

© О.Б.Кузьмин, М.О.Пугаева, Н.В.Бучнева, 2005
УДК 616.12-008.331.1+616.61-008.64-036.12]-08

О.Б.Кузьмин, М.О.Пугаева, Н.В.Бучнева

БЛОКАДА ПОЧЕЧНЫХ МИНЕРАЛКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ: НОВЫЙ ПОДХОД К НЕФРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

O.B.Kuzmin, M.O.Pugaeva, Buchneva N.V.

BLOCKADE OF RENAL MINERALCORTICOID RECEPTORS: A NEW APPROACH TO NEPHROPROTECTIVE THERAPY OF HYPERTENSIVE PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Кафедра фармакологии Оренбургской государственной медицинской академии, Россия

Ключевые слова: артериальная гипертония, хроническая болезнь почек, альдостерон, блокада минералкортикоидных рецепторов.

Key words: arterial hypertension, chronic kidney disease, aldosterone, aldosterone receptor blockade.

Среди лекарственных средств для лечения гипертензивных больных с хронической болезнью почек диабетического и недиабетического происхождения наиболее выраженными нефропротективными свойствами обладают препараты, подавляющие избыточную активность циркулирующей и почечной ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС). Благодаря этому ингибиторы ангиотензин I-превращающего фермента (АПФ) и заменяющие их антагонисты AT_1 -ангиотензиновых рецепторов рассматриваются сейчас в качестве основных нефропротективных средств, которые способны существенно снижать у таких больных повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений и дальнейшего прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН) [1–3]. Однако эти лекарственные препараты имеют ряд недостатков, которые ограничивают их терапевтические возможности. К ним относятся недостаточно высокая антигипертензивная и нефропротективная активность при солечувствительной гипертонии, протекающей на фоне гипоренинового состояния [4], и развитие при длительном применении феномена «ускользания» альдостерона, который в значительной степени снижает их клиническую эффективность [5]. Более глубокое изучение роли этого гормона в патогенезе хронической болезни почек у пациентов с повышенным артериальным давлением (АД) привело к экспериментальному и клиническому обоснованию нового подхода к нефропротективной терапии таких больных, основанного на блокаде минералкортикоидных рецепторов различных структур почечной ткани.

Альдостерон и склеротическое повреждение почки при артериальной гипертонии

Альдостерон синтезируется клетками клубочковой зоны коры надпочечников, из которых выделяется в кровь под воздействием таких стимулирующих факторов как ангиотензин II, ионы калия и АКТГ. До недавнего времени считалось, что патогенетическая роль этого гормона в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых и почечных заболеваний в основном определяется его неблагоприятным влиянием на водно-солевой баланс, обусловленным избыточной стимуляцией классических минералкортикоидных рецепторов, локализованных в эпителиальных клетках дистального отдела нефрона. Следствием этого является задержка натрия и жидкости в организме, способствующая повышению АД и объемной перегрузке сердца, а также электролитные нарушения, вызванные потерей ионов калия и магния, которые значительно увеличивают риск сердечных аритмий и внезапной смерти больных с сердечной недостаточностью и артериальной гипертонией. Сейчас становится очевидным, что не менее неблагоприятные клинические последствия возникают также при избыточном возбуждении альдостероном неэпителиальных минералкортикоидных рецепторов, экспрессированных в различных структурах сердца, периферических сосудов и почек. В результате в этих органах-мишенях ускоряются процессы вялотекущего воспаления и фиброза, вызывающие склеротическое повреждение миокарда, сосудистой стенки и фибропролиферативную деструкцию почечной ткани,

которая способствует развитию хронической болезни почек и прогрессированию ХПН.

