

# Новые возможности клинического применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов: фокус на антифибротический эффект

Н.А. Драгомирецкая<sup>✉</sup>, А.И. Тарзиманова, Ю.С. Кучерова, В.И. Подзолков

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в течение многих лет с успехом используются для лечения больных с первичным гиперальдостеронизмом, резистентной артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. Возросший в последние годы интерес к этим препаратам обусловлен новыми сведениями об их антифибротическом и антипролиферативном эффектах, как сердечных, так и экстракардиальных. В статье также рассматривается возможность применения спиронолактона у пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19).

**Ключевые слова:** антагонисты альдостерона, спиронолактон, антифибротический эффект, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, COVID-19

**Для цитирования:** Драгомирецкая Н.А., Тарзиманова А.И., Кучерова Ю.С., Подзолков В.И. Новые возможности клинического применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов: фокус на антифибротический эффект. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (9): 1132–1137. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201016

REVIEW

## New clinical opportunities for mineralocorticoid receptor antagonists: focus on antifibrotic effects

Natalia A. Dragomiretskaya<sup>✉</sup>, Aida I. Tarzimanova, Julia S. Kucherova, Valery I. Podzolkov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

Mineralocorticoid receptor antagonists have been successfully used for many years to treat patients with primary hyperaldosteronism, refractory arterial hypertension and chronic heart failure. The increased interest in this drug in recent years is due to new information about its antifibrotic and antiproliferative effects, both cardiac and extracardiac. The article also discusses the possibility of using spironolactone in patients with the new coronavirus infection SARS-CoV-2 (COVID-19).

**Keywords:** aldosterone antagonists, Spironolactone, antifibrotic effect, chronic heart failure, arterial hypertension, COVID-19

**For citation:** Dragomiretskaya NA, Tarzimanova AI, Kucherova JuS, Podzolkov VI. New clinical opportunities for mineralocorticoid receptor antagonists: focus on antifibrotic effects. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93 (9): 1132–1137. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201016

## Введение

Спиронолактон является первым синтезированным антагонистом минералокортикоидных рецепторов (АМКР) [1] и молекулой, с открытия которой началось формирование представлений о функционировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и возможностях медикаментозной коррекции ее патофизиологических эффектов [2, 3]. К настоящему времени сформировано представление о РААС не только как о «краеугольном камне» сердечно-сосудистого и почечного континуумов [3, 4], но

и как об универсальном механизме развития полиорганной дисфункции при различных заболеваниях. Высказываются предположения о ведущей роли РААС в метаболическом каскаде, сопровождающем физиологическую инволюцию и старение организма в целом [5].

В настоящее время показаниями для применения спиронолактона как в России, так и за рубежом служат первичный гиперальдостеронизм (ПГА), резистентная артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с низкой фракцией выброса (ФВ),

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Драгомирецкая Наталья Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2 лечебного фак-та. Тел.: +7(925)519-56-50; e-mail: dragomiretskaya\_natalia@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6531-6255

Тарзиманова Аида Ильгизовна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №2 лечебного фак-та. ORCID: 0000-0001-9536-8307

Кучерова Юлия Сергеевна – студентка. ORCID: 0000-0003-4701-9473

Подзолков Валерий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2 лечебного фак-та, дир. факультетской терапевтической клиники. ORCID: 0000-0002-0758-5609

<sup>✉</sup>Natalia A. Dragomiretskaya. E-mail: dragomiretskaya\_natalia@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6531-6255

Aida I. Tarzimanova. ORCID: 0000-0001-9536-8307

Julia S. Kucherova. ORCID: 0000-0003-4701-9473

Valery I. Podzolkov. ORCID: 0000-0002-0758-5609

отечный синдром, обусловленный заболеваниями печени и почек\* [6, 7]. Однако результаты исследований последних лет смещают интерес к данному препарату в сторону его антифибротических и антипролиферативных эффектов [8], в том числе у пациентов с новой инфекцией SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) [9].

### Показания к применению и механизмы действия

Официальные показания к применению спиронолактона основываются на представлениях о преимущественных механизмах действия данного препарата, который классифицируется как калийсберегающий диуретик, уменьшающий реабсорбцию натрия и воды и усиливающий задержку калия и магния в дистальных канальцах почек [1, 4]. В последующем показано, что патофизиологические эффекты активации МКР при различных состояниях значительно сложнее, и эффекты от блокады АМКР-препаратами не ограничиваются лишь коррекцией водно-солевого равновесия.

