

© А.Ж.Карабаева, 2006
УДК 577.175.532+611.61+611.1

А.Ж. Карабаева

АЛЬДОСТЕРОН, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА И ПОЧКИ

A.Zh. Karabaeva

ALDOSTERONE, CARDIOVASCULAR SYSTEM AND KIDNEYS

Кафедра нефрологии и диализа факультета последипломного обучения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: альдостерон, эпителиальные и неэпителиальные минералкортикоидные рецепторы, миокардиальный фиброз, эплеренон.

Key words: aldosterone, epithelial and non-epithelial mineralocorticoid receptors, myocardial fibrosis, eplerenon.

Стероидный гормон альдостерон традиционно считается регулятором реабсорбции натрия в почках и, соответственно, регулятором объема экстрацеллюлярной жидкости и метаболизма калия [1,2]. Альдостерон является компонентом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) организма, включающей в себя совокупность различных по своей природе, месту образования и механизму действия веществ, объединенных общим участием в поддержании водно-солевого баланса, артериального давления и почечного кровотока. Ренин синтезируется в клетках юкстагломерулярного аппарата почек. Под его воздействием от белка фракции α_2 -глобулинов ангиотензиногена отщепляется ангиотензин I, обладающий слабым вазоконстрикторным действием. Далее под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) он переходит в мощный вазоконстриктор ангиотензин II. В последующем ангиотензин II метаболизируется в ангиотензин III и ряд других малоактивных пептидов. Помимо превращения ангиотензина I в ангиотензин II АПФ разрушает брадикинин, т.о. являясь связующим звеном в функционировании ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем.

До недавнего времени РААС рассматривали исключительно как нейроэндокринную систему. Однако в связи с прогрессом в области молекулярной и клеточной биологии эта точка зрения претерпела существенное изменение. Известно, что эффекты РААС осуществляются на тканевом и клеточном уровнях. Обоснованием наличия тканевых (локальных) РААС послужили биохимические доказательства присутствия всех компонентов этой системы (ангиотензиногена, ренина, АПФ, ангиотензина II и ангиотензиновых рецепторов) в различных органах и тканях, включая сердце и почки. До настоящего времени не вполне ясно проду-

цируются ли эти компоненты локально или же доставляются из системного кровотока. Тем не менее, именно тканевое содержание ренина и ангиотензина II является гораздо более важным в определении степени активности РААС, нежели их концентрация в плазме периферической крови. В связи с этим сформирована концепция двухкомпонентной РААС, согласно которой выделяют циркулирующее и локальное звенья, имеющие определённые функциональные различия. Циркулирующее звено РААС как система «быстрого реагирования» обеспечивает кратковременный контроль за состоянием сердечно-сосудистого и почечного гомеостаза. Тканевые компоненты РААС являются системами исключительно длительного регулирования, обеспечивающими тоническое (медленное модулирующее) действие на структуру и функции органов и тканей. Последующие исследования позволили установить, что существенную роль в преобразовании ангиотензина I в ангиотензин II на уровне локальных РААС играют ряд других, отличных от АПФ, ферментов: специфические серологические протеиназы (химазы), катепсины и тонин. Считается, что АПФ-зависимое образование ангиотензина II составляет около 10 – 15%, тогда как химазы, катепсин-G, тонин, пептидилдипептидаза эндотелиальных клеток и почечная карбоксипептидаза ответственны за образование остальных 80 – 90% пептида.

Эффектами, противоположными РААС, обладает калликреин-кининовая система.

АПФ секретируется в эпителии проксимальных почечных канальцев и в легких, синтез его стимулируется глюкокортикоидами, фактором активации макрофагов. Активаторами синтеза ренина являются протеолитические ферменты плазмы, такие как калликреин, плазмин, тромбин, лизосомальные

катепсины и др. Повышение же концентрации ангиотензина II и альдостерона по механизму отрицательной обратной связи тормозит выработку ренина.

Альдостерон секретируется клубочковой зоной коры надпочечников со скоростью 60-190 мкг в сутки. Секреция его в организме контролируется ренин-ангиотензиновой системой вместе с ионами калия, предсердным натрийуретическим гормоном, адренокортикотропным гормоном и дофамином. Альдостерон оказывает свое специфическое действие через минералокортикоидный рецептор, который экспрессируется в клетках эпителия, осуществляющих транспорт натрия (эпителиальные клетки дистального отдела нефрона, дистального отдела толстого кишечника, прямой кишки, слюнных и потовых желез). Этот эффект реализуется действием альдостерона на классические минералокортикоидные рецепторы.

Исследованиями показано, что минералокортикоидный рецептор существует в α - и β -изоформах, мРНК которых различается вторым экзоном в тканях-мишенях к альдостерону, β -изоформа рецептора осуществляет механизм «обратной регуляции» независимо от уровня альдостерона в случае положительного баланса натрия. Первая изоформа обладает обратимым действием, что может способствовать усилению глюкокортикоидных влияний. Изоформа второго типа практически полностью защищает клетки от влияния кортикостероидов.

Альдостерон и кортизол имеют одинаковое сродство к минералокортикоидным рецепторам. При этом уровень циркулирующего кортизола существенно выше уровня альдостерона.

В альдостерон-чувствительных тканях, как правило, наблюдается высокая активность фермента 11-бета-гидроксицортикостероиддегидрогеназы II типа, трансформирующего кортизол в кортизон, обладающий низкой активностью в отношении минералокортикоидных рецепторов.

Классические эффекты стимуляции минералокортикоидных рецепторов опосредуются через ядерные рецепторы. При связывании альдостерона с этим типом минералокортикоидных рецепторов происходит активация транскрипции ДНК и увеличение экспрессии натриевых, калиевых каналов, Na^+/K^+ -АТФазы [3]. Активация экспрессии этих генов достигается через увеличение синтеза под влиянием активированных минералокортикоидных рецепторов так называемых сигнальных протеинов. К ним относят плазменную глюкокортикоидиндуцируемую киназу и протеин Кирстена-Раса.