В почках обнаружены два подтипа неэпителиальных минералкортикоидных рецепторов. Первые из них располагаются в основном в цитоплазматических мембранах эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов и реализуют быстрые негеномные эффекты альдостерона, которые не устраняются спиронолактоном и другими его антагонистами. Эти эффекты проявляются в дисфункции эндотелия [6] и увеличении сопротивления резистивных сосудов коры с преимущественным сужением эфферентных артериол клубочков, ведущим к повышению гломерулярного капиллярного давления [7]. Рецепторы другого подтипа, локализованные в цитоплазме и ядрах эндотелиальных клеток, гладкой мускулатуры сосудов и мезангиальных клеток клубочков [8–10], опосредуют геномные эффекты альдостерона, связанные с влиянием на синтез различных белков. При их чрезмерном возбуждении наблюдается гиперэкспрессия мРНК и повышение продукции некоторых провоспалительных и фиброзирующих факторов, которые прямо вовлекаются в склеротическое повреждение стенки сосудов, клубочков и других почечных структур. В их число входят как факторы роста TGF- β [11] и EGF [12], так и PAI-1, который является многофункциональным ингибитором сосудистых и тканевых протеаз, участвующих в процессах внутрисосудистого фибринолиза и деградация внеклеточного матрикса, накапливающегося в клубочках и интерстициальной ткани почек [13, 14]. В клетках клубочкового мезангия под влиянием альдостерона возрастает также образование супероксидных радикалов, которые не только повышают активность некоторых MAPK, но с участием транскрипционного фактора NF κ B увеличивают экспрессию генов и выделение из клеток хемоаттрактантов, вызывающих инфильтрацию мезангиального матрикса макрофагами и другими клетками воспаления [10, 15]. В результате в почках постепенно развивается тромботическая микроангиопатия, гломерулосклероз и интерстициальный фиброз почечной ткани.

Повреждение почек альдостероном усиливается при избыточном потреблении поваренной соли. Назначение крысам с высоким содержанием этого гормона в крови солевой диеты сопровождается гиперэкспрессией в ткани почек генов хемоаттрактанта MCP-1 и основных провоспалительных цитокинов остеопонтина, интерлейкина-6 и интерлейкина-1 β с сопутствующей инфильтрацией клубочков и интерстиция макрофагами и лейкоцитами. Одновременно в почечной ткани отмечают-

ся характерные признаки фибриноидного некроза сосудов, гломерулосклероза и воспалительного склеротического повреждения канальцев, которым соответствует почти 6-кратное увеличение выделения с мочой альбуминов. Лечение таких животных селективным антагонистом альдостерона эплереноном в течение 4 недель оказывает выраженный нефропротективный эффект, проявляющийся в резком ослаблении повышенной экспрессии гена MCP-1, генов провоспалительных цитокинов и снижении величины протеинурии более чем на 45 % [16].

Альдостерон прямо участвует в склеротическом ремоделировании почек у животных с различными моделями артериальной гипертензии. Прежде всего это касается спонтанно гипертензивных (SHR) крыс, SHRSP-крыс и других генетических моделей эссенциальной гипертензии, характеризующихся избыточной активностью циркулирующей и почечной тканевой РААС. Гипертоническая нефропатия у этих животных развивается на фоне повышенного содержания в крови альдостерона и увеличения локального синтеза гормона и плотности минералкортикоидных рецепторов в эндотелии и гладкомышечных клетках периферических и почечных сосудов [17, 18]. Значительно более высокий уровень локального синтеза альдостерона в клубочках и клетках проксимальных канальцев отмечается также у крыс с нефропатией, вызванной стрептозоциновым диабетом [19].

Краткосрочная и, особенно, длительная терапия животных с экспериментальной гипертензией антагонистами альдостерона в дозах, не влияющих на АД, оказывает выраженный нефропротективный эффект, заметно ослабляя морфологические и клинические проявления нефросклероза. Назначение эплеренона в течение 4 недель крысам с L-NAME/SHR-моделью артериальной гипертензии, отличающейся массивной протеинурией, значительно снижает у них потерю белка с мочой, улучшая одновременно гистологические показатели склеротического повреждения гломерулярных артериол, клубочков и почечных канальцев [20]. В опытах на SHRSP-крысах с высоким риском развития злокачественной нефропатии установлено, что 16-недельное лечение этих животных спиронолактоном в дозе, не влияющей на АД и гломерулярную гемодинамику, не только уменьшает протеинурию более чем в 3,7 раза, но и полностью предотвращает гибель животных по сравнению с группой плацебо, смертность в которой достигает 83,3% [21]. Выраженный нефропротективный эффект развивается также при блокаде минералкортикоидных рецепторов у крыс с 2K-1C-моделью гиперрени-

