

# СЕЛЕКТИВНЫЙ АНТАГОНИСТ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ЭПЛЕРЕНОН В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Б.Б. Гегенава, О.М. Драпкина\*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Рассматривается роль альдостерона в патофизиологических процессах. Анализируются эффекты селективного антагониста минералокортикоидных рецепторов эплеренона. Обсуждаются преимущества эплеренона в сравнении со спиронолактоном.

**Ключевые слова:** альдостерон, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, хроническая почечная недостаточность, альбуминурия, эплеренон, спиронолактон, гинекомастия.

**Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(2):177-181**

## A selective antagonist of mineralocorticoid receptor eplerenone in cardiology practice

B.B. Gagenava, O.M. Drapkina\*

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

The role of aldosterone in pathophysiological processes is considered. The effects of the selective antagonist of mineralocorticoid receptor eplerenone are analyzed. The advantages of eplerenone compared with spironolactone are discussed.

**Key words:** aldosterone, heart failure, atrial fibrillation, chronic renal failure, albuminuria, eplerenone, spironolactone, gynecomastia.

**Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(2):177-181**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): drapkina@bk.ru

## Введение

Несмотря на очевидность множества клинических исследований, по результатам которых [1-3] антагонисты рецепторов альдостерона получили I класс рекомендаций к назначению (согласно American Heart Association/American College of Cardiology), в настоящее время эта группа препаратов в клинической практике используется недостаточно часто. Согласно статистике в США эти препараты назначаются только 32% больных, для которых они могли бы быть актуальны [4,5]. Кроме того, недавние научные исследования, рассматриваемые далее, указали на более существенную взаимосвязь между гиперальдостеронизмом и сердечно-сосудистой патологией, нежели считалось ранее, что может увеличить спектр больных, которым могут назначаться антагонисты рецепторов альдостерона.

## Роль альдостерона в патологических процессах сердечно-сосудистой системы

Как известно, гипоперфузия почек приводит к высвобождению ренина, который в свою очередь стимулирует секрецию альдостерона, повышающего внут-

рисосудистый объем жидкости и преднагрузку на сердце. Тем не менее, при сердечной недостаточности причиной гипоперфузии является не сниженный объем жидкости в организме, а уменьшение ударного объема крови. Таким образом, компенсаторный механизм, который запускается в почках при сердечной недостаточности, усиливает преднагрузку на и так перегруженное сердце. Исследования указывают на значительно более высокие уровни секреции альдостерона у пациентов с застойной сердечной недостаточностью в сравнении с нормой [6-8]. Хотя альдостерон и является ключевой частью системы поддержания электролитного и водно-солевого баланса, он, в то же время, достоверно оказывает повреждающее действие на сердечно-сосудистую систему. Так же, как и при избытке ангиотензина II, при избытке альдостерона наблюдается ухудшение ряда показателей, например повышение АД, гипертрофия левого желудочка и фиброз миокарда [9-12]. Как известно, синтез альдостерона опосредован ангиотензином II. Рецепторы минералокортикоидов находятся, в том числе, и в сердце, таким образом, альдостерон также влияет и на пораженный миокард. Narda и соавт. продемонстрировали, что альдостерон вызывает усиление экспрессии мРНК ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), что, в свою очередь, ведет к повышению уровня ангиотензина II [13]. Порочный круг замкнулся: ангиотензин II усиливает выработку альдостерона, который в свою очередь приводит к увеличению образования ангиотензина II [14,15].

В опытах на животных было продемонстрировано, что альдостерон в течение нескольких минут после контакта начинает воздействовать на миокард (так назы-

*Сведения об авторах:*

**Драпкина Оксана Михайловна** – д.м.н., профессор, зам. директора по научной и инновационной деятельности Научно-образовательного клинического центра инновационной терапии, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, руководитель отделения кардиологии Университетской клинической больницы №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Гегенава Бадри Борисович** – врач-терапевт лечебно-диагностического отделения №4 Университетской клинической больницы №2, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

ваемая негеномная активность) [16]. Chai и соавт. в 2005 г. описали подобное неренальное негеномное влияние альдостерона на миокард человека [16]. Также существуют и другие работы, свидетельствующие о том, что альдостерон ухудшает сократимость и метаболические функции ишемизированного миокарда, повышает системное сосудистое сопротивление, а также усиливает вазоконстрикторный эффект ангиотензина II в коронарных артериях [17-19].