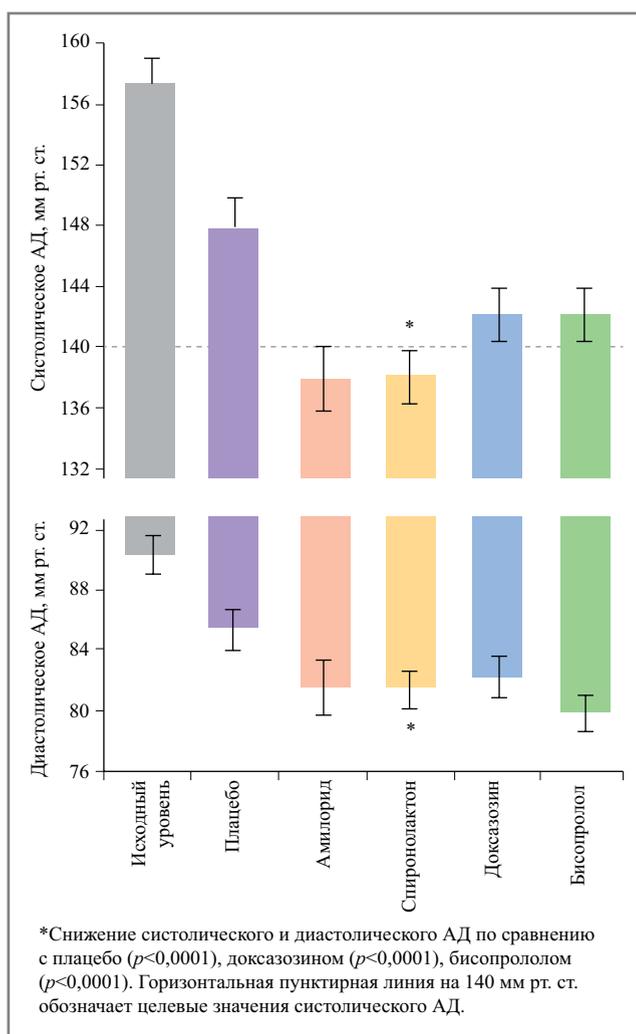
Связываясь с МКР, спиронолактон блокирует основные «быстрые», негеномные эффекты стимуляции рецепторов, уменьшая задержку соли и жидкости в организме и снижая артериальное давление (АД) вследствие уменьшения объема циркулирующей крови [10]. «Медленные», геномные эффекты воздействия альдостерона на сердечно-сосудистую и почечную систему реализуются в течение многих лет за счет стимуляции продукции активных форм кислорода, усиления экспрессии рецептора эпителиального фактора роста и рецептора ангиотензина 1-го типа, а также активации нуклеарного фактора каппа-би, эндотелиального и трансформирующего факторов роста  $\beta$ , фактора роста соединительной ткани, остеопонтина и др. [10]. Альдостерон, взаимодействуя с рецепторами гладкомышечных клеток сосудов, кардиомиоцитов, мезангиальных клеток клубочков почек, подоцитов, эпителиальных клеток канальцев, фибробластов и макрофагов, способствует активации тканевого воспаления, апоптоза, фиброза и склероза [10, 11].

Современные представления о фармакологических эффектах АМКР рассматривают их не в качестве пассивных «блокаторов», связывающихся с рецептором и препятствующих его взаимодействию с гормоном-агонистом, что приводит к ингибированию провоспалительных и профибротических эффектов альдостерона [7, 10–12]. Сформировалась концепция взаимодействия АМКР с рецептором по механизму «обратного антагонизма» с развитием эффектов, противоположных действию гормона-агониста, что объясняет возможность использования небольших доз препарата [10, 11].

Несмотря на то что АМКР длительно и успешно применяются в клинической практике, результаты новых исследований расширяют наши представления как о возможных механизмах терапевтического воздействия препаратов, так и о потенциальных новых эффектах терапии, а также новых показаниях к применению спиронолактона.