Таким образом, активация минералокортикоидных рецепторов при воздействии альдостерона

имеет две фазы: первая – экспрессия сигнальных пептидов (ранняя фаза); вторая – экспрессия непосредственно ионных каналов (поздняя фаза). Продолжительность ранней фазы – 1-6 часов, поздней – 6-24 часов [4].

Однако при инфузии альдостерона наблюдается значительно более быстрое развитие эффекта, в течение 3-6 минут, проявляющееся повышением периферического сосудистого сопротивления и увеличением сердечного выброса. Такой быстрый эффект связывают с существованием мембранных (неядерных) минералокортикоидных рецепторов. Воздействие альдостерона на этот тип рецепторов приводит к активации «быстрых» кальциевых каналов и экспрессии протеин-киназы С [5,6].

В последние годы проведен ряд экспериментальных и клинических исследований, благодаря которым изменилось представление об эффектах альдостерона. Открыты неэпителиальные минералокортикоидные рецепторы, локализованные в кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках сосудов, почек и центральной нервной системы. Обнаружен локальный синтез альдостерона в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов и миокарда. Помимо классических, выявлены эффекты альдостерона на неэпителиальные клетки различных органов, включая сердце и сосуды [7-13]. Мы получаем все больше доказательств того, что альдостерон оказывает действие на процесс ремоделирования и усиление формирования коллагена в органах и тканях, оказывает действие на изменение эндотелиальной функции, способствует прогрессированию почечных и сердечно-сосудистых поражений [14, 15].

Действие альдостерона на сердечно-сосудистую систему. Как известно, активация ренин-ангиотензиновой системы стимулирует усиленную выработку альдостерона корой надпочечников. Возбуждая минералокортикоидные рецепторы эпителиальных клеток дистальных почечных канальцев, альдостерон способствует задержке ионов натрия в обмен на выведение ионов калия и магния, что вызывает задержку жидкости и электролитный дисбаланс. Развивается объемзависимая гипертония, объемная перегрузка сердца, гипокалиемия и гипомagneмия. Эта концепция подтверждена рядом экспериментальных [16-20] и клинических исследований [21-22], демонстрирующих, что назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина I типа (АТ₁ рецепторов) обеспечивает снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Из этого следует, что установлена патофизиологическая роль ангиотензина II и альдостерона в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых

заболеваний. Однако, проведен ряд исследований, согласно которым альдостерон играет важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых нарушений независимо от уровня ангиотензина II [23]. Пациенты с первичным альдостеронизмом, у которых обычно очень низкий уровень ангиотензина II, имеют выраженную гипертрофию, альбуминурию и склонны к развитию острых нарушений мозгового кровообращения в сравнении с пациентами с эссенциальной гипертензией [24-27].

На клеточном уровне альдостерон участвует в активации фибробластов и развитии интерстициального миокардиального фиброза а, следовательно, и в ремоделировании миокарда. Высказывается мнение, что локальная секреция альдостерона может играть роль в процессах постинфарктного ремоделирования.

Изменение структуры миокарда в совокупности с потерей таких важных электролитов, как калий и магний, способствует развитию желудочковых аритмий, являющихся одной из основных причин внезапной коронарной смерти среди больных с хронической сердечной недостаточностью.

Действие альдостерона на почки. Активация ангиотензина II и опосредованная этим гиперпродукция альдостерона вызывает прогрессирование почечной патологии.

Секретируемый надпочечниками альдостерон с током крови достигает почек, где проникает в эпителиальные клетки дистальных канальцев и связывается с минералкортикоидными рецепторами, затем этот комплекс перемещается в ядро и связывается с рецепторами, вызывая стимуляцию мРНК и синтез фермента, ответственного за повышенное выведение калия и задержку натрия.

Открытые недавно почечные неэпителиальные минералкортикоидные рецепторы подразделяются на два типа.

Первые из них, реализующие негеномные (быстрые) эффекты альдостерона, расположены преимущественно в цитозоли эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов [28]. Они ответственны за развитие эндотелиальной дисфункции и увеличение сопротивления резистивных сосудов коры почек [29]. По-видимому, именно эти «немедленные» рецепторы альдостерона и являются основными его эффекторами в «неклассических» альдостерон-чувствительных клетках – кардиомиоцитах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, фибробластах, моноцитах. С их стимуляцией может быть связан ряд эффектов альдостерона, существенных для формирования сердечно-сосудистых заболеваний. Важно, что назначение антагонистов альдостерона не инактивирует его негеномные эффекты.

Вторая группа рецепторов локализуется в цитоплазме и ядрах эндотелиальных клеток, гладкомышечных и мезангиальных клетках почечных клубочков [30, 31]. Стимуляция этих рецепторов опосредует геномные (медленные) эффекты альдостерона – гиперэкспрессию мРНК и повышенную продукцию провоспалительных и фиброзирующих факторов [32-35]. В мезангиальных клетках усиливается образование свободных радикалов, увеличивающих экспрессию генов и выделение хемоаттрактантов, вызывающих инфильтрацию мезангия воспалительными клетками с последующим развитием тромботической микроангиопатии [36, 37].

Активация ренин-ангиотензиновой системы, помимо усиленной продукции ангиотензина II, вызывает системный спазм артерий. В эксперименте у крыс с субтотальной нефрэктомией показано, что системная гипертензия вызывает повышение гломерулярного гидростатического давления и почечного плазматочка, это способствует формированию гломерулярной гиперфилтрации и протеинурии с последующим развитием и прогрессированием почечной недостаточности [38].

Проведены экспериментальные и клинические исследования, показывающие, что назначение иАПФ и блокаторов АТ₁ рецепторов прерывает «каскад» неблагоприятных эффектов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и оказывает нефропротективное действие, замедляя наступление и темпы прогрессирования почечной недостаточности [39-43].

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования указывают на содружественное действие альдостерона и ангиотензина II в развитии и прогрессировании почечных заболеваний.