Еще одной причиной повышения уровня альдостерона при сердечной недостаточности служит сниженный метаболический клиренс печени. Это приводит к нарушению утилизации альдостерона печенью, что, в свою очередь, способствует повышению уровня альдостерона плазмы [20,21].

### Эплеренон и сердечная недостаточность

В исследовании EPNESUS (Eplerenone Postacute myocardial infarction Heart failure Efficacy and Survival Study) пациентам с застойной сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (<30%) на 3-14 день после перенесенного острого инфаркта миокарда в дополнение к стандартной терапии был назначен селективный антагонист минералокортикоидных рецепторов эплеренон в дозе 25-50 мг/сут, в контрольной группе – плацебо. У пациентов, получавших эплеренон, отмечалось значительное снижение сердечно-сосудистой смертности [22]. Снижение общей смертности в раннем постинфарктном периоде в основном было обусловлено уменьшением внезапной сердечной смерти [22]. Приблизительно 85% пациентов в исследовании EPNESUS получали бета-адреноблокаторы, 90% – ингибиторы АПФ или агонисты рецепторов ангиотензина (АРА). Анализ пациентов, получающих «оптимальную» терапию в постинфарктном периоде (то есть, тех, кто подвергся реперфузии и получал ацетилсалициловую кислоту, гиполипидемическую терапию, ингибиторы АПФ/АРА, бета-адреноблокаторы, диуретики) показал, что добавление к вышеперечисленной терапии эплеренона значимо снижает смертность. Именно поэтому антагонистам минералокортикоидных рецепторов присвоен наивысший класс доказательности для использования в раннем постинфарктном периоде в рекомендациях АНА/ACC и ESC [22].

В исследовании EMPHASIS-HF оценивались результаты применения эплеренона у пациентов с систолической сердечной недостаточностью и умеренными клиническими проявлениями (II ФК по NYHA) [23]. Было установлено, что применение эплеренона сопровождалось снижением относительного риска смертности от сердечно-сосудистых причин или госпитализация по поводу сердечной недостаточности на 37% (18,3% группе эплеренона, против 25,9% в контрольной груп-

пе с плацебо). Также у пациентов, получающих эплеренон, отмечалось снижение общей смертности на 24% [23].

Механизмы, посредством которых антагонисты минералокортикоидных рецепторов оказывают кардиопротективное действие при сердечной недостаточности, до конца не изучены. Как уже отмечалось выше, значительную роль в патофизиологии сердечной недостаточности играет повышение уровня альдостерона, а также кортизола [24,25], поэтому у таких пациентов увеличено количество рецепторов минералокортикоидов в ткани миокарда [26,27]. Несмотря на терапию ингибиторами АПФ/АРА и бета-адреноблокаторами, у пациентов даже с «мягкими» проявлениями сердечной недостаточности чаще всего наблюдаются повышенные уровни альдостерона и кортизола крови [28-33]. Ни ингибиторы АПФ/АРА, ни бета-адреноблокаторы не оказывают блокирующего действия на эти рецепторы.

Как уже отмечалось выше, активация минералокортикоидных рецепторов в сердечной ткани способствуют фиброзу миокарда в экспериментах на лабораторных животных [34]. У пациентов с сердечной недостаточностью так же, как у пациентов после инфаркта миокарда, использование антагонистов минералокортикоидных рецепторов снижало активность компонентов внеклеточного матрикса, что оценивалось путем измерения сывороточных уровней биомаркеров коллагена [35,36].

### Эплеренон и фибрилляция предсердий

Согласно имеющимся данным, дополнительное назначение эплеренона пациентам с систолической сердечной недостаточностью и невыраженной клинической симптоматикой в дополнение к имеющейся стандартной терапии уменьшает риск развития фибрилляции предсердий (ФП) на 42% [37]. Кроме того, положительные эффекты от использования эплеренона у пациентов с имеющейся ФП в анамнезе не отличаются от таковых у пациентов без фибрилляций предсердий.