### Первичный гиперальдостеронизм

Длительное время считалось, что ПГА является редкой (до 1%) и относительно доброкачественной формой АГ [13], что опровергнуто результатами исследований A. Gouli (2011 г.) и A. Markou (2013 г.) и соавт., обнаружившими, что истинная частота «неадекватной секреции альдостерона» может достигать 10–50% среди пациентов с АГ [14] и до



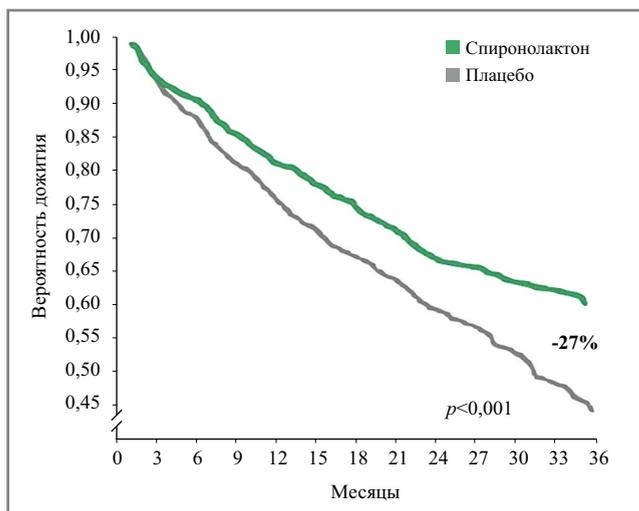
**Рис. 1. Сравнительная эффективность гипотензивных средств 4-й линии при резистентной АР через 12 недель терапии [23].**

**Fig. 1. Comparative effectiveness of fourth-line anti-hypertensive agents in resistant hypertension after 12 weeks treatment [23].**

15% у нормотензивных лиц [15]. В то же время проспективные наблюдения P. Milliez (2005 г.) и S. Savard (2013 г.) и соавт. выявили у больных с ПГА по сравнению с пациентами с эссенциальной АГ значительно более высокие риски развития гипертрофии левого желудочка – ЛЖ (скорректированное отношение рисков – ОР 2:1), ишемической болезни сердца (ОР 1,9; 95% доверительный интервал – ДИ 1,2–3,7), нефатального инфаркта миокарда (ОР 2,6; 95% ДИ 1,4–5,4), сердечной недостаточности (ОР 3,9; 95% ДИ 1,7–6,9) и фибрилляции предсердий (ОР 4,9; 95% ДИ 2,0–9,5) [16, 17]. Результаты метаанализа S. Monticone и соавт. (2018 г.), включившего результаты 31 исследования с участием 3838 пациентов с ПГА и 9284 пациентов с гипертонической болезнью, выявили схожие тенденции. При этом причины ПГА (односторонняя альдостерома или двусторонняя гиперплазия надпочечников) не оказывали влияния на частоту развития неблагоприятных исходов у пациентов [18].

Напротив, назначение АМКР лабораторным животным с АГ, индуцированной введением соли и дезоксикортикостероидов

\*Вероширон (Verospiron). Инструкция по применению. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/verospiron-2>. Ссылка активна на 21.08.2021.



**Рис. 2.** Снижение общей смертности больных с ХСН III–IV функционального класса (NYHA) на фоне приема спиронолактона (результаты исследования RALES) [26].

*Fig 2.* Decrease in mortality of patients with CHF III–IV NYHA during treatment with spironolactone (RALES research results) [26].

стероида, не только приводило к нормотонии, но и снижало экспрессию коллагена в миокарде и стенках коронарных сосудов [19]. Клинические наблюдения также продемонстрировали благоприятное влияние спиронолактона не только в отношении снижения АД, но и выраженности гипертрофии ЛЖ [20], большой вклад в развитие которой вносит миокардиальный фиброз [12, 21].

### Резистентная АГ

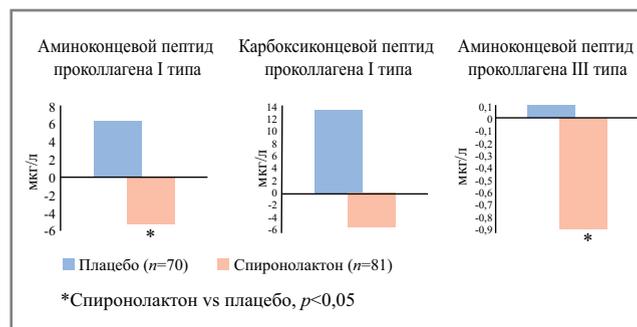
Наряду с ПГА наиболее доказанным показанием к назначению спиронолактона в клинической практике сердечно-сосудистых заболеваний является резистентная (рефрактерная) АГ, определяемая как сохраняющаяся АГ (АД выше 140/90 мм рт. ст.), несмотря на использование трех традиционных антигипертензивных средств, включая диуретик [22].