В то же время, за последние годы проведен ряд экспериментов, показывающих, что альдостерон является самостоятельным фактором прогрессирования почечной патологии как через гемодинамические эффекты, так и прямым действием на клетку [44-46].

В исследовании Z.Y.Quan и соавт. [47] гипертензия, протеинурия и структурное повреждение почек были менее выражены у крыс, подвергшихся субтотальной нефрэктомии с адреналэктомией и получающих большие заместительные дозы глюкокортикоидов, в сравнении с крысами, подвергшимися только нефрэктомии (альдостерон экзогенно не вводился).

Наблюдения за больными первичным альдостеронизмом также указывают на роль альдостерона в патофизиологии почечных заболеваний. Ранее считалось, что пациенты с гипертензией с низ-

ким уровнем активности ренина плазмы имеют меньше сердечно-сосудистых осложнений, чем гипертензивные пациенты с нормальным или повышенным уровнем активности ренина плазмы. Однако, несколько недавно проведенных исследований выявило у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом развитие сердечно-сосудистой патологии в 14-35%. Более того, у этих пациентов уровень протеинурии был выше, чем у пациентов с эссенциальной гипертензией [48,49].

Оценивая вклад альдостерона в развитие почечной патологии, R.Rocha и соавт. [10,50] провели серию экспериментов на спонтанно гипертензивных крысах, склонных к развитию инсульта (SHRSP). Исследовали две группы животных, одна из которых получала в 1% раствор NaCl, а вторая – тот же раствор с добавлением спиронолактона. Развилась тяжелая гипертензия, выраженный нефросклероз, характеризующийся гломерулярными, сосудистыми поражениями и тромботической микроангиопатией. В группе спиронолактона через 3-4 недели отмечалось снижение экскреции белка с мочой (39 мг/день в группе спиронолактона и 150 мг/день в группе плацебо, $P < 0,0001$), при гистологическом исследовании в группе спиронолактона обнаружен менее выраженный нефросклероз и цереброваскулярные поражения в сравнении с группой плацебо ($P < 0,01$ и $P < 0,001$ соответственно). Примечательно, что прием спиронолактона не оказал влияния на уровень систолического артериального давления.

Далее этими же авторами изучено влияние инфузии альдостерона на нефропротективный эффект каптоприла у SHRSP крыс. Оказалось, что инфузия альдостерона нивелировала этот эффект, проявляющийся в предупреждении протеинурии, гломерулярного и сосудистого поражения. И в данном исследовании при анализе уровня систолического артериального давления не установлено значительной разницы между группой каптоприл-леченных крыс с инфузией альдостерона и группой каптоприл-леченных крыс без инфузии альдостерона; это свидетельствует о том, что индуцированное альдостероном почечное поражение развилось независимо от уровня артериального давления [10,14]. Таким образом, налицо прямое повреждающее действие альдостерона на ткань почек.

Оценивая неблагоприятные эффекты альдостерона, необходимо рассмотреть его влияние на развитие фиброза и эндотелиальной дисфункции в различных органах и тканях и сосудистом русле.

В процессе фиброобразования тканей играют роль множество факторов. Прежде всего, это воздействие на ингибиторы активации плазминогена 1 типа – PAI-1 [14], экспрессию сосудистого фибри-

нолиза [51,52], стимуляцию трансформирующего фактора роста β – TGF β [53] и эпидермального фактора роста EGF [54], стимуляцию образования коллагена в кардиомиоцитах [55, 56].

Хорошо известна способность альдостерона потенцировать прессорные эффекты ангиотензина II в гладкомышечных клетках сосудов, однако недавно установлено, что альдостерон может оказывать прямой эффект на индукцию клеточного фиброза и гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов [57].

Суммарно механизмы, с помощью которых альдостерон потенцирует образование фиброза и коллагеноза, представлены в таблице [14].

Недавно проведенные исследования показывают, что альдостерон является медиатором миокардиального и сосудистого фиброза путем прямого воздействия на рецепторы, локализованные в цитозоли сосудистых фибробластов, активация которых приводит к экспрессии матричной РНК синтеза коллагена I типа [58]. Rocha и соавт. [59] продемонстрировали, что альдостерон играет важную роль в ангиотензин II-индуцированном сосудистом воспалении и фиброзировании через активацию циклооксигеназы – 2, желатиназы и выработку остеопонтина.

В почках альдостерон стимулирует развитие фиброза путем активации нескольких механизмов.

Первый заключается в воздействии альдостерона на систему фибринолиза и систему плазминогена [60]. И активатор плазминогена, и ингибитор активатора плазминогена 1 типа локально синтезируются эндотелием сосудистой стенки. Сосудистый фибринолитический баланс поддерживается их конкурирующими эффектами. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы способствует экспрессии PAI-1. По данным N.J. Brown и соавт. [51,52], альдостерон усиливает индукцию экспрессии PAI-1 в исследованиях *in vitro*. В исследованиях *in vivo* показано, что активность альдостерона коррелирует с уровнем антигена PAI-1,

Таблица
Потенциальные механизмы, с помощью которых альдостерон способствует фиброзу и формированию коллагена

- усиление регуляции рецепторов ангиотензина II;
- усиление прессорного ответа ангиотензина II;
- усиление притока ионов натрия в гладкомышечные клетки сосудов и миокарда;
- участие в гипертрофии гладкомышечных клеток сосудов;
- модуляция эффекта ангиотензина II на ингибирование активатора плазминогена 1 типа;
- действие через циклооксигеназу 2;
- стимуляция выработки остеопонтина;
- стимуляция активации желатиназы;
- стимуляция синтеза трансформирующего фактора роста β ;
- стимуляция реактивации кислорода;
- участие в развитии эндотелиальной дисфункции.

поддерживая взаимодействие между альдостероном и фибринолитической системой [61]. Таким образом, альдостерон и ангиотензин II в регуляции системы фибринолиза действуют однонаправленно.