Ежегодная заболеваемость ФП в этом исследовании составила около 3%, что приблизительно соответствует ежегодной заболеваемости от 4% до 5%, указанных в исследованиях COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) [38] и SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial) [39], с учетом того факта, что в последних двух исследованиях наблюдались пациенты с более тяжелыми формами хронической сердечной недостаточности (XCH; класс III по NYHA).

Появление ФП во время XCH не только сопровождается ухудшением клинической симптоматики, но и повышает риск возникновения инсульта [40]. В связи с этим

становится необходимым назначать антикоагулянтные препараты, что повышает затраты, риск кровотечений, а также, что немаловажно, обнаруживает неудобства для пациентов, связанные с контролем показателей свертываемости. Следовательно, ФП лучше предотвратить, нежели лечить. К сожалению, в настоящее время известно не очень много способов предотвратить ФП у пациентов с ХСН. Хотя в некоторых ретроспективных анализах утверждается, что ингибиторы АПФ (как и АРА) могут предотвращать ФП [41], эти данные пока не были подтверждены большими проспективными исследованиями [42,43], и во многом остаются спорными. Бета-адреноблокаторы достоверно снижают риск возникновения ФП, однако они показаны в первую очередь пациентам с низкой фракцией выброса [44]. В исследовании EMPHASIS-HF бета-адреноблокаторы использовались широко (в сочетании с ингибиторами АПФ и АРА), однако добавление эплеренона к указанной терапии вызывало дополнительное снижение частоты ФП. Дополнительного эффекта можно было бы достигнуть, прибавив к получаемой терапии антиаритмические препараты третьего класса, достоверно снижающие риск возникновения ФП [45]. Однако их токсичность и недостаточная безопасность не позволяет считать их препаратами выбора для пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью [45,46]. Напротив, эплеренон является хорошо переносимой и безопасной альтернативой с множеством других полезных клинических эффектов. Механизм (или механизмы), посредством которых эплеренон снижает частоту ФП, остается до конца не изученным. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) предположительно вызывает ремоделирование и фиброз предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью, что может служить триггером к возникновению ФП. В опытах на животных антагонисты минералокортикоидных рецепторов уменьшают структурное ремоделирование предсердий за счет снижения уровня фиброза [47,48]. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов также снижают электрическую нестабильность сердца, снижая риск развития гипокалиемии.

### Эплеренон и протеинурия

Блокаторы РААС (ингибиторы АПФ, АРА) обычно назначают пациентам с хронической болезнью почек (ХБП) с ренопротективными целями. Ренопротективные свойства этих препаратов тесно связаны с их антипротеинурическим эффектом [49]. В то же время пациентам с высоким уровнем протеинурии требуется более интенсивная терапия для достижения клинической ремиссии [49-51].

Nobuo T. и соавт. в своей работе (2011) [52] оценивали эффективность и безопасность использова-

ния эплеренона у пациентов с ХБП без сахарного диабета. У пациентов, получающих АМКР в течение 12 мес, экскреция белка с мочой снизилась на 38% в сравнении с контрольной группой. Факт снижения протеинурии у пациентов, которым назначался эплеренон, интересен еще и тем, что препарат назначался в относительно низкой дозировке (25-50 мг/сут). Примечательно, что случаев гиперкалиемии в данном исследовании не отмечалось, что указывает на высокий уровень безопасности эплеренона [52]. Эти данные согласуются с результатами предыдущих исследований, которые указывают на низкую частоту гиперкалиемий у пациентов с ХБП [53-59]. Антипротеинемический эффект эплеренона, по всей видимости, является независимым от антигипертензивного эффекта. После начала терапии эплереноном в указанной дозировке антигипертензивный эффект был незначительным. Через 12 мес терапии снижение АД было так же статистически незначимым, в то время как снижение экскреции белка с мочой продолжало оставаться значительным [53-59].

