myocardial infarction and failure: Recent advances. *Eur J Clin Invest*, 2012, 42: 1112–1120.
25. Messaoudi S, Azibani F, Delcayre C, Jaissier F. Aldosterone, mineralocorticoid receptor, and heart failure. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 350: 266–272.
26. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure. *Circ Res*, 2013 August 30, 113(6): 646–659.
27. Foley RN, Murray AM, Li S, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16: 489–95.
28. Parfrey PS, Harnett JD, Foley RN. Heart failure and ischemic heart disease in chronic uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1995, 4: 105–10.
29. 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 Sep 2, 341(10): 709–17.
30. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2003, 348: 1309–1321.
31. Zannad F, McMurray JJ, Drexler H et al. Rationale and design of the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Eur J Heart Fail*, 2010, 12: 617–622.
32. Rossi GP et al. Long-term control of arterial hypertension and regression of left ventricular hypertrophy with treatment of primary aldosteronism. *Hypertension*, 2013, 62: 62–69.
33. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, 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. *Circulation*, 2013, 128: e240–e327.
34. Williams B, MacDonald TM, 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: 2059–2068.
35. Piontkowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 2016, 37(27): 2129–2200.
36. Juurlink DN, Mamdani MM, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med*, 2004, 351:543–51.
37. Cruz CS, Cruz AA, Marcilio de Souza CA. Hyperkalaemia in congestive heart failure patients using ACE inhibitors and spironolactone. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18: 1814–1819.
38. Schepkens H, Vanholder R, Billioud JM, Lameire N. Life-threatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone: an analysis of 25 cases. *Am J Med*, 2001, 110: 438–441.
39. Lauren B. Cooper, MD, MHS, Steven J. Use of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Patients With Heart Failure and Comorbid Diabetes Mellitus or Chronic Kidney Disease. *JAMA*, 2017, 6: e006540. DOI: 10.1161/JAHA.117.006540.
40. Dahal K, Kunwar S, Rijal J et al. The effects of aldosterone antagonists in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Am J Hypertens*, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ajh/hpv031>.
41. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, Lewin A, Krause S, Mukherjee R, Patni R, Beckerman B. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, 1: 940–951.
42. James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*, 2014, 311: 507–520.
43. Bolignano D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 4: Cd007004.
44. Rafiq K, Hitomi H, Nakano D, et al. Pathophysiological roles of aldosterone and mineralocorticoid receptor in the kidney. *J Pharmacol Sci*, 2011, 115: 1–7.
45. Bomback AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2007 Sep, 3(9): 486–92.
46. Bomback AS, Kshirsagar AV, Klemmer PJ. Renal aspirin: will all patients with chronic kidney disease one day take spironolactone? *Nat Clin Pract Nephrol*, 2009, 5: 74–5.
47. Bomback AS, et al. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review. *Am J Kidney Dis*, 2008, 51: 199–211.
48. Monrad SU, Killen PD, Anderson MR, Bradke A, Kaplan MJ. The role of aldosterone blockade in murine lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(1): R5.
49. Saran R, Li Y, Robinson B et al. US Renal Data System 2014 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66: Svi1(S1–S305).
50. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D and Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int*, 1995, 47: 884–890.
51. Есаян А.М., Карабаева А.Ж., Каюков И.Г. Кандинская М.И. Ассоциация полиморфизма гена альдостеронсинтазы с концентрацией альдостерона плазмы, артериальной гипертензией и ремоделированием миокарда у больных на программном гемодиализе. *Нефрология*, 2007, 11(3): 48–52./ Esayan AM, Karabaeva AZH, Kayukov IG, Kandinskaya MI. Association of aldosterone synthase gene polymorphism with plasma aldosterone concentration, arterial hypertension and myocardial remodeling in patients on programmed hemodialysis. *Nefrologiya*, 2007, 11 (3): 48–52
52. Есаян А.М., Зарипова И.В. Эффективность и безопасность блокаторов рецепторов ангиотензина II у диализных пациентов. *Нефрология*, 2010, 14(3): 13–16./ Esayan AM, Zaripova IV. Efficacy and safety of angiotensin II receptor blockers in dialysis patients. *Nefrologiya*, 2010, 14 (3): 13–16
53. Есаян А.М., Зарипова И.В., Каюков И.Г., Нимгирова А.Н. Динамика концентрации калия в сыворотке крови на фоне «трехкомпонентной» и «двухкомпонентной» фармакологической блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных на постоянном гемодиализе. *Нефрология*, 2011, 15(1): 43–45./ Esayan AM, Zaripova IV, Kayukov IG, Nimirova AN. Dynamics of potassium concentration in the blood serum against the background of the «three-component» and «two-component» pharmacological blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients on permanent hemodialysis. *Nefrologiya*, 2011, 15 (1): 43–45
54. Saudan P, Mach F, Perneger Th et al. Safety of low-dose spironolactone administration in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18: 2359–2363.
55. Gross E, Rothstein M, Dombek S, Juknis HI. Effect of Spironolactone on Blood Pressure and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Oligo-Anuric Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*, 2005, 46(1): 94–101.