Другой механизм почечного фиброзирования – стимуляция альдостероном минералкортикоидных рецепторов гладкой мускулатуры почечных сосудов и мезангиальных клеток. Результатом этого воздействия является воспалительная реакция с развитием микроангиопатии и последующим формированием околосоудистого и интерстициального фиброза. Повышенная продукция PAI-1 и TGF- β вызывает фибропролиферативную деструкцию клубочков и интерстиция [38, 62].

Исследования по изучению действия блокаторов альдостероновых рецепторов. До недавнего времени блокатор альдостероновых рецепторов спиронолактон применялся лишь в качестве калийсберегающего средства для коррекции гипокалиемии, вызываемой петлевыми и тиазидными диуретиками. В 90-е годы при лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) стали широко использоваться ингибиторы АПФ, которые способны эффективно предотвращать развитие гипокалиемии у больных, получающих петлевые и тиазидные диуретики.

Для ХСН характерны повышенные концентрации альдостерона в плазме крови. По некоторым наблюдениям при ХСН гиперальдостеронемия является прогностически неблагоприятным признаком.

Этот синдром у больных с ХСН связан не только с повышенной секрецией альдостерона в результате гиперактивности ренин-ангиотензиновой системы, но и с уменьшением его инактивации в печени. В свою очередь, нарушение инактивации альдостерона может быть следствием как снижения печеночного кровотока, так и нарушения его захвата гепатоцитами. Известно, что нарушение деградации альдостерона в печени само по себе может служить причиной 3-4-кратного повышения его плазменных концентраций за счет значительного удлинения периода полужизни альдостерона в плазме крови с 30-35 до 70-100 мин.

Двойным механизмом гиперальдостеронемии у больных с ХСН объясняется, почему подавление чрезмерной активности ренин-ангиотензиновой системы с помощью ингибиторов АПФ не приводит к нормализации плазменных концентраций альдостерона.

Для ослабления нежелательных эффектов гиперальдостеронемии требуется применение специфических антагонистов альдостерона, среди которых наиболее известным является спиронолактон. Спиронолактон может также тормозить ак-

тивность альдостеронсинтетазы и, таким образом, уменьшать синтез альдостерона. Кроме того, этот препарат тормозит активность 5- α редуктазы. В результате уменьшается образование α -изомера альдостерона, который обладает большей минералкортикоидной активностью, чем его β -изомер [63].

В экспериментальных исследованиях было показано, что спиронолактон предотвращает ремоделирование сердечно-сосудистой системы, вызываемое альдостероном. При совместном назначении альдостерона и спиронолактона не развивается ни гипертрофия левого желудочка, ни миокардиофиброз [64].

Учитывая антагонизм спиронолактона в отношении неблагоприятных эффектов альдостерона у больных с ХСН, было предпринято рандомизированное плацебо-контролируемое исследование RALES Mortality Trial. Целью этого исследования было оценить влияние низких доз спиронолактона на смертность больных с ХСН III-IV ФК и с фракцией выброса левого желудочка менее 35%, которые получали стандартную терапию, включавшую ингибиторы АПФ, петлевые диуретики и сердечные гликозиды. После рандомизации 822 больных дополнительно получали спиронолактон (25 мг/сут) и 841 больной – плацебо. Срок наблюдения составил 2 года.

В августе 1998 г. по решению Наблюдательного Совета исследование RALES Mortality Trial было досрочно приостановлено после того, как была обнаружена значительно более низкая смертность в группе больных, леченных спиронолактоном, по сравнению с контрольной группой. Смертность от всех причин в группе больных, леченных спиронолактоном, была на 27% ниже, чем среди больных, получавших плацебо (95%-й доверительный интервал от 14 до 37%; $P=0,0001$). Смертность от сердечных причин снизилась на 31%, общее число госпитализаций – примерно на 17%, а госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН – примерно на 36%. Общее число случаев смерти и госпитализаций при добавлении спиронолактона уменьшилось примерно на 22% ($P<0,0002$). Не было значительных различий между группами в средних уровнях калия или частоте выраженной гиперкалиемии. Лишь у 15% больных, леченных спиронолактоном, отмечались признаки гиперкалиемии, которые потребовали снижения дозы препарата.

Таким образом, в исследовании RALES Mortality Trial было показано, что применение блокатора альдостероновых рецепторов спиронолактона позволяет значительно улучшить выживаемость больных с тяжелой ХСН.

Кроме способности предупреждать задержку

ионов натрия и выведение ионов калия, показан благоприятный эффект спиронолактона на миокард, редукцию сосудистого фиброза и доказан эффект альдостерона в повышении миокардиального уровня норэпинефрина, обуславливающего спазм коронарных артерий [27].

Хотя спиронолактон высокоэффективен в предупреждении неблагоприятных эффектов альдостерона, его применение в клинической практике ограничено из-за способности вызывать гинекомастию, импотенцию у мужчин и нарушения менструального цикла, боли в молочной железе у женщин. Эти неблагоприятные эффекты спиронолактона обусловлены сродством с прогестероновыми и андрогенными рецепторами и являются причиной отмены препарата. В исследовании RALES сообщается о том, что гинекомастия и боли в молочной железе развились у 10 % пациентов при приеме 25-50 мг спиронолактона, этот процент значительно выше, чем в группе плацебо (10% и 1 % соответственно, $P < 0,001$) и является наиболее важной причиной прекращения лечения (2% против 0,2%, $P=0,006$). X. Jeunemaitre и соавт. показали, что данный побочный эффект носит дозозависимый характер [65]. При применении спиронолактона в дозе ≤ 50 мг/день гинекомастия уменьшалась до 6,9% и повышалась до 52% при увеличении дозы до 150 мг/день и выше. Работы M. de Gasparo и соавт. показывают, что неблагоприятный эффект спиронолактона чаще проявляется при приеме высоких доз [66].

Первым селективным блокатором альдостерона, прошедшим III фазу клинических испытаний, оказался эплеренон (эпоксимексренон), представляющий собой 9- α , 11- α эпокси-дерибат спиронолактона. Эплеренон примерно в 20 раз менее активен в отношении минералкортикоидных рецепторов, чем спиронолактон, однако в значительно меньшей степени связывается с белками плазмы. В итоге это обеспечивает сравнимый со спиронолактоном эффект в отношении минералкортикоидных рецепторов [67].