Результаты классического рандомизированного клинического исследования PATHWAY-2 (Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based therapy number 2), доказавшего превосходство спиронолактона перед бисопрололом и доксазозином в качестве 4-го компонента в комбинации антигипертензивных средств (в добавление к ингибитору ангиотензинпревращающего фермента – АПФ, диуретику и блокатору медленных кальциевых каналов) [23], со временем не только не утратили своей актуальности, но и подтверждены данными метаанализов европейских и азиатских исследователей (рис. 1) [24, 25].

Выводы из многочисленных публикаций последних лет сводятся к тому, что добавление спиронолактона оказывает положительное влияние на снижение АД у пациентов с рефрактерной АГ.

### Хроническая сердечная недостаточность

Первым крупным исследованием, подтвердившим эффекты спиронолактона при ХСН, стало исследование RALES (Randomized ALdactone Evaluation Study, 2000 г.), включившее 1600 больных с прогрессирующей застойной ХСН, получавших спиронолактон (в средней дозе 27 мг/сут) или плацебо в дополнение к стандартной терапии ингибиторами АПФ, диуретиками и сердечными гликозидами, и



**Рис. 3.** Изменения концентрации сывороточных маркеров миокардиального фиброза (аминоконцевого пептида проколлагена I и III типов и карбоксиконцевого пептида проколлагена I типа) после 6 мес терапии спиронолактоном [26].

*Fig. 3.* Changes of serum markers of extracellular matrix turnover (serum procollagen type I and type III amino-terminal peptide and procollagen type I carboxy-terminal peptide) from baseline after 6 months spironolactone treatment [26].

завершившееся досрочно в связи с неоспоримыми преимуществами применения спиронолактона (рис. 2) [26].

Для выяснения причин столь значимого влияния спиронолактона на сердечно-сосудистые события у больных с ХСН проведен биохимический анализ маркеров миокардиального фиброза – аминоконцевых пептидов проколлагена I и III типов и карбоксиконцевого пептида проколлагена I типа [26]. Показано, что при ХСН высокие исходные уровни сывороточных маркеров фиброза, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом, значимо снижались во время терапии спиронолактоном (рис. 3).

Таким образом, общие положительные эффекты спиронолактона были напрямую обусловлены его влиянием на ограничение избыточного синтеза внеклеточного миокардиального матрикса [26].

Описанные эффекты стали весомым основанием для внесения АМКР в клинические рекомендации по лечению ХСН как с низкой (СНнФВ), так и с сохраненной ФВ (СНсФВ) [27]. При этом в лечении больных с СНнФВ антагонисты альдостерона позиционируются преимущественно как калийсберегающие диуретики, в то время как у больных с СНсФВ они должны рассматриваться преимущественно как антифибротические препараты, и их назначение должно закономерно приводить к уменьшению прогрессирования ХСН и уменьшению риска неблагоприятных исходов [27]. Однако результаты единственного завершеного проспективного исследования по изучению влияния спиронолактона на исходы у больных с ХСНсФВ TOPCAT (Treatment Of Preserved Cardiac function heart failure with an Aldosterone antagonist) оказались противоречивыми [28], что потребовало проведения новых работ в этом направлении. Результаты метаанализа S. Li и соавт. (2018 г.), включившего 7 исследований с участием 4147 человек, показали, что использование спиронолактона при СНсФВ улучшает диастолическую функцию ЛЖ, не влияя на общую смертность, потребность в госпитализации и результаты теста 6-минутной ходьбы [29].