новой реноваскулярной гипертензии, которая сопровождается быстро нарастающей потерей белка с мочой. Сравнение лечебного действия эплеренона и антагониста AT_1 -ангиотензиновых рецепторов лозартана в течение 10 недель показывает, что оба препарата эффективно снижают АД, замедляют процессы склеротического ремоделирования почек и препятствуют развитию протеинурии, достоверно уменьшая ее соответственно на 31,8% и 42,5% [22]. Эплеренон оказался также эффективным средством нефропротективной терапии собак с моделью гипертензии ожирения, у которых спустя 5 недель лечения на фоне почти полной нормализации АД снижается более чем в 2 раза уровень клубочковой гиперфилтрации и практически полностью устраняется избыточная задержка натрия в организме, вызванная длительным потреблением богатой жирами пищи [23].

В связи с этим становится все более очевидным, что альдостерон является одним из звеньев почечного нейрогуморального механизма, участвующего в нарушении функции и склеротическом

повреждении почек при ренинзависимых формах артериальной гипертензии (рисунок). Ряд косвенных данных указывает на то, что этот гормон может вовлекаться также в патогенез нефропатии при солечувствительной и других гипорениновых формах артериальной гипертензии [24, 25], однако прямые экспериментальные доказательства этого отсутствуют. В клинических исследованиях установлено, что у больных с низкорениновой гипертензией, слабо реагирующих на длительную терапию ингибиторами АПФ или блокаторами AT_1 -ангиотензиновых рецепторов, антагонисты альдостерона вызывают выраженный антигипертензивный эффект, который непосредственно участвует в формировании их нефропротективного действия [26, 27].

Антагонисты альдостерона и нефропротективная терапия больных с артериальной гипертензией

Выявление у больных с артериальной гипертензией микроальбуминурии, а тем более клинически выраженной протеинурии (≥ 300 мг/сут, отношение белок/креатинин мочи ≥ 200 мг/г) и/или концентрации креатинина в крови выше 132 мкмоль/л ($1,5$ мг/дл) для мужчин или 124 мкмоль/л ($1,4$ мг/дл) для женщин, расценивается как проявление хронической болезни почек, требующей дополнительной лекарственной коррекции для снижения риска дальнейшего прогрессирования ХПН, развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшения прогноза жизни пациентов. Нефропротективная терапия таких больных направлена на устранение внутриклубочковой гипертензии, обусловленной главным образом повышением АД, и ослабление прямого неблагоприятного влияния на почки дисбаланса нейрогуморальных систем, связанного прежде всего с избыточной активностью циркулирующей и почечной тканевой РААС. С учетом этого пациентам с явными признаками легкой дисфункции почек рекомендуется снижать АД до целевого уровня менее $130/80$ мм рт. ст., а при наличии протеинурии более 1 г/сут – менее $125/75$ мм рт. ст. Большинству таких больных требуется комбинированная антигипертензивная терапия, основу которой составляют ингибиторы АПФ и заменяющие их блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов, которые обладают наиболее выраженными нефропротективными свойствами. В качестве препаратов второго ряда обычно рекомендуются тиазидные диуретики или блокаторы кальциевых каналов. Петлевые диуретики назначаются, если уровень креатинина в крови превышает 176 мкмоль/л (2 мг/дл) [1-3].

Такой подход к антигипертензивной терапии при условии достижения целевых значений АД обес-