Эплеренон связывает минералкортикоидные рецепторы более длительно и сильно, чем их естественный агонист альдостерон и блокирует их. При этом наблюдается увеличение плазменной концентрации альдостерона, особенно в начале применения препарата, в последствии синтез альдостерона подавляется по механизму отрицательной обратной связи. Хотя сродство эплеренона к минералкортикоидным рецепторам меньше, чем у спиронолактона, он обладает высокой степенью селективности в отношении этих рецепторов, по сравнению с рецепторами андрогенов и прогестерона. Этим объясняется его лучшая, по сравне-

нию со спиронолактоном, переносимость и меньшая частота развития побочных эффектов.

Эплеренон разрушается печенью, период полувыведения препарата – 4-6 часов, активных метаболитов нет. Почки выводятся менее 5% дозы. Эплеренон метаболизируется цитохромом CYP3A4, поэтому его концентрация может возрастать при совместном применении с кетоконазолом, эритромицином и верапамилом. Эплеренон не влияет на другие системы цитохромов, поэтому при совместном применении с лозартаном, амиодароном, метопрололом, симвастатином и другими препаратами, метаболизирующимися печенью, не требуется коррекции дозировок. Не выявлены и межлекарственные взаимодействия с варфарином, дигоксином, оральными контрацептивами. Пиковая концентрация в крови достигается через 1,5 часа после приема препарата. С белками плазмы эплеренон связывается на 50%.

Противопоказаниями к назначению эплеренона являются: уровень калия крови выше 5,5 мэкв/л, сахарный диабет II типа при наличии микроальбуминурии, уровень креатинина крови выше 2,0 мг/дл у мужчин и 1,8 мг/дл у женщин или клиренс креатинина ниже 50 мл/мин. Нельзя применять эплеренон вместе с калийсберегающими диуретиками – амилоридом, триамтереном, а также спиронолактоном. Следует учитывать, что при применении эплеренона совместно с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II наблюдается нарастание уровня калия в плазме крови, поэтому у больных с нарушением функции почек эти препараты не рекомендуется комбинировать. Частота побочных эффектов при применении эплеренона, как правило, не превышает их частоту при приеме плацебо. Такие побочные эффекты, как гинекомастия у мужчин и вагинальные кровотечения у женщин, при приеме эплеренона встречаются менее чем в 1% случаев. Нарастание уровня калия у больных с сохранной функцией почек наблюдается только при приеме высоких доз эплеренона – свыше 200 мг/сут. При лечении эплереноном может наблюдаться увеличение уровня триглицеридов, общего холестерина, креатинина, а также печеночных трансаминаз. Все эти эффекты зависят от доз препарата. Явлений передозировки не описано. Обычная доза (для лечения артериальной гипертензии) составляет 50 мг 1-2 раза в сутки, максимальная – 200 мг/сут.

Протективное действие эплеренона в отношении основных органов-мишеней (сердце, почки, мозг) было показано в ряде экспериментальных исследований на животных.

Экспериментальные исследования по применению эплеренона. Проведен ряд эксперимен-

тальных исследований по изучению влияния блокаторов альдостероновых рецепторов на основные патогенетические звенья сердечно-сосудистой, почечной и церебральной патологии. R. Rocha и соавт. провели два эксперимента на SHRSP крысах, в которых оценено воздействие селективного блокатора альдостерона эплеренона на течение почечной сосудистой патологии [68].

В первом из них изучено влияние эплеренона на почечную экскрецию белка и уровень артериального давления. При назначении эплеренона животным, получающим инфузию альдостерона или ангиотензина II, отмечалось снижение протеинурии (15 мг/день в группе эплеренона и 92 мг/день в контрольной группе, $P < 0,001$) и предупреждалось структурное повреждение почек (2% в группе эплеренона и 40% в контрольной группе, $P < 0,0005$). Уровень артериального давления не имел значительных различий между группами (226 и 234 мм.рт.ст. соответственно), т.е. защитные эффекты эплеренона имеют место независимо от неблагоприятного воздействия гипертонии.

Во втором исследовании сравнивались пять групп животных: контрольная группа, группа каптоприла, группа каптоприла с последующей инфузией альдостерона, группа каптоприла с последующей инфузией ангиотензина II и группа комбинации каптоприла и эплеренона с последующей инфузией ангиотензина II. Через 2 недели сравнили контрольную группу, группу каптоприла с последующей инфузией альдостерона, группу каптоприла с последующей инфузией ангиотензина II с группой каптоприла. Протеинурия (158 мг/день, 121 мг/день, 96 мг/день и 16 мг/день соответственно, $P < 0,001$), гломерулярные поражения (18%, 15%, 16%, и 0% соответственно, $P < 0,0001$) и почечные сосудистые поражения (24%, 26%, 17% и 0% соответственно, $P < 0,001$) были значительно менее выражены, либо отсутствовали в группе каптоприла.

Из результатов наблюдения видно, что инфузия как альдостерона, так и ангиотензина II нивелирует нефропротективный эффект каптоприла. Однако, когда сравнили группу каптоприла с инфузией ангиотензина II с группой каптоприла, эплеренона и инфузией ангиотензина II, оказалось, что добавление эплеренона существенно снижает протеинурию (96 мг/день и 28 мг/день соответственно, $P < 0,001$) гломерулярные (16% и 4% соответственно, $P < 0,001$) и почечные сосудистые поражения (17% и 4% соответственно, $P < 0,001$). Т.е., в противоположность ангиотензину II, добавление эплеренона даже на фоне инфузии ангиотензина II значительно снизило протеинурию и структурные поражения почек. В уровне систолического арте-

риального давления статистически значимого различия между пятью группами не установлено.