Возможные причины «неответа» пациентов с СНсФВ на терапию спиронолактоном изучены J. Cohen и соавт. (2020 г.) в post-hoc-анализе исследования TOPCAT, выявившем, что в гетерогенной группе пациентов с СНсФВ только фенотипическая группа, характеризующаяся

ожирением, диабетом, высоким содержанием ренина, повреждением почек и фиброзом печени, хорошо реагировала на терапию спиронолактоном [30]. Другое неожиданное обоснование этого феномена получено в исследовании Aldo-DHF (Aldosterone receptor blockade in Diastolic Heart Failure), выявившем среди больных с СНсФВ биохимический фенотип высокого перекрестного связывания коллагена, отличающийся структурой карбоксиконцевого пептида проколлагена I типа и матриксной металлопротеазы I-го типа, резистентный к влиянию спиронолактона [31]. Исследования по изучению эффективности спиронолактона у больных с СНсФВ продолжаются. Большие надежды возлагаются на продолжающееся исследование HOMAGE (The Heart OMics in AGing), нацеленное на изучение влияния спиронолактона на фиброз и сердечную функцию у людей с высоким риском развития ХСН [32].

### Легочные эффекты спиронолактона

Все описанное охватывает лишь принятые в настоящее время «кардиальные» показания к применению спиронолактона, однако среди множества возможных терапевтических ролей нельзя не упомянуть легочные эффекты, впервые описанные более 50 лет назад [33], но в последние 1,5 года приобретшие абсолютно новое звучание в связи с тем, что Всемирной организацией здравоохранения в марте 2020 г. объявлена глобальная пандемия, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19).

В течение длительного времени работа над доказательной базой эффективности препарата была сосредоточена преимущественно на экспериментальных животных и исследованиях *in vitro*. Исследования установили, что в ответ на повреждение легочной ткани в фолликулярных эндотелиальных клетках II типа наблюдается гиперэкспрессия и выбор различных факторов роста и цитокинов, стимулирующих пролиферацию самих фолликулярных клеток, которые привлекают фибробласты и вызывают их дифференцировку в миофибробласты, ответственные за избыточное накопление коллагеновых волокон в базальных мембранах и интерстиции, что приводит к легочному фиброзу и нарушению газообмена [34, 35].

Однако хорошо спланированных крупных исследований, посвященных изучению влияния спиронолактона на пациентов с различными заболеваниями дыхательной системы, до настоящего времени не проведено. Также до последнего времени отсутствовали прямые исследования, показывающие положительный эффект АМКР при фиброзе легких после вирусной инфекции.

Наблюдения за тысячами пациентов, госпитализированных в связи с новой инфекцией SARS-CoV-2, а также результаты крупномасштабных эпидемиологических отчетов по COVID-19 продемонстрировали, что помимо возраста и сопутствующих заболеваний дополнительными факторами риска тяжелого течения и неблагоприятных исходов являются ожирение, АГ и мужской пол [36, 37]. В настоящее время является доказанным, что проницаемость клеточной мембраны для вируса, обеспечиваемая наличием на ней рецепторов АПФ 2-го типа (АПФ-2) и трансмембранной сериновой протеазы-2 (TMPRSS-2), может в значительной степени возрастать при аномалиях экспрессии АПФ-2 у пациентов с АГ и ожирением и дефектах синтеза TMPRSS-2 у лиц с высоким уровнем андрогенов [38, 39]. Будучи структурным аналогом стероидных гормонов, спиронолактон и его активный метаболит (канреноат) блокируют андрогенные рецепторы, что приводит к снижению уровня тестостерона и уменьшению экспрессии рецепторов АПФ-2

и TMPRSS-2, оказывая тем самым не только противовоспалительное и антифибротическое, но и противовирусное действия в отношении COVID-19 [39, 40], основанные на свойствах, ранее рассматриваемых как нежелательные побочные эффекты препарата.

Потенциально полезные противовирусные и антифибротические эффекты спиронолактона (Верошпирон® «Гедон Рихтер», Венгрия) стали теоретическими предпосылками организации российского исследования БИСКВИТ (Бромгексин И Спинолактон для лечения КоронаВирусной Инфекции, Требующей госпитализации) [41], в котором приняли участие 103 пациента с картиной вирусной пневмонии I–II стадии по данным компьютерной томографии (33 в группе лечения бромгексином 8 мг 4 раза в сутки и спиронолактоном 50 мг/сут и 70 в группе контроля). Анализ данных показал значимо более короткие сроки нормализации температуры ( $p=0,008$ ) и элиминации вируса ( $p=0,016$ ) при лечении бромгексином и спиронолактоном по сравнению с группой контроля при отсутствии побочных эффектов. Параллельно с отечественными специалистами группой итальянских исследователей опубликовано сообщение, в котором спиронолактон рассматривается как препарат профилактики респираторного дистресс-синдрома взрослых у пациентов с вирусными пневмониями, вызванными SARS-CoV-2 [42]. Однако отдаленные результаты влияния спиронолактона на легочный фиброз у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, до настоящего времени не опубликованы.