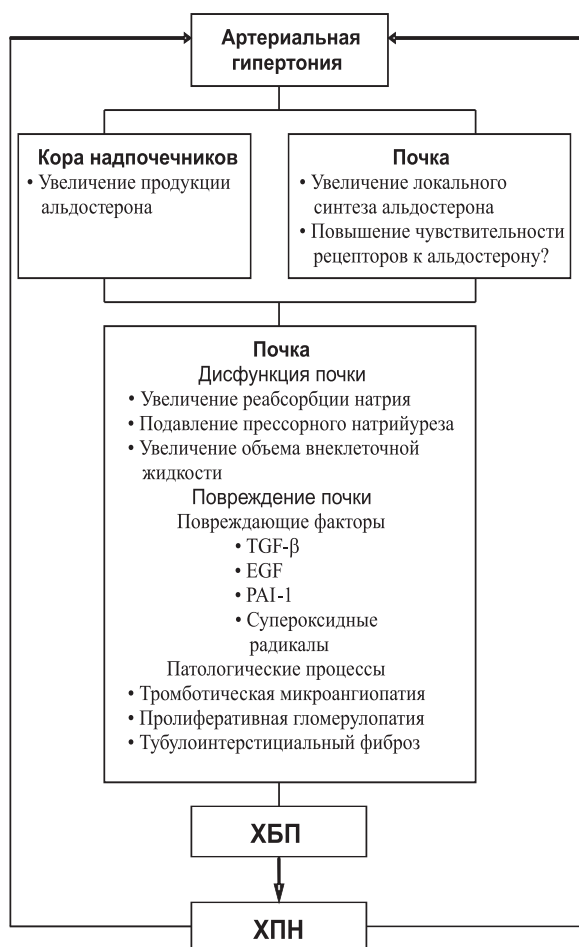


Рисунок. Участие альдостерона в нарушении функции и склеротическом повреждении почки при артериальной гипертензии. ХБП – хроническая болезнь почек, ХПН – хроническая почечная недостаточность, TGF-β – трансформирующий фактор роста- β, PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1, EGF – эпидермальный фактор роста.

печивает достаточно эффективную нефропротекцию у большинства гипертензивных больных с клиническими проявлениями нефропатии диабетического и недиабетического происхождения. Однако примерно у 30–40% из них при длительном лечении препаратами, подавляющими активность РААС, развивается феномен «ускользания» альдостерона, который ослабляет их лечебный эффект, способствуя повышению АД и дальнейшему прогрессированию склеротического повреждения сердца, сосудов и почек [5, 28]. Наиболее адекватным способом его лекарственной коррекции является назначение специфических антагонистов этого гормона, которые обладают не только достаточно выраженными антигипертензивными свойствами, но и прямо ослабляют его повреждающее действие на почки и другие органы-мишени. Однако при этом имеются вполне обоснованные опасения относительно безопасности применения таких препаратов, так как они тормозят калийурез и значительно повышают у больных с ХПН риск развития гиперкалиемии и связанных с ней сердечно-сосудистых осложнений. В последнее время в ряде длительных контролируемых исследований проведена первоначальная оценка антигипертензивных и нефропротективных свойств антагонистов альдостерона у пациентов с сахарным диабетом и эссенциальной гипертонией, имеющих клинические признаки дисфункции почек легкой и средней тяжести.

В одно из них были включены 60 гипертензивных больных с диабетической нефропатией, у 46 из которых АД удалось стабилизировать на уровне ниже 135/85 мм рт. ст. с помощью β_1 -адреноблокатора атенолола и диуретика гидрохлортиазида. Эти пациенты, имевшие отношение белок/креатинин мочи в среднем 452 мг/г, были рандомизированы на две группы, одна из которых в течение 24 недель получала спиронолактон в дозе 100 мг/сут, а другая – ингибитор АПФ цилазаприл в дозе 5 мг/сут. Затем больные лечились комбинацией исследуемых препаратов еще в течение 24 недель в дозах соответственно 50 мг/сут и 2,5 мг/сут. В результате к концу наблюдения уровень протеинурии в группе пациентов, получавших антагонист альдостерона, упал на 52,2%, а в группе больных, принимавших цилазаприл, – на 39,4%. Комбинированная терапия этими препаратами в обеих группах пациентов вызвала спустя 24 недели лечения дальнейшее умеренное снижение потери белка с мочой. Длительное применение спиронолактона у таких больных не влияло на уровень креатинина в крови, но сопровождалось достоверным увеличением числа случаев гиперкалиемии ($P_{cr} \geq 5,5$ ммоль/л) [29].

