

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI
«YOSH OLIMLAR TIBBIYOT JURNALI»

TASHKENT MEDICAL ACADEMY
«MEDICAL JOURNAL OF YOUNG SCIENTISTS»

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
«МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ»

IXTISOSLASHUVI: «TIBBIYOT SOHASI»

ISSN: 2181-3485

Mazkur hujjat Vazirlar Mahkamasining 2017 yil i5 sentabrdagi 728-son qarori bilan tasdiqlangan O'zbekiston Respublikasi Yagona interaktiv davlat xizmatlari portali to'g'risidagi nizomga muvofiq shakllantirilgan elektron hujjatning nusxasi hisoblanadi.

№ 11 (09), 2024

«Yosh olimlar tibbiyot jurnali» jurnali O'zbekiston Respublikasi Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasi Rayosatining 2023 yil 5 maydagi 337/6-son karori bilan tibbiyot fanlari buyicha dissertatsiyalar asosiy ilmiy natijalarini chop etish tavsiya etilgan milliy ilmiy nashrlar ruyxatiga kiritilgan.

Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан от 5 мая 2023 г. № 337/6 «Медицинский журнал молодых ученых» внесен в перечень национальных научных изданий, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертаций по медицинским наукам

**Toshkent tibbiyot
akademiyasi
«Yosh olimlar tibbiyot
jurnali»**



**Tashkent Medical
Academy
«Medical Journal of
Young Scientists»**

• № 11 (09), 2024 •

МУНДАРИЖА – ОГЛАВЛЕНИЕ – CONTENTS

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Эрназарова С.И., Шукуров Ф.И.** / Роль ферментативной дисфункции в нарушении фолликулогенеза у женщин с бесплодием 6
- Ahrorov A.A., Sobirova D.R.** / Miokard infarktining turli yoshlar o'rtasida uchrash chastostasi, kasallikning kechish xususiyatlari va kelib chiqish omillari 19
- Makhkamova M.M.** / Coronary heart disease and metabolic syndrome: Approaches to treatment 24
- Mirzayeva M.A., Norbekova M.H., Xusanova M.J.** / Ko'krak bezi saratoni mavjud metabolik sindromli bemorlar qon zardobida IL-6 miqdorining o'sma xususiyatlariga bog'liq o'zgarishlari .. 28
- Турсунова Л.Д., Хужаниязова Н.К.** / Клинико-генетические аспекты диабетической нефропатии 35
- Закирходжаев Ш.Я., Рустамова М.Т., Талибджанова М.Х., Хайруллаева С.С.** / Функционально-метаболическая дисфункция печени у больных с хроническими гепатитами, перенесших COVID-19..... 41
- Iriskulov B.U., Tadjibaeva R.B., Nosirjonova M.B.** / Differential diagnosis of acute leukemia in children 47
- Yuldasheva L.O., Saparbaeva N.R.** / Obstetric outcomes in women with RH immunization 51
- Ortiqov B.B., Baxtiyorova G.R., Tugilova S.N.** / Analysis of the main risk group products in the daily diet of tekstil enterprises' employees..... 56
- Калниязова И.Б., Рахманова Ж.А., Ниязова Г.Т.** / Меҳнат мигрантлари бўлган ОИВ-инфекцияли ҳомиладор аёлларни дистанцион мониторинг тизимини ташкиллаштиришни такомиллаштириш..... 61
- Муратов С.А., Шайхова Г.И.** / Қўқон шаҳар тиббиёт коллежида таҳсил олаётган ўқувчилар тиббий кўрик натижалари 69