В качестве собственного наблюдения применения спиронолактона у больного с нетяжелой инфекцией SARS-CoV-2 приводим клиническое наблюдение.

### Клиническое наблюдение

Пациент К., 47 лет, в октябре 2020 г. перенес резекцию желудка по способу Ру по поводу перстневидноклеточного рака. После выписки из стационара принимал химиотерапию по схеме XELOX (капецитабин и оксалиплатин) и комбинацию антибактериальных препаратов (цефтриаксон, левофлоксацин) в связи с подозрением на госпитальную пневмонию. В конце декабря 2020 г. самостоятельно обратился в лечебное учреждение в связи с повышением температуры до 39°C в течение 3 дней. В ходе сбора эпидемиологического анамнеза выяснено наличие документально подтвержденной инфекции COVID-19 у 2 членов семьи. Результаты экспресс-диагностики коронавирусной инфекции полимеразной цепной реакцией от 26.12.2020 положительные, по результатам мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки – двустороннее поражение легочной ткани по типу матового стекла до 5% (КТ-1). На фоне амбулаторной терапии азитромицином 250 мг 2 раза в сутки и применения тактики, описанной в исследовании БИСКВИТ (бромгексин 8 мг 4 раза в сутки, Верошпирон® 50 мг в сутки), состояние пациента прогрессивно улучшалось, эпизодов десатурации не отмечено, к 7-м суткам лихорадка и сопутствующие симптомы полностью купировались. Описанный случай демонстрирует эффективность комбинированной схемы с применением бромгексина и Верошпирона у пациента высокого риска неблагоприятных исходов (мужской пол, ранний послеоперационный период и химиотерапевтическое лечение по поводу онкологического заболевания).

Антиандрогенные свойства, нашедшие свое клиническое применение в лечении инфекции SARS-CoV-2, не становились предметом обсуждений потенциальной проонкогенной активности препарата, особенно в отношении гормонзависимых опухолей. Окончательной точкой в этом

вопросе можно считать недавнее исследование «Использование спиронолактона и риск возникновения рака: ретроспективное согласованное когортное исследование» [43], в котором на основании анализа данных 74 272 пациентов, получавших спиронолактон в период с 1986 по 2013 г., показано отсутствие повышенного риска любого рака (яичников, эндометрия, поджелудочной и щитовидной железы, простаты, глотки, почечно-клеточного, колоректального рака, а также миеломонобластных/-цитарных лейкозов и других 27 типов рака, в том числе рака молочной железы), связанного с использованием спиронолактона; в то же время получены убедительные доказательства значительно более низкого риска развития рака простаты (ОР 0,69, 95% ДИ 0,60–0,80;  $p < 0,001$ ) [43].

### Заключение

В настоящее время появляются все новые и новые доклинические и клинические данные, подтверждающие по-

тенциальную антифибротическую эффективность АМКР при различных заболеваниях и патологических состояниях, в том числе при новой инфекции SARS-CoV-2, легочной АГ, легочном фиброзе, аритмиях, клапанных пороках и старении. Несмотря на то что многие гипотезы требуют дальнейшего подтверждения и изучения, в том числе в условиях крупных рандомизированных клинических исследований, потенциальные возможности использования спиронолактона в клинической практике врачей различных специальностей позволили австралийскому исследователю J. Funder сравнить показания к применению спиронолактона с постоянно расширяющейся Вселенной [12].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

### Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
АМКР – антагонист минералокортикоидных рецепторов  
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент  
ДИ – доверительный интервал  
ЛЖ – левый желудочек  
ОР – отношение рисков

ПА – первичный гиперальдостеронизм  
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
СННФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса  
СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса  
ФВ – фракция выброса  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
TMPRSS-2 – трансмембранная сериновая протеаза-2