56. Карабаева А.Ж., Есаян А.М., Каюков И.Г. и соавт. Влияние терапии спиронолактоном на уровень альдостерона и дисфункцию эндотелия у больных на программном гемодиализе. *Нефрология*, 2007, 2(11): 55–58./ Karabaeva AZH, Yesayan AM, Kayukov IG, et al. The impact of spironolactone therapy on aldosterone levels and endothelial dysfunction in patients on programmed hemodialysis. *Nefrologiya*, 2007, 2 (11): 55–58
57. Essaian A, Kaukov I, Karabayeva A, Kadinskaya M, Katysheva N. The influence of spironolactone on plasma level of plasminogen-activator inhibitor type 1 (PAI-1) in anuric hemodialysis patients. XLIV Congress ERA-EDTA (Barcelona). *Nephrol Dial Transpl*, 2007, 22(Suppl. 6): vi322.
58. Есаян А.М., Карабаева А.Ж., Каюков И.Г. Показатели эхокардиографии у больных с хронической болезнью почек и их динамика под влиянием терапии спиронолактоном. *Нефрология*, 2008, 1(12): 40–45./ Esayan AM, Karabaeva AZH, Kayukov IG. Echocardiography parameters in patients with chronic kidney disease and dynamics of such parameters under the impact of spironolactone therapy. *Nefrologiya*, 2008, 1 (12): 40–45
59. Карабаева А.Ж., Есаян А.М., Каюков И.Г. Заявка на изобретение № 2007119515 РФ, МПК 7 А 61 К 31/585, А 61 З 9/10 «Способ профилактики и лечения кардиоваскулярных осложнений у больных с хронической болезнью почек, находящихся на гемодиализе». Заявлено 27.05.2007, опубликовано в бюллетене № 33 от 27.11.2008./ Karabaeva AZH, Yesayan AM, Kayukov IG. Claim for invention No. 2007119515 RF, IPC 7 A 61 K 31/585, A 61 Z 9/10 «The method for preventing and treating cardiovascular complications in patients with chronic kidney disease who are on hemodialysis.» Applied 27.05.2007, published in Bulletin No. 33 dated 27.11.2008
60. Зарипова И.В., Есаян А.М., Нимгирова А.Н., Каюков И.Г. Динамика концентрации калия в сыворотке крови на фоне «трехкомпонентной» и «двухкомпонентной» фармакологической блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных на постоянном гемодиализе. *Нефрология*, 2011, 15(1): 43–45./ Zaripova IV, Yesayan AM, Nimirova AN, Kayukov IG. The dynamics of changes in serum potassium concentrations against the background of the «three-component» and «two-component» pharmacological blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients on permanent hemodialysis. *Nefrologiya*, 2011, 15 (1): 43–45
61. Taheri S, Mortazavi M, Shahidi S, et al. Spironolactone in chronic hemodialysis patients improves cardiac function. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2009, 20: 392–397.
62. Taheri S, Mortazavi M, Pourmoghadas A, et al. A prospective double-blind randomized placebo-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of spironolactone in patients with advanced congestive heart failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2012, 23: 507–512.
63. Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S, et al. Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 528–536.
64. Vukusich A, Kunstmann S, Varela C, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Spironolactone on Carotid Intima-Media Thickness in Nondiabetic Hemodialysis Patients. *JASN*, 2010, 5(8): 1380–1387.
65. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01848639.
66. Haas M. Chronic allograft nephropathy or interstitial fibrosis and tubular atrophy: what is in a name? *Current Opinion in Nephrology & Hypertension*, 2014, 23(3): 245–250. doi: 10.1097/01.mnh.0000444811.26884.2d.
67. Rigatto C, Foley R, Jeffery J et al. Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy in Renal Transplant Recipients: Prognostic Value and Impact of Blood Pressure and Anemia. *JASN*, 2003, 14(2): 462–468.
68. Есаян А.М., Каюков И.Г., Нимгирова А.Н. и др. Фактор роста фибробластов 23-го типа у реципиентов почечного аллотрансплантата. *Нефрология*, 2012, 4: 50–54./ Esayan AM, Kayukov IG, Nimirova AN, et al. Fibroblast growth factor-23 in renal transplant recipients. *Nefrologiya*, 2012, 4: 50–54
69. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(2): 481–508.10.2215/CJN.04800908
70. Perez-Rojas JM, Derive S, Blanco JA, et al. Renocortical mRNA expression of vasoactive factors during spironolactone protective effect in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, 289(5): F1020–30. 10.1152/ajprenal.00166.2005.
71. Nielsen FT, Jensen BL, Marcussen N, et al. Inhibition of mineralocorticoid receptors with eplerenone alleviates short-term cyclosporin A nephrotoxicity in conscious rats. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(9): 2777–83. 10.1093/ndt/gfn204.
72. Nielsen FT, Jensen BL, Hansen PB, et al. The mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone reduces renal interstitial fibrosis after long-term cyclosporine treatment in rat: antagonizing cyclosporine nephrotoxicity. *BMC Nephrol*, 2013, 14: 42. 10.1186/1471-2369-14-42.
73. Bertocchio JP, Barbe C, Lavaud S, Toupance O, et al. Safety of Eplerenone for kidney-transplant recipients with impaired renal function and receiving cyclosporine A. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153635. 10.1371/journal.pone.0153635.
74. Medeiros M, Velasquez-Jones L, Hernandez AM et al. Randomized controlled trial of mineralocorticoid receptor blockade in children with chronic kidney allograft nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(8): 1291–300. 10.2215/CJN.05300516.