Высокая нефропротективная активность была выявлена у гипертензивных больных с хронической болезнью почек диабетического и недиабетического происхождения и при назначении им спиронолактона в дозе 25 мг/сут, которая не обладает достаточно выраженным антигипертензивным действием. Монотерапия этим препаратом группы, включавшей 42 таких пациента, вызвала достоверное снижение протеинурии с 2,09 до 1,32 г/сут уже после первых двух недель лечения и до 1,05 г/сут к концу 8-недельного периода наблюдения. При этом отмечалась тесная прямая корреляция содержания альдостерона в крови с динамикой изменения потери белка с мочой. Спустя 8 недель терапии спиронолактоном концентрация калия в крови достоверно возросла с 4,4 до 4,8 ммоль/л [30]. Добавление этого препарата оказалось также весьма эффективным при лечении группы из 32 больных, у которых, несмотря на снижение АД в среднем до 136/81 мм рт. ст. после 10-месячной терапии ингибитором АПФ трандалаприлом, сохранялась постоянная протеинурия на уровне, превышавшем 0,5 г/сут. Дополнительное назначение спиронолактона в дозе 25 мг/сут в течение 12 недель сопровождалось снижением потери белка с мочой еще на 37%, хотя не оказывало существенного влияния на величину АД. Случаев гиперкалиемии при использовании спиронолактона в указанной дозе на фоне лечения ингибитором АПФ отмечено не было [31].

В большинстве других клинических исследований, выполненных в популяции больных с эссенциальной гипертонией, изучались нефропротективные свойства нового селективного антагониста альдостерона эплеренона, отличающегося от спиронолактона низким сродством к андрогенным и прогестинным рецепторам.

В одном из них проведен сравнительный анализ клинической эффективности эплеренона и дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина у 269 пожилых пациентов с систолической артериальной гипертонией. Больные были разделены на две рандомизированные группы, которые получали исследуемые препараты в дозах, титруемых соответственно до 200 мг/сут и 10 мг/сут. Спустя 24 недели в обеих группах пациентов наблюдался примерно одинаковый антигипертензивный эффект с уменьшением систолического АД на 20,5 мм рт. ст. в группе эплеренона и на 20,1 мм рт. ст. в группе амлодипина. У больных с исходной микроальбуминурией (> 30 мг альбумина/г креатинина) эплеренон снижал к этому времени отношение альбумин/креатинин мочи на 52%, в то время как аналогичный показатель для амлодипи-

на составил всего 10%, что прямо указывает на значительно более высокую нефропротективную активность антагонистов альдостерона по сравнению с дигидропиридиновыми антагонистами кальция. Гиперкалиемия встречалась при этом у 3% больных, лечившихся эплереноном, и у 1,5% пациентов, получавших амлодипин [32].

Похожие результаты были получены и при сравнении клинической эффективности и переносимости эплеренона и ингибитора АПФ эналаприла у 499 больных с 1–2 стадией эссенциальной гипертензии. К концу 6-месячного периода наблюдения монотерапия антагонистом альдостерона (100 мг/сут) или эналаприлом (20 мг/сут) вызвала нормализацию АД примерно у 2/3 пациентов в каждой группе больных. Диастолическое АД, использовавшееся в качестве первичной конечной точки, уменьшилось при этом в среднем соответственно на 11,2 и 11,3 мм рт. ст. Оба препарата оказывали достаточно выраженный нефропротективный эффект, однако величина протеинурии у больных, имевших исходную микроальбуминурию, снизилась в группе пациентов, лечившихся эплереноном, на 61,2%, а в группе больных, получавших ингибитор АПФ, на 25,7%. Оба препарата повышали содержание калия в крови, но гиперкалиемия в обеих группах больных была выявлена менее чем в 1% случаев [33].

Самым продолжительным стало исследование 4E-trial, включавшее 202 больных эссенциальной гипертензией с гипертрофией левого желудочка, большинство из которых имели микроальбуминурию с отношением альбумин/креатинин мочи более 10 мг/ммоль. Больные были рандомизированы на три группы пациентов, получавших 200 мг/сут эплеренона, 40 мг/сут эналаприла или их комбинацию соответственно в дозах 200 мг/сут и 10 мг/сут. При недостаточном антигипертензивном эффекте для достижения целевого значения АД менее 140/90 мм рт. ст. добавлялись гидрохлортиазид и/или амлодипин. Клиническая эффективность терапии оценивалась через 9 месяцев лечения по изменению массы левого желудочка и отношения альбумин/креатинин мочи. К концу наблюдения у большинства больных был отмечен выраженный кардиопротективный эффект, который сопровождался снижением микроальбуминурии на 24,9% в группе пациентов, получавших эплеренон, и на 37,4% у больных, принимавших эналаприл. В группе пациентов, лечившихся комбинацией исследуемых препаратов, уровень протеинурии упал на 52,6%, что указывает на способность антагонистов альдостерона усиливать нефропротективное действие ингибиторов АПФ. Частота случаев ги-

перкалиемии в исследуемых группах составила при этом соответственно 10,9%, 2,8% и 4,5% [34].