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kagawa CM, Sturtevant FM, Van Arman CG. Pharmacology of a new steroid that blocks salt activity of aldosterone and desoxycorticosterone. *J Pharmacol Exp Ther.* 1959;126(2):123-30.
- Funder JW. Mineralocorticoid receptor antagonists: emerging roles in cardiovascular medicine. *Integr Blood Press Control.* 2013;6:129-38. DOI:10.2147/IBPC.S13783
- Подзолков В.И., Булатов В.А. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система как краеугольный камень сердечно-сосудистого и почечного континуума. Органопротективные свойства антагонистов рецепторов к ангиотензину II. *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2005;3:20-5 [Podzolkov VI, Bulatov VA. The renin-angiotensin-aldosterone system as a cornerstone of the cardiovascular and renal continuum. Organoprotective properties of angiotensin II receptor antagonists. *Atmosphere. Cardiology News.* 2005;3:20-5 (in Russian)].
- Ferrario CM. Cardiac remodelling and RAS inhibition. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2016;10(3):162-71.
- Kim SK, McCurley AT, DuPont JJ, et al. Smooth Muscle Cell-Mineralocorticoid Receptor as a Mediator of Cardiovascular Stiffness With Aging. *Hypertension.* 2018;71(4):609-21. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10437
- Food and drug administration center for drug evaluation and research cardiovascular and renal drugs: advisory committee (CRDAC) meeting. Virtual Meeting Wednesday, December 16, 2020 9:00 a.m. to 1:37 p.m. Available at: <https://www.fda.gov/media/146717/download>. Accessed: 21.08.2021.
- Подзолков В.И., Драгомйрецкая Н.А. Антагонисты альдостерона. Современные представления о механизмах действия и эффектах спиронолактона. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017;13(2):263-9 [Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA. Aldosterone antagonists. Modern views on the mechanism of action and effects of spironolactone. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(2):263-9 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-2-263-269
- Liu B, Zhang TN, Knight JK, Goodwin JE. The Glucocorticoid Receptor in Cardiovascular Health and Disease. *Cells.* 2019;8(10):1227. DOI:10.3390/cells8101227
- Kotfis K, Lechowicz K, Drożdżal S, et al. COVID-19-The Potential Beneficial Therapeutic Effects of Spironolactone during SARS-CoV-2 Infection. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(1):71. DOI:10.3390/ph14010071
- Hermidorff MM, de Assis LV, Isoldi MC. Genomic and rapid effects of aldosterone: what we know and do not know thus far. *Heart Fail Rev.* 2017;22(1):65-89. DOI:10.1007/s10741-016-9591-2
- Chen X, Ge W, Dong T, et al. Spironolactone inhibits endothelial-mesenchymal transition via the adenosine A2A receptor to reduce cardiorenal fibrosis in rats. *Life Sci.* 2019;224:177-86. DOI:10.1016/j.lfs.2019.01.017
- Funder JW. Spironolactone in cardiovascular disease: an expanding universe? *F1000Res.* 2017;6:1738. DOI:10.12688/f1000research.11887.1
- Kenchaiah S, Pfeffer MA. Cardiac remodeling in systemic hypertension. *Med Clin North Am.* 2004;88(1):115-30. DOI:10.1016/s0025-7125(03)00168-8
- Gouli A, Kaltsas G, Tzonou A, et al. High prevalence of autonomous aldosterone secretion among patients with essential hypertension. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(11):1227-36. DOI:10.1111/j.1365-2362.2011.02531.x
- Markou A, Pappa T, Kaltsas G, et al. Evidence of primary aldosteronism in a predominantly female cohort of normotensive individuals: a very high odds ratio for progression into arterial hypertension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):1409-16. DOI:10.1210/jc.2012-3353
- Milliez P, Girerd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1243-8. DOI:10.1016/j.jacc.2005.01.015
- Savard S, Amar L, Plouin PF, et al. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension.* 2013;62(2):331-6. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01060
- Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(1):41-50. DOI:10.1016/S2213-8587(17)30319-4
- Yan Y, Wang C, Lu Y, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism protects the aorta from vascular smooth muscle cell proliferation and collagen