Иброхимов К.И. / Чорвачилик комплекслари асосий биноларида ишчилар меҳнат шароитининг гигиеник тавсифи (адабиётлар шархи)	173
Sohibova G.K. / Ayollarda nospetsifik servitsitni kechishi: etiologiya, patogenez, klinik ko‘rinishi, diagnostika va davolash usullari. Nospetsifik servitsitlarni davolashda yangicha yondashuv	180
Kamilova I.A., Xalilova Sh. O. / Xomilador ayollarda preeklampsiyaning kechishi: etiologiya, patofiziologiya va klinik ko‘rinishi	185
Mirzaeva G.P. / Assessment and correction of cardiovascular risk in chronic kidney disease	194
Abdullayeva D.G., Haqberdiyev H.R., Bakiyeva M.T. / Penicillium va aspergillus zamburug‘i bo‘lgan bemorlarni yashash sharoiti va to‘g‘ri ovqatlanishini gigiyenik baholash	201
Отажанова А.Н., Азизова Ф.Х., Ишанджанова С.Х., Алимухамедов Д.Ш. / Ўзбекистон фанлар академияси академиги, хизмат кўрсатган фан арбоби, профессор Комилжон Аҳмаджонович Зуфаровнинг ҳаёти ва илмий фаолияти	207
Muhamedova O.A. / Tibbiyot sohasida lotin tilining o‘rni va ahamiyati	211
Назарова Н.О., Самиг‘жоновна Н.Б., / Atherosclerotic nephropathy	214
Yarmuxamedova D.Z., Ne‘matova D.N. / Menopauzaoldi davrida arterial gipertenziyaning kechishi xususiyatlari	219
Саидова Ш.А., Якубов А.В., Зуфаров П.С. Мусаева Л.Ж., Пулатова Н.И., Пулатова Д.Б. / Выбор антагонистов минералокортикоидных рецепторов при различных патологиях	227
Xalmuxamedov V.T. / Raqamli tibbiyotni tibbiy oliy ta‘lim muassasalarida o‘quv jarayoniga joriy etish	237

ПЕДАГОГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Абдумаликова Ф.Б., Нуриллаева Н.М., Зубайдуллаева М.Т., Хидоятова М.Р. / Использование инновационных способов ранней диагностики заболеваний внутренних органов в первичном звене здравоохранения	244
Xalmuhamedov V.T. / Raqamli tibbiyot - shifokorlarning kasbiy motivatsiyasini oshirishda ahamiyati	249
Нарбаева Г.Х. / Medilingua didáctica: Инновационные подходы к обучению испаноязычной медицинской лексике	254

ВЫБОР АНТАГОНИСТОВ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЯХ

Саидова Ш.А., Якубов А.В., Zufarov P.S. MUSAeva L.Zh., Pulatova N.I., Pulatova D.B.
Tashkent Medical Academy. Tashkent, Uzbekistan

Резюме: Целью данной обзорной статьи явилось обобщение данных исследований по применению АМКР при различных патологиях. Обобщены сведения об альдостероне и минералокортикоидных рецепторах. Также дана полная информация о клинической фармакологии АМКР, то есть классификацию, механизм действия, фармакодинамические эффекты, фармакокинетические параметры, побочные эффекты, показания и противопоказания.

Ключевые слова: альдостерон, минералокортикоидный рецептор, АМКР, спиронолактон, эплеренон, эзаксеренон, финеренон.

THE CHOICE OF MINERALOCORTICOID RECEPTOR ANTAGONISTS IN VARIOUS PATHOLOGIES

Saidova Sh.A., Yakubov A.V., Zufarov P.S. MUSAeva L.Zh., Pulatova N.I., Pulatova D.B.
Tashkent Medical Academy. Tashkent, Uzbekistan

Summary: This review article aims to summarize the research data on the application of mineralocorticoid receptor antagonists (AMKR) in various pathologies. The article compiles information on aldosterone and mineralocorticoid receptors. Additionally, it provides comprehensive information on the clinical pharmacology of AMKR, including classification, mechanism of action, pharmacodynamic effects, pharmacokinetic parameters, side effects, indications, and contraindications.

Keywords: aldosterone, mineralocorticoid receptor, AMKR, spironolactone, eplerenone, esaxerenone, finerenone.