У соль-чувствительных крыс с тяжелой артериальной гипертонией лечение эплереноном в течение 28 дней значительно уменьшало степень микроальбуминурии и, кроме того, приводило к снижению титров маркеров воспаления интерлейкинов, отмечалась меньшая выраженность нефросклероза, чем в контроле. Можно предположить, что терапия эплереноном может предотвращать развитие нефропатии при тяжелой артериальной гипертонии [69].

У крыс с соль-зависимой артериальной гипертонией лечение эплереноном приводило к улучшению эластических характеристик сонных артерий, уменьшению жесткости сосудистой стенки, причем этот эффект не зависел от уровня АД [70]. У этих животных лечение эплереноном вызывало также уменьшение продукции коллагена в стенке коронарных артерий. Фиксировалась меньшая, по сравнению с контролем, выраженность локального воспаления и некроза; степень макрофагальной инфильтрации и синтез циклооксигеназы-2 также снижались [71].

У крыс с тяжелой соль-зависимой артериальной гипертонией эплеренон снижал плотность коллагена в сердце и уменьшал экспрессию мРНК коллагена. Однако у крыс с экспериментальным инфарктом миокарда лечение эплереноном не приводило ни к уменьшению зоны инфаркта, ни к предотвращению процессов ремоделирования миокарда. Незначительное улучшение сократительной функции левого желудочка отмечалось только после 28 дней лечения эплереноном [72].

У кроликов, получавших избыток холестерина в пищу, применение эплеренона в течение 6 недель улучшало реакцию аорты на эндотелий-зависимые стимулы (ацетилхолин), т.е. предотвращало развитие эндотелиальной дисфункции, характерной для атеросклеротического поражения аорты [73].

У минисвиней, перенесших ангиопластику, лечение эплереноном на протяжении 28 дней после оперативного вмешательства вызывало существенное (на 60% по сравнению с плацебо) возрастание общей протяженности артерий, существенное увеличение их просвета. Отмечалось менее выраженное формирование неоинтимы и уменьшение средней плотности коллагена [74].

У собак, перенесших инфаркт миокарда, терапия эплереноном в течение 3 месяцев приводила к значительному улучшению систолической и диастолической функций левого желудочка, по сравнению с контролем, и предотвращала развитие сердечной недостаточности [75].

Клинические исследования. В 2003 г. были опубликованы результаты многоцентрового плацебо-контролируемого исследования EPHEUS (Eplerenone Post-Acute myocardial infarction Heart failure Efficacy and Survival Study), в котором изучалось влияние терапии эплереноном, назначаемой в дополнение к стандартному лечению, на прогноз больных, перенесших острый инфаркт миокарда, сопровождавшийся развитием сердечной недостаточности с фракцией выброса левого желудочка не выше 40%.

В исследовании принимали участие 674 центра из 37 стран мира, в т.ч. из России. В отличие от участников исследования RALES, в данном испытании больные получали оптимальную немедикаментозную и медикаментозную терапию (реперфузия коронарных сосудов, ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, диуретики, бета-блокаторы).

На 3-14 день после перенесенного острого инфаркта миокарда больные рандомизировались относительно приема эплеренона 25 мг/сут (3319 человек), либо плацебо (3313 человек).

Через 4 недели доза эплеренона увеличивалась до 50 мг/сут.

За 16 месяцев наблюдения в группе эплеренона отношение рисков смерти или госпитализаций по поводу сердечно-сосудистой патологии составило 0,87 по сравнению с группой плацебо. Положительный эффект был в основном связан с уменьшением частоты внезапной смерти от сердечно-сосудистых причин в группе эплеренона (на 21%) и снижением частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности (на 23%).

Эплеренон, являясь селективным антагонистом альдостероновых рецепторов, дает эффективную блокаду альдостерона и его неблагоприятных воздействий без развития гинекомастии, импотенции и нарушений менструального цикла [76-80].

Интересно отметить, что смертность и влияние на нее эплеренона в исследовании EPHEUS оказались меньшими, чем смертность и влияние на нее спиронолактона в исследовании RALES. Возможно, это обусловлено тем, что в исследовании EPHEUS наблюдались пациенты с менее выраженной систолической дисфункцией (фракция выброса в среднем 33% против 25% в исследовании RALES). Кроме того, указанные различия могут быть связаны с более широким использованием бета-адреноблокаторов при сердечной недостаточности и положительным влиянием реваскуляризации, проводимых после перенесенного инфаркта миокарда.

Эплеренон снижает уровень общей смертности, по крайней мере, у больных с сердечной недо-

статочностью после перенесенного инфаркта миокарда. Среди несомненных преимуществ данного препарата перед неселективными блокаторами рецепторов альдостерона предыдущего поколения – очень хорошая переносимость и низкая частота развития побочных эффектов.

Механизмы позитивного влияния эплеренона на уровень смертности больных с сердечной недостаточностью до настоящего времени не вполне ясны. Эффект препарата, вероятно, не может быть объяснен только блокадой классических эффектов альдостерона в отношении водно-электролитного баланса. Дискутируется его воздействие на процессы постинфарктного ремоделирования, функцию эндотелия сосудов, процессы воспаления и агрегации тромбоцитов. Уточнить механизмы, за счет которых терапия эплереноном влияет на прогноз у больных с сердечной недостаточностью, возможно, позволит ряд подисследований, проведенных в рамках EPHEUS, которые рассматривают фармакокинетику препарата, влияние терапии эплереноном на состояние сосудистой стенки, уровень нейрогормонов, параметры системы гемостаза и фибринолиза, вариабельность сердечного ритма и процессы ремоделирования миокарда у больных с сердечной недостаточностью.