Выявление нефропротективных свойств антагонистов альдостерона у больных с диабетической и гипертонической нефропатией позволяет по-новому подойти к оценке их клинических возможностей. Становится очевидным, что эти лекарственные средства обладают не только выраженным нефропротективным действием у пациентов с дисфункцией почек диабетического и недиабетического происхождения, но и способны потенцировать у них аналогичный эффект ингибиторов АПФ, значительно усиливая их антипротеинурическое действие. Однако многие вопросы практического применения препаратов этого ряда у таких больных остаются пока недостаточно исследованными. Прежде всего это касается определения оптимальных дозировок этих препаратов, так как длительный прием спиронолактона в дозе 100 мг/сут или эплеренона в дозе 200 мг/сут сопровождается задержкой калия и значительным повышением риска развития гиперкалиемии. Ряд данных свидетельствует о том, что при длительной монотерапии антагонистами альдостерона наблюдается также зависимость от дозы вторичная активация циркулирующей РААС, которая проявляется в резком увеличении активности ренина и содержания альдостерона в плазме крови [35, 36]. В этих условиях сохраняется возможность прямого повреждающего действия ангиотензина II на почки и другие органы-мишени, что предполагает обязательное добавление к препаратам этого ряда ингибиторов АПФ или антагонистов АТ₁-ангиотензиновых рецепторов.

Ответы на эти и другие вопросы, касающиеся эффективности и безопасности нефропротективной терапии антагонистами альдостерона, должны быть получены в длительных контролируемых исследованиях на больших группах гипертензивных больных с хронической болезнью почек различного происхождения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Chobanian A, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42 (6): 1206-1252
2. Guidelines Committee. 2003 European Society of hypertension / European Society of cardiology guidelines for management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21 (6): 1011-1053
3. Комитет экспертов ВНОК. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004; 6 (Приложение): 3-19
4. Hall WD. A rationale approach to the treatment of hypertension in special population. *Am Fam Physician* 1999; (2): 156-162
5. Sato A, Saruta T. Aldosterone escape during angiotensin-