TURLI PATOLOGIYALARDA MINERALOKORTIKOID RETSEPTORLARI ANTAGONISTLARINI TANLASH

Saidova Sh.A., Yakubov A.V., Zufarov P.S., Musayeva L.J., Pulatova N.I., Pulatova D.B.
Toshkent tibbiyot akademiyasi. Tashkent, O'zbekiston

Rezyume: Ushbu maqolaning maqsadi turli patologiyalarda MKRA dan foydalanish bo'yicha tadqiqot ma'lumotlarini sharhlab, umumlashtirish edi. Aldosteron va mineralokortikoid retseptorlari haqidagi ma'lumotlar umumlashtirildi. Shuningdek, MKRA ning klinik farmakologiyasi, ya'ni tasnifi, ta'sir mexanizmi, farmakodinamik ta'siri, farmakokinetik parametrlari, nojo'ya ta'sirlari, ko'rsatmalari va qarshi ko'rsatmalari haqida to'liq ma'lumot berish.

Kalit so'zlar: aldosteron, mineralokortikoid retseptori, MKRA, spironolakton, eplerenon, ezakserenon, finerenon.

Стероидные селективные блокаторы минералокортикоидных рецепторов.

Более 60 лет назад был открыт первый АМКР – спиронолактон [2,3]. Последую-

щие годы открытий позволили выявить более специфичные и селективные молекулы данной группы препаратов. Спиронолактон и Эплеренон относятся к стероидным АМКР оказывающие влияние на глюкокор-

тикостероидные, прогестероновые, эстрогенные и андрогенные рецепторы. Далее были разработаны нестероидные препараты из группы АМКР, которые селективно воздействует на альдостероновые рецепторы. К ним относятся Финеренон и Эзаксеренон.

Общие фармакодинамические эффекты АМКР заключаются в:

- конкурентном ингибировании эффектов альдостерона, причем эффекты проявляются только при гиперальдостеронизме;

- “быстрых” негеномных эффектах: увеличивают экскрецию натрия и воды вследствие уменьшения объема циркулирующей крови (ОЦК), это приводит к снижению артериального давления при гипертензии;

- снижение экскреции калия, магния, аммония, фосфатов;

- отсутствие влияние на почечный кровоток и скорость фильтрации;

- “медленных” геномных эффектах: обладает антифибротическим, антисклеротическим эффектом;

- подавлении процесса апоптоза кардиомиоцитов, активации тканевого воспаления.

С момента открытия первого АМКР началось формирование представлений о функционировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и возможностях медикаментозной коррекции ее патологических эффектов. К настоящему времени сформировано представление о РААС не только как о «краеугольном камне» сердечно-сосудистого и почечного континуумов, но и как об универсальном механизме развития полиорганной дисфункции при различных заболеваниях [4]. Высказываются предположения о ведущей роли РААС в метаболическом каскаде, сопровождающем физиологическую инволюцию и старение организма в целом.

Официальные показания к применению спиронолактона основываются на основных механизмах действия данного препарата - калийсберегающий диуретик, уменьшающий реабсорбцию натрия и воды

и усиливающий задержку калия и магния в дистальных канальцах почек [5,6].

Для более детального понимания следует сказать, что патофизиологические эффекты активации минералокортикоидных рецепторов (МКР) при различных состояниях значительно сложнее - эффекты препаратов группы АМКР не ограничиваются лишь коррекцией водно-солевого равновесия [4].

Спиронолактон обладает высокой биодоступностью (90%) при приеме внутрь. В печени спиронолактон подвергается интенсивному метаболизму. $T_{1/2}$ спиронолактона составляет 13,8–16,3 ч, что в значительной степени обусловлено активными метаболитами, которые продолжают оказывать эффект за пределами терапевтического окна. Связь с белками крови 90%.