Таким образом, анализ литературных источников показывает, что альдостерон оказывает действие как на классические эпителиальные минералкортикоидные рецепторы, так и на неэпителиальные минералкортикоидные рецепторы миокарда, сосудов, почек, центральной нервной системы. Это углубило понимание сложных патогенетических механизмов развития и прогрессирования кардиоваскулярной и почечной патологии. Вместе с тем, внедрение в клиническую практику селективных блокаторов альдостерона позволит существенно улучшить эффективность стандартной терапии, снизить риск развития и прогрессирования почечной и сердечной недостаточности, а также влиять на процессы ремоделирования в органах и тканях.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Foster RH, MacFarlane CH, Bustamante MO. Recent progress in understanding aldosterone secretion. *Gen Pharmacol* 1997; 28: 647-651
2. Fuller PJ. Aldosterone's effects and mechanism of action. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 1997; 4: 218-224
3. Karin M. New twists in gene regulation by glucocorticoid receptor: is DNA binding dispensable? *Cell* 1998; 93: 487-490
4. Helman SI, Liu X, Baldwin K et al. Time-dependent stimulation by aldosterone of blocker-sensitive ENaCs in A6 epithelia. *Am J Physiol Cell Physiol* 1998; 274: C 947-C 957
5. Booth E, Johnson JP, Stockand JD. Aldosterone. *Adv Physiol Educ* 2002; 26: 8-20
6. Rossier BC. Mechanisms of action of mineralocorticoid hormones. *Endocr Res* 1989; 15: 206-226

7. Duprez D, de Buyzere M, Rietzchel ER, Clement DL. Aldosterone and vascular damage. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2; 327-334
8. Wehling M. Non-genomic actions of steroid hormones. *Trends Endocrinol Metab* 1994; 5: 347-353
9. Wehling M, Spes CH, Win N et al. Rapid cardiovascular action of aldosterone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3517-3522
10. Christ M, Douwes K, Eisen C et al. Rapid non-genomic effects of aldosterone on sodium transport in rat vascular smooth muscle cells: involvement of the Na⁺/H⁺ antiport. *Hypertension* 1995; 25: 117-123
11. Wehling M, Neylon CB, Fullerton M et al. Non-genomic effects of aldosterone on intracellular calcium in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1995; 76: 973-979
12. Ebata S, Muto S, Okada K et al. Aldosterone activates Na⁺/H⁺ exchange in vascular smooth muscle cells by non-genomic and genomic mechanisms. *Kidney Int* 1999; 56: 1400-1412
13. Gekle M, Freudinger R, Mildenerberger S, Silbernagl S. Rapid actions of aldosterone on cells from renal epithelium: the possible role of EGF-receptor signaling. *Steroids* 2002; 67: 499-504
14. Epstein M. Aldosterone receptor blockade and the role of eplerenone: evolving perspectives. *Nephrol Dial Transpl* 2003; 18: 1984-1992
15. Silvestre J-S, Heymes C, Oubenaïso 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: 2694-2701
16. Stier Jr CT, Benter IF, Ahmad S et al. Enalapril prevents stroke and kidney dysfunction in salt-loaded stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1989; 13: 115-121
17. Stier Jr CT, Chander PN, Gutstein WH et al. Therapeutic benefit of captopril in salt-loaded stroke-prone spontaneously hypertensive rats is independent of hypotensive effect. *Am J Hypertens* 1991; 4: 680 - 687
18. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1689 - 1697
19. Camargo MJ, von Lutterotti N, Campbell Jr WG et al. Control of blood pressure and end-organ damage in maturing salt-loaded stroke-prone spontaneously hypertensive rats by oral angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens* 1993; 11: 31-40
20. Stier Jr CT, Adler LA, Levine S, Chander PN. Stroke prevention by losartan in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1993; 11 [Suppl 3]: S37-S42
21. Jalil JE, Janicki JS, Pick R, Weber KT. Coronary vascular remodeling and myocardial fibrosis in the rat with renovascular hypertension: response to captopril. *Am J Hypertens* 1991; 4: 51-55
22. Laragh JH, Sealy JE. The renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive disorders: a key to two forms of arteriolar constriction and a possible clue to risk of vascular injury (heart attack and stroke) and prognosis. In: Laragh JH, Brenner BM (eds) *Hypertension* 1990; Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Raven Press, New York, 1329-1348
23. Rossi GP, Satchetto A, Visentin P et al. Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension* 1996; 27: 1039-1045
24. Halimi J-M, Mimram A. Albuminuria in untreated patients with primary aldosteronism or essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 1801-1802
25. Takeda R, Matsubara T, Miyamori I et al. Research Committee of Disorders of Adrenal Hormones in Japan. Vascular complications in patients with aldosterone producing adenoma in Japan: comparative study with essential hypertension. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 370-373
26. Nishimura M, Uzu T, Fuji T et al. Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 261-266
27. 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: 709-717
28. Oberleithner H, Ludwig T, Riethmuller C et al. Human endothelium: target for aldosterone. *Hypertension* 2004; 43 (5): 952-957
29. 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
30. Todd-Turla KM, Schnermann J, Fejes-Toth G et al. Distribution of mineralocorticoid and glucocorticoid receptor mRNA along the nephron. *Am J Physiol* 1993; 264 (5, Pt 2): F 781-F 789
31. Komel L. Colocalisation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase and mineralocorticoid receptors in cultured vascular smooth muscle cells. *Am J Hypertens* 1994; 7 (2): 100-103
32. Jucknevičius I, Segal Y, Kren S et al. Effect of aldosterone on renal transforming growth factor- β . *Am J Physiol* 2004; 286 (6): F 1059-F 1062
33. Krug AW, Grossmann C, Schuster C et al. Aldosterone stimulates epidermal growth factor receptor expression. *J Biol Chem* 2003; 278 (44): 4360-4366
34. Wehling M. Looking beyond the dogma of genomic steroid action: insights and facts of the 1990s. *J Mol Med* 1995; 73: 439-447
35. Eddy AA. Plasminogen activator inhibitor-1 and the kidney. *Am J Physiol* 2002; 283 (20): F 209-F 223
36. 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
37. Nishiyama A, Abe Y. Aldosterone and renal injury. *Folia Pharmacol Jap* 2004; 124 (2): 101-109
38. Epstein M. Aldosterone as a mediator of progressive renal disease: Pathogenetic and clinical implications. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 677-688
39. Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest* 1986; 77: 1993-2000
40. Ritz E, Orth S, Weinreich T, Wagner J. Systemic hypertension versus intraglomerular hypertension in progression. *Kidney Int* 1994; 45: 438-442
41. Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Reversing glomerular hypertension stabilizes established glomerular injury. *Kidney Int* 1987; 31: 752-759
42. The GISEN Study Group: Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in GFR and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group. *Lancet* 1997; 349: 1857-1863
43. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-1462
44. Greene E, Kren S, Hostetter TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J Clin Invest* 1996; 98: 1063-1068
45. Berl T, Katz FH, Henrich WL, de Torrente A, Schrier RW. Role of aldosterone in the control of sodium excretion in patients with advanced chronic renal failure. *Kidney Int* 1978; 14: 228-235
46. Hene RJ, Boer P, Koomans HA, Dorhout Mees EJ. Plasma aldosterone concentrations in chronic renal disease. *Kidney Int* 1982; 21: 98-101
47. Quan ZY, Walser M, Hill GS. Adrenalectomy ameliorates ablative nephropathy in the rat independently of corticosterone maintenance level. *Kidney Int* 1992; 41: 326-333
48. Conn JW, Knopf RF, Nesbit RM. Clinical characteristics of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases. *Am J Surg* 1964; 107: 159-172
49. Rovner DR, Conn JW, Knopf RF et al. Nature of renal escape from the sodium-retaining effect of aldosterone in primary aldosteronism and in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 25: 53-64