В работе от 2012 г. сравнивались эффекты монотерапии эплереноном и лизиноприлом и их комбинации у лабораторных крыс с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией. Даже в низких дозировках эплеренон снижал экспрессию коллагена I типа, ингибитора активатора плазминогена-1 (Plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), трансформирующего ростового фактора- $\beta$  (Transforming growth factor beta- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) и фибронектина. При применении высоких доз эплеренона улучшалась картина гломерулосклероза, и имелась тенденция к снижению альбуминурии. Более того, при использовании комбинированной терапии эплереноном и лизиноприлом снижение экспрессии коллагена I типа, ингибитора активатора плазминогена-1, трансформирующего ростового фактора- $\beta$ , фибронектина, а также протеинурии, было более выраженным, нежели при монотерапии лизиноприлом [60]. Данное исследование подтверждает предположение о том, что терапия АМКР в комбинации с иАПФ при сахарном диабете 2 типа предотвращает прогрессирование диабетической нефропатии, что согласуется с данными других исследований [61-66]. Кроме того, согласно работе Kang и соавт. [67], комбинированная терапия эплереноном и энalapрилом имеет такие же эффекты относительно уменьшения экскреции белка с мочой и гломерулосклероза.

Таким образом, хотя монотерапия эплереноном и снижает экспрессию провоспалительных и профибротических цитокинов, уменьшение альбуминурии не столь очевидно. В то же время комбинация лизиноприла и эплеренона достоверно уменьшает экскрецию белка с мочой в сравнении с монотерапией каждого из двух

препаратов. Для дальнейшего подтверждения этого предположения необходимы клинические исследования, однако уже сейчас достаточно оснований для предположения, что комбинация эплеренона и ингибиторов АПФ займет достойное место в терапии пациентов с поздними стадиями диабетической нефропатии.

## Эплеренон или спиронолактон?

Альдостерон служит минералокортикоидом, продуцируемым в надпочечниках, миокарде, головном мозге и кровеносных сосудах. Влияние альдостерона на баланс жидкости и электролитов в организме (РААС) было известно на протяжении многих лет. Новейшие исследования указывают на то, что альдостерон также непосредственно воздействует на сердечно-сосудистую систему. Все больше данных указывают на синергизм между альдостероном и ангиотензином II, что говорит об оправданности добавления ингибиторов альдостерона к стандартной антигипертензивной терапии (включающей ингибиторы АПФ/АРА, бета-адреноблокаторы, диуретики). В то же время значительным аргументом против широкого использования в данном контексте спиронолактона является его сродство к рецепторам андрогенов и прогестерона. В отличие от эплеренона, который обладает селективностью к минералокортикоидным рецепторам, спи-

ронолактон влияет на функции половой системы, и этот эффект зависит как от дозы, так и от длительности терапии [68]. В исследовании RALES спиронолактон в 10% случаев вызывал гинекомастию и мастодию у мужчин. Более того, если в терапии используются дозировки, превышающие те, которые назначались в исследовании RALES, то и процент побочных действий в виде гинекомастии у мужчин также значительно возрастает (52,2% у пациентов с дозировкой  $\geq 150$  мг/сут) [68,69]. Эплеренон, напротив, в исследованиях EPHEMUS и EMPHASIS-HF доказал, что частота гинекомастии и других патологических состояний молочных желез не отличалась от таковой в группе плацебо.