В последние годы спиронолактон приобрел абсолютно новое звучание, в связи с тем, что в протоколах лечения COVID-19 данный препарат показал свою эффективность. Наблюдения за тысячами пациентов, госпитализированных в связи с новой инфекцией SARS-CoV-2, а также результаты крупномасштабных эпидемиологических отчетов по COVID-19 продемонстрировали, что помимо возраста и сопутствующих заболеваний дополнительными факторами риска тяжелого течения и неблагоприятных исходов являются ожирение, артериальная гипертензия (АГ) и мужской пол [7,8]. Было доказано, что проницаемость клеточной мембраны для вируса, обеспечиваемая наличием на ней рецепторов АПФ 2-го типа (АПФ-2) и трансмембранной сериновой протеазы-2 (TMPRSS-2), может в значительной степени возрастать при аномалиях экспрессии АПФ-2 у пациентов с АГ и ожирением и дефектах синтеза TMPRSS-2 у лиц с высоким уровнем андрогенов. Будучи структурным аналогом стероидных гормонов, спиронолактон и его активный метаболит (канреноат) блокируют андрогенные рецепторы, что приводит к снижению уровня тестостерона и уменьшению экспрессии рецепторов АПФ-2 и TMPRSS-2, оказывая тем самым не только противовоспалительное и антифибротическое, но и противовирусное дей-

ствия в отношении COVID-19, основанные на свойствах, ранее рассматриваемых как нежелательные побочные эффекты препарата [9]. Потенциально полезные противовирусные и антифибротические эффекты спиронолактона стали теоретическими предпосылками для организации российского исследования БИСКВИТ (Бромгексин и Спинонолактон для лечения коронавирусной инфекции, требующей госпитализации), в котором приняли участие 103 пациента с картиной вирусной пневмонии I–II стадии по данным компьютерной томографии (33 пациента в группе лечения бромгексином 8 мг 4 раза в сутки и спиронолактоном 50 мг/сут и 70 пациентов в группе контроля). Анализ данных показал значимо более короткий срок нормализации температуры ($p=0,008$) и элиминации вируса ($p=0,016$) при лечении бромгексином и спиронолактоном по сравнению с группой контроля при отсутствии побочных эффектов. Параллельно с отечественными специалистами группой итальянских исследователей опубликовано сообщение, в котором спиронолактон рассматривается как препарат профилактики респираторного дистресс-синдрома взрослых у пациентов с вирусными пневмониями, вызванными SARS-CoV-2 [16, 17]. Данные Н.А. Драгомирецкой и соавт. (Сеченовский Университет) сообщили свои результаты клинических наблюдений по поводу эффективности спиронолактона [4].

Исследования причин эффективности Спинонолактона показали следующие потенциальные моменты:

- спиронолактон подавляет андроген-зависимую экспрессию трансмембранной сериновой протеазы 2, способствующее слиянию и входу вируса в клетку, это в свою очередь снижает вирусную нагрузку;

- спиронолактон рассматривается как препарат профилактики респираторного дистресс-синдрома взрослых у пациентов с вирусными пневмониями, вызванными SARS-CoV-2.

Исследования установили, что в ответ на повреждение легочной ткани в фолликулярных эндотелиальных клетках II типа дальше запускается целый каскад реакций:

гиперэкспрессия и выброс различных факторов роста и цитокинов - стимулирование пролиферации самих фолликулярных клеток – привлечение фибробластов и стимуляция их дифференцировки в миофибробласты – избыточное накопление коллагеновых волокон в базальных мембранах и интерстиции - отсутствие газообмена между альвеолой и капиллярами - развитие легочного фиброза. Спинонолактон действует на начальном этапе этого каскада.

Антиандрогенные свойства, нашедшие свое клиническое применение в лечении инфекции SARS-CoV-2, не раз становились предметом обсуждений потенциальной проонкогенной активности препарата, особенно в отношении гормонзависимых опухолей. Окончательной точкой в этом вопросе можно считать недавнее ретроспективное согласованное когортное исследование. McKenzie наблюдая за 74 272 пациентами, получавшими спиронолактон 1986-2013 гг. отметил отсутствие повышенного риска любого рака (яичников, эндометрия, поджелудочной и щитовидной железы, простаты, глотки, почечно-клеточного, колоректального рака, а также миеломонобластных, миеломоноцитарных лейкозов и других более 20 типов рака, в том числе рака молочной железы и рака простаты) [12].