- converting enzyme inhibitor therapy in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Int Med Res* 2001; 29 (1): 13-21
6. Oberleithner H, Ludwig T, Riethmuller C et al. Human endothelium: target for aldosterone. *Hypertension* 2004; 43 (5): 952-957
 7. Arima S, Kohagura K, Xu HL et al. Nongenomic vascular action of aldosterone in glomerular microcirculation. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (9): 2255-2253
 8. Todd-Turla KM, Schnermann J, Fejes-Toth G et al. Distribution of mineralcorticoid and glucocorticoid receptor mRNA along the nephron. *Am J Physiol* 1993; 264 (5, Pt2): F781-F789
 9. Komel L. Colocalisation of 11β -hydroxysteroid dehydrogenase and mineralcorticoid receptors in cultured vascular smooth muscle cells. *Am J Hypertens* 1994; 7 (2): 100-103
 10. Lai LJ, Gu Y, Chen J et al. Production of aldosterone by rat mesangial cell and accumulation of extracellular matrix induced by aldosterone. *Zhounghua Yi Xu* 2003; 83 (21): 1900-1905
 11. Jucknevičius I, Segal Y, Kren S et al. Effect of aldosterone on renal transforming growth factor-beta. *Am J Physiol* 2004; 286 (6): F1059-F1062
 12. Krug AW, Grossmann C, Schuster C et al. Aldosterone stimulates epidermal growth factor receptor expression. *J Biol Chem* 2003; 278 (44): 4360-4366
 13. Brown NJ, Nakamura S, Ma L et al. Aldosterone stimulates plasminogen activator inhibitor-1 and glomerulosclerosis in vivo. *Kidney Int* 2000; 58 (5): 1219-1227
 14. Eddy AA. Plasminogen activator inhibitor-1 and the kidney. *Am J Physiol* 2002; 283 (20): F209-F223
 15. Nishiyama A, Abe Y. Aldosterone and renal injury. *Folia Pharmacol Jap* 2004; 124 (2): 101-109
 16. Blasi ER, Rocha R, Rudolph AE et al. Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats. *Kidney Int* 2003; 63 (5): 1791-1800
 17. DeLano FA, Schmid-Schonbein GW. Enhancement of glucocorticoid and mineralcorticoid receptor density in the microcirculation of the spontaneously hypertensive rat. *Microcirculation* 2004; 11 (1): 68-69
 18. Takeda Y. Vascular synthesis of aldosterone: role in hypertension. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 217 (1-2): 75-79
 19. Xue C, Siragy HM. Local renal aldosterone system and its regulation by salt, diabetes and angiotensin II type 1 receptor. *Hypertension* 2005; 46 (3): 584-591
 20. Zhou X, Ono H, Frohlich ED. Aldosterone antagonism ameliorates proteinuria and nephrosclerosis independent of glomerular dynamics in L-NAME/SHR model. *Am J Nephrol* 2004; 24 (2): 242-249
 21. Rocha R, Chander PN, Khanna K et al. Mineralcorticoid blockade reduces vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 1998; 31 (1): 451-452
 22. Hao L, Kanno Y, Fukushima R et al. Effects of eplerenone on heart and kidney in two-kidney, one clip rats. *Am J Nephrol* 2004; 24 (1): 54-60
 23. de Paula RB, da Silva AA, Hall JE. Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration. *Hypertension* 2004; 43 (1): 41-47
 24. Bayorh MA, Ganafa AA, Emmett N et al. Alterations in aldosterone and angiotensin II levels in salt-induced hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2005; 27 (4): 355-367
 25. Кузьмин ОБ, Пугаева МО. Нейрогуморальный дисбаланс как причина дисфункции почки при первичной артериальной гипертензии. *Нефрология* 2004; 8 (1): 22-26
 26. Prisant LM, Krum H, Roniker B et al. Can renin status predict the antihypertensive efficacy of eplerenone add-on therapy? *J Clin Pharmacol* 2003; 43 (11): 1203-1210
 27. Saruta T, Kageyama S, Ogihara T et al. Efficacy and safety of selective aldosterone blocker eplerenone in Japanese patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004; 6 (4): 175-183
 28. Schjoedt KJ, Andersen S, Rossing P et al. Aldosterone escape during blockade of renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic nephropathy is associated with enhanced decline in glomerular filtration rate. *Diabetologia* 2004; 47 (11): 1936-1939
 29. Rachmani R, Slavachevsky I, Amit M et al. The effect of aldosterone, cilazapril and their combination on albuminuria in patients with hypertension and diabetic nephropathy is independent of blood pressure reduction: a randomized controlled study. *Diabet Med* 2004; 21 (5): 471-475
 30. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Antagonists of aldosterone and proteinuria in patients with CKD: an uncontrolled pilot study. *Am J Kidney Dis* 2005; 46 (1): 45-51
 31. Sato A, Hayashi K, Saruta T. Antiproteinuric effects of mineralcorticoid receptor blockade in patients with chronic renal disease. *Am J Hypertens* 2005; 18 (1): 44-49
 32. White WB, Duprez D, St Hillaire R et al. Effects of selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003; 41 (5): 1021-1026
 33. Williams GH, Burges E, Kolloch RE et al. Efficacy of eplerenone versus enalapril as monotherapy in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2004; 93 (8): 990-996
 34. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R et al. Effects of eplerenone, enalapril and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003; 108 (15): 1831-1838
 35. Weinberger MH, Roniker B, Krause SL, Weiss RJ. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15 (8): 709-716
 36. Krum H, Nolly H, Workman D et al. Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in hypertensive patients. *Hypertension* 2002; 40 (2): 117-123

Поступила в редакцию 18.09.2005 г.