## Закключение

Таким образом, широкая доказательная база, плейотропизм эффектов эплеренона, высокий профиль безопасности, а также внушительная законодательная основа (включение в рекомендации по лечению сердечной недостаточности Европейского и Американского общества кардиологов) делает применение этого препарата необходимым, логичным и оправданным.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
- 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: 1309-21.
- Ezekowitz JA, McAlister FA. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2009; 30: 469-77.
- Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 Focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119: 1977-2016.
- Albert NM, Yancy CW, Liang L, et al. Use of aldosterone antagonists in heart failure. *JAMA* 2009; 21: 1658-65.
- Laragh JH. Aldosterone in fluid and electrolyte disorders: Hyper and hypoaldosteronism. *J Clin Dis* 1960; 11: 292-318.
- Laragh JH. Cirrhosis for renal-adrenal interaction from studies in hypertension and in failure: Vasopressin, aldosterone, and angiotensin II: further evidence hormones and the pathogenesis of congestive heart. *Circulation* 1962; 25: 1015-23.
- O'Neil RG, Hayhurst RA. Sodium-dependent modulation of the renal Na-K-ATPase: Influence of mineralocorticoids on the cortical collecting duct. *J Membr Biol* 1985; 8: 169-79.
- Brilla CG, Weber KT. Mineralocorticoid excess, dietary sodium and myocardial fibrosis. *J Lab Clin Med* 1992; 120: 893-901.
- Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary aldosteronism. *J Mol Cell Cardiol* 1993; 25: 563-75.
- Robert V, Silvestre JS, Charlemagne D, et al. Biological determinants of aldosterone-induced cardiac fibrosis in rats. *Hypertension* 1995; 26 (6 Pt 1): 971-8.
- Young M, Fullerton M, Dilley R, Funder J. Mineralocorticoids, hypertension, and cardiac fibrosis. *J Clin Invest* 1994; 93: 2578-83.
- Harda E, Yoshimura M, Yasue H, et al. Aldosterone induces angiotensin-converting enzyme gene expression in cultured neonatal rat cardiocytes. *Circulation* 2001; 104: 137-9.
- Viridis A, Neves MF, Amiri F, et al. Spironolactone improves angiotensin-induced vascular changes and oxidative stress. *Hypertension* 2002; 40: 504-10.
- Carey RM. Aldosterone and cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17: 194-8.
- Chai W, Garrelts IM, de Vries R, et al. Nongenomic effects of aldosterone in the human heart: Interaction with angiotensin II. *Hypertension* 2005; 46: 701-6.
- Romagnoli P, Rossi F, Guerrini L, et al. Aldosterone induces contraction of the resistance arteries in man. *Atherosclerosis* 2003; 166: 345-9.
- Fujita M, Minamoto T, Asanuma H, et al. Aldosterone nongenomically worsens ischemia via protein kinase C-dependent pathways in hypoperfused canine hearts. *Hypertension* 2005; 46: 113-7.
- Struthers A, Krum H, Williams GH. A comparison of the aldosterone blocking agents eplerenone and spironolactone. *Clin Cardiol* 2008; 31: 153-8.
- Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1689-97.
- Tait JF, Little B, Tait SAS, et al. Splanchnic extraction and clearance of aldosterone in subjects with minimal and marked cardiac dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 25: 219-28.
- Pitt B, Williams G, Remme W, et al. The EPHEMUS 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 JJV, Krum H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11-21.
- Funder JW. Reconsidering the roles of the mineralocorticoid receptor. *Hypertension* 2009; 53: 286-90.
- Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE, et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H1802-H1810.
- Silvestre JS, Heymes C, Oubenaissa A, et al. Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction: effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis. *Circulation* 1999; 99: 2694-701.
- Delcayre C, Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling: the role of aldosterone. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34: 1577-84.
- Struthers AD. The clinical implications of aldosterone escape in congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 539-45.
- Fung JW, Yu CM, Yip G, et al. Effect of beta blockade (carvedilol or metoprolol) on activation of the renin-angiotensin-aldosterone system and natriuretic peptides in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2003; 92: 406-10.
- McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) pilot study. *Circulation* 1999; 100: 1056-64.