50. Rocha R, Chander PN, Khanna K et al. Mineralocorticoid blockade reduces vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 1998; 31: 451-458
51. Brown NJ, Kim KS, Chen YQ et al. Synergistic effect of adrenal steroids and angiotensin II on plasminogen activator inhibitor-1 production. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 336-344
52. Brown NJ, Nakamura S, Ma L et al. Aldosterone stimulates plasminogen activator inhibitor-1 and glomerulosclerosis *in vivo*. *Kidney Int* 2000; 58: 1219-1227
53. Sun Y, Zhang J, Zhang JQ, Ramirez FJ. Local angiotensin II and transforming growth factor-beta 1 in renal fibrosis of rats. *Hypertension* 2000; 35: 1078-1084
54. Кузьмин ОБ, Пугаева МО, Бучнева НВ. Блокада почечных минералокортикоидных рецепторов: новый подход к нефропротективной терапии гипертензивных больных с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2005; 9 (1) 19-24
55. Young M, Fullerton M, Dilley R, Funder J. Mineralocorticoids, hypertension and cardiac fibrosis. *J Clin Invest* 1994; 93: 2578-2583
56. Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Antifibrotic effects of spironolactone in preventing myocardial fibrosis in systemic arterial hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 71: 12A-16A
57. Schiffrin EL, Franks DJ, Gutkowska J. Effect of aldosterone on vascular angiotensin II receptors in the rat. *Can J Physiol Pharmacol* 1985; 63: 1522-1527
58. Weber KT, Anversa P, Armstrong PW et al. Remodeling and reparation of the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 3-16
59. Rocha R, Martin-Berger CL, Yang P et al. Selective aldosterone blockade prevents angiotensin II/salt-induced vascular inflammation in the rat heart. *Endocrinology* 2002; 143: 4828-4836
60. Brown NJ, Vaughan DE, Fogo AB. The renin-angiotensin-aldosterone system and fibrinolysis in progressive renal disease. *Semin Nephrol* 2002; 22: 399-406
61. Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH et al. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-I. *Hypertension* 1998; 32: 965-971
62. Brown NJ, Vaughan DE, Fogo AB. Aldosterone and PAI – 1: implications for renal injury. *J Nephrol* 2002; 15 (3): 230-235
63. Weber K.T., Brilla C.G. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849-1865
64. Weber K.T., Brilla C.G., Campbell S.E. et al. Pathological hypertrophy with fibrosis: the structural basis for myocardial failure. *Blood Pressure* 1992, 1: 75-85
65. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 60: 820-825
66. de Gasparo M, Whitebread SE, Preiswerk G et al. Antialdosterones: incidence and prevention of sexual side effects. *J Steroid Biochem* 1989; 32: 223-227
67. Delyani J, Myles K, Funder J et al. Eplerenone (SC 66110), a highly selective aldosterone antagonist. *Am J Hypertens* 1998; 11: 94A.
68. Rocha R, Chander P, Zuckerman A et al. Role of mineralocorticoids in renal injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 1998; 32: 598
69. Blasi ER, Rocha R, Rudolph AE, et al. Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats. *Kidney Int* 2003; 63: 1791-1800
70. Lacolley P, Labat C, Pujol A et al. Increased carotid wall elastic modulus and fibronectin in aldosterone-salt-treated rats: effects of eplerenone. *Circulation* 2002; 106: 2848-2853
71. 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; 83: H 1802-1810
72. Delyani JA, Robinson EL, Rudolph AE. Effect of a selective aldosterone receptor antagonist in myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281: H647-654
73. Rajagopalan S, Duquaine D, King S et al. Mineralocorticoid receptor antagonism in experimental atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 2212-2226
74. Ward M, Kanellakis P, Ramsey D. Eplerenone suppresses constrictive remodeling and collagen accumulation after angioplasty in porcine coronary arteries. *Circulation* 2001;104:467-472
75. Suzuki G, Morita H, Mishima T, et al. Effects of long-term monotherapy with eplerenone, a novel aldosterone blocker, on progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. *Circulation* 2002; 106: 2967-72
76. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321
77. Epstein M, Alexander JC, Roniker B. Efficacy and safety of eplerenone, a novel and selective aldosterone receptor antagonist (SARA), in patients with mild to moderate hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 1075
78. Weinberger MH, Roniker B, Krause SL, Weiss RJ. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 709-716
79. Krum H, Nolly H, Workman D et al. Efficacy of eplerenone added to rennin-angiotensin blockade in hypertensive patients. *Hypertension* 2002; 40: 117-123
80. Fuller PJ, Young MJ. Mechanisms of mineralocorticoid action. *Hypertension* 2005; 46: 1227-1246

Поступила в редакцию 14.12.2005 г.