- deposition in a rat model of adrenal aldosterone-producing adenoma. *J Physiol Biochem.* 2018;74(1):17-24. DOI:10.1007/s13105-017-0600-2
20. Ori Y, Chagnac A, Korzets A, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in patients with primary aldosteronism/low-renin hypertension on low-dose spironolactone. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(7):1787-93. DOI:10.1093/ndt/gfs587
  21. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889-916. DOI:10.1210/jc.2015-4061
  22. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018;39:3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339
  23. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, et al. British Hypertension Society programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based Therapy (PATHWAY) Study Group. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(6):464-75. DOI:10.1016/S2213-8587(18)30071-8
  24. Sinnott SJ, Tomlinson LA, Root AA, et al. Comparative effectiveness of fourth-line anti-hypertensive agents in resistant hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(3):228-38. DOI:10.1177/2047487316675194
  25. Zhao D, Liu H, Dong P, et al. A meta-analysis of add-on use of spironolactone in patients with resistant hypertension. *Int J Cardiol.* 2017;233:113-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.12.158
  26. 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;102:2700-6. DOI:10.1161/01.cir.102.22.2700
  27. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018;58(6S):8-158 [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya.* 2018;58(6S):8-158 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2475
  28. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al. TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2016;37:455-62. DOI:10.1093/eurheartj/ehv464
  29. Li S, Zhang X, Dong M, et al. Effects of spironolactone in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(35):e11942. DOI:10.1097/MD.00000000000011942
  30. Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, et al. Clinical Phenogroups in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Detailed Phenotypes, Prognosis, and Response to Spironolactone. *JACC Heart Fail.* 2020;8(3):172-84. DOI:10.1016/j.jchf.2019.09.009
  31. Ravassa S, Trippel T, Bach D, et al. Biomarker-based phenotyping of myocardial fibrosis identifies patients with heart failure with preserved ejection fraction resistant to the beneficial effects of spironolactone: results from the Aldo-DHF trial. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(9):1290-9. DOI:10.1002/ejhf.1194
  32. Cleland JGF, Ferreira JP, Mariotoni B, et al.; HOMAGE Trial Committees and Investigators. The effect of spironolactone on cardiovascular function and markers of fibrosis in people at increased risk of developing heart failure: the heart 'OMics' in AGEing (HOMAGE) randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2021;42(6):684-96. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa758
  33. Haenel J. The effect of aldactone on advanced respiratory insufficiency (respiratory acidosis) in chronic cor pulmonale. *Munch Med Wochenschr.* 1963;105:2179-85 (in German).
  34. Lieber GB, Fernandez X, Mingo GG, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists attenuate pulmonary inflammation and bleomycin-evoked fibrosis in rodent models. *Eur J Pharmacol.* 2013;718(1-3):290-8. DOI:10.1016/j.ejphar.2013.08.019
  35. Zhou H, Xi D, Liu J, et al. Spirolactone provides protection from renal fibrosis by inhibiting the endothelial-mesenchymal transition in isoprenaline-induced heart failure in rats. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:1581-8. DOI:10.2147/DDDT.S100095
  36. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-62. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
  37. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, et al. Severe obesity is associated with higher in-hospital mortality in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism.* 2020;108:154262. DOI:10.1016/j.metabol.2020.154262
  38. Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J.* 2020;39(10):e105114. DOI:10.15252/embj.20105114
  39. Groß S, Jahn C, Cushman S, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2-dependent implications on the cardiovascular system: From basic science to clinical implications. *J Mol Cell Cardiol.* 2020;144:47-53. DOI:10.1016/j.yjmcc.2020.04.031
  40. Clinckemalie L, Spans L, Dubois V, et al. Androgen regulation of the TMPRSS2 gene and the effect of a SNP in an androgen response element. *Mol Endocrinol.* 2013;27:2028-40. DOI:10.1210/me.2013-109
  41. Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Плисюк А.Г., и др. Результаты открытого проспективного контролируемого сравнительного исследования по лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Бромгексин И Спинолактон для лечения Коронавирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ). *Кардиология.* 2020;60(11):4-15 [Mareev VYu, Orlova YaA, Plisyk AG, et al. Results of Open-Label non-Randomized Comparative Clinical Trial: "Bromhexine and Spironolactone for CoronavirUs Infection requiring hospiTalization (BISCUIT). *Kardiologiya.* 2020;60(11):4-15 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2020.11.n1440
  42. Cadeгани FA, Wambier CG, Goren A. Spironolactone: An Anti-androgenic and Anti-hypertensive Drug That May Provide Protection Against the Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Induced Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in COVID-19. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:453. DOI:10.3389/fmed.2020.00453
  43. Mackenzie IS, Morant SV, Wei L, et al. Spironolactone use and risk of incident cancers: a retrospective, matched cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(3):653-63. DOI:10.1111/bcp.13152

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.07.2021



OMNIDOCTOR.RU