31. Boccellini A, Mureddu GF, Cacciatore G, et al. Anti-remodelling effect of canrenone in patients with mild chronic heart failure (AREA IN-CHF study): final results. *Eur J Heart Fail* 2009;11:68-76.
32. Cohn JN, Anand IS, Latini R, et al. Sustained reduction of aldosterone in response to the angiotensin receptor blocker valsartan in patients with chronic heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation* 2003;108:1306-9.
33. Fullerton MJ, Funder JW. Aldosterone and cardiac fibrosis: in vitro studies. *Cardiovasc Res* 1994;28:1863-7.
34. Weber KT. Aldosterone and spironolactone in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:753-5.
35. Hayashi M, Tsutomoto T, Wada A, et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2559-65.
36. I Iraqi W, Rossignol P, Angioi M, et al. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) study. *Circulation* 2009;119:2471-9.
37. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, et al.; EMPHASIS-HF Study Investigators. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(18): 1598-603.
38. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
39. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-85.
40. Neuberg HR, Mewis C, van Veldhuisen DJ, et al. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2007;28: 2568-77.
41. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45: 1832-9.
42. Disertori M, Latini R, Barlera S, et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:1606-17.
43. Yusuf S, Healey JS, Pogue J, et al. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:928-38.
44. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28:457-62.
45. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejedor MA, Bergmann JF. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005049.
46. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678-87.
47. Milliez P, Deangelis N, Rucker-Martin C, et al. Spironolactone reduces fibrosis of dilated atria during heart failure in rats with myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;26:2193-9.
48. Zhao J, Li J, Li W, et al. Effects of spironolactone on atrial structural remodelling in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged atrial pacing. *Br J Pharmacol* 2010;159:1584-94.
49. Remuzzi G, Benigni A and Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006; 116: 288-96.
50. Catapano F, Chiodini P, De Nicola L, et al. Antiproteinuric response to dual blockade of the renin-angiotensin system in primary glomerulonephritis: meta-analysis and metaregression. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 475-85.
51. Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. AVOID Study investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358(23):2433-46.
52. Tsuboi N, Kawamura T, Okonogi H, et al. The long-term antiproteinuric effect of eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012;13(1):113-7.
53. Epstein M. Aldosterone blockade: an emerging strategy for abrogating progressive renal disease. *Am J Med* 2006; 119: 912-9.
54. Bombard AS, Kshirsagar AV, Amamoo A, et al. Change in proteinuria after adding aldosterone blocker to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 199-211.
55. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM, et al. Antagonist of aldosterone and proteinuria in patients with CKD: an uncontrolled pilot study. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 45-51.
56. Sato A, Hayashi K, Saruta T. Antiproteinuric effects of mineralocorticoid receptor blockade in patients with chronic renal disease. *Am J Hypertens* 2005; 18: 44-9.
57. Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor L, et al. Doubleblind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy with or without an angiotensin II receptor blocker. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 256-62.
58. Tylicki L, Rutkowski P, Renke M, et al. Triple blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in nondiabetic CKD: an open-label crossover randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 486-93.
59. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 940-51.
60. Ahn JH, Hong HC, Cho MJ, et al. Effect of Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, on the Development of Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetic Rats. *Diabetes & Metabolism Journal* 2012;36(2):128-35.
61. Han SY, Kim CH, Kim HS, et al. Spironolactone prevents diabetic nephropathy through an anti-inflammatory mechanism in type 2 diabetic rats. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1362-72.
62. Ma LJ, Nakamura S, Aldigier JC, et al. Regression of glomerulosclerosis with high-dose angiotensin inhibition is linked to decreased plasminogen activator inhibitor-1. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:966-76.
63. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, et al. Beneficial impact of spironolactone in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2005;68:2829-36.
64. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, et al. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006;70:536-42.
65. Van den Meiracker AH, Baggen RG, Pauli S, et al. Spironolactone in type 2 diabetic nephropathy: Effects on proteinuria, blood pressure and renal function. *J Hypertens* 2006;24:2285-92.
66. Lee MY, Shim MS, Kim BH, et al. Effects of spironolactone and losartan on diabetic nephropathy in a type 2 diabetic rat model. *Diabetes Metab J* 2011;35:130-7.
67. Kang YS, Ko GJ, Lee MH, et al. Effect of eplerenone, enalapril and their combination treatment on diabetic nephropathy in type II diabetic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:73-84.
68. Horisberger JD, Giebisch G. Potassium-sparing diuretics. *Ren Physiol* 1987;10:198-220.
69. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987;60:820-5.

Поступила: 06.04.2015  
Принята в печать: 06.04.2015