Другой ученый Biggar наблюдая за 2,3 млн женщин, получавших спиронолактон – 1995-2010 гг отметил отсутствие повышенного риска рака молочной железы, матки, яичников и рака шейки матки [13]. Опять же McKenzie наблюдая за 1,3 млн женщин старше 55 лет, получавшими спиронолактон отметил отсутствие повышенного риска рака молочной железы [18].

В 1987 г. M. de Gasparo с командой разработали новую молекулу - эплеренон, это селективный антагонист рецепторов альдостерона [14]. Препарат обладает высокой биодоступностью при приеме внутрь [15,1] В рандомизированных клинических исследованиях было продемонстрировано, что эплеренон не уступает по эффективности Спинонолактону, при этом антиандрогенные эффекты эплеренона выражены значительно слабее.

При проведении крупных рандомизированных исследований, в которых сравнивалась эффективность спиронолактона и эплеренона, оба препарата считаются терапевтически эквивалентными и в клинической практике в лечении сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), портальной гипертензии, эплеренон оказался более предпочтительным ввиду его лучшей переносимости и меньшего количества побочных эффектов (в меньшей степени оказывал прогестинные и антиандрогенные побочные эффекты). Эплеренон обладает высокой селективностью: специфичность относительно МКР эплеренона примерно в 100 раз больше, а аффинность к рецепторам прогестерона и андрогенов в 500 раз меньше по сравнению с аналогичными показателями спиронолактона [16].

Ввиду более высокой селективности у пациентов с ХСН, где функция почек зача-

стую значительно снижена – предпочтительнее применение эплеренона в сравнении со спиронолактоном [17] ввиду того, что гиперкалиемия на фоне его приема менее выражена, что приводит к повышению эффективности лечения и комплаенса. В ситуациях, где снижение уровня андрогенов (снижение либидо, эректильная дисфункция, гинекомастия) имеет значение для пациента – также применение эплеренона более предпочтительнее.

В рекомендациях по ведению пациентов с ХСН (АНА, ACC, HFSA, 2022) оба препарата выделены как одна из основных групп препаратов в управлении этим грозным осложнением [18]. Даны четкие точки применения, методы контроля за развитием побочных эффектов и способы дозирования.

Рекомендации по применению агонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР)		
КР	УД	Рекомендации
1	A	1. У пациентов с ХСН _{нФВ} и ФК (НУНА) II-IV АМКР (спиронолактон или эплеренон) рекомендуются с целью снижения заболеваемости и смертности у пациентов с СКФ >30 мл/мин/1,73 м ² и уровнем калия <5,0 ммоль/л. При инициации лечения следует мониторировать уровень калия, функцию почек и дозировки диуретиков и тщательно мониторировать эти показатели по мере лечения для предотвращения риска развития гиперкалиемии и почечной недостаточности
Позиция ценности: высокая ценность (A)		2. У пациентов с ХСН _{нФВ} и ФК (НУНА) II-IV применение АМКР обеспечивает высокую экономическую выгоду
Класс 3: опасно	Вероятно-прогнозные данные	3. У пациентов, получающих АМКР, у которых невозможно достичь уровня калия <5,5 ммоль/л следует отменить дальнейший приём АМКР для предотвращения развития жизнеугрожающей гиперкалиемии

	Нач дозы	Целевые дозы
Спиронолактон	12,5-25 мг	25-50 мг
Эплеренон	25 мг	50 мг

- Нач доза Сп и Эп – 25мг, с увеличением до 50 мг через 1 месяц.
- При СКФ 31-49 мл/мин – дозы снижаются вдвое.
- Оценка уровня калия – через 1 неделю, затем 4 недели и далее каждые 6 мес после инициации или повышения дозы, а также при клинической нестабильности.
- Ввиду большей селективности Эп к Альд рецепторам, при его применении в сравнении с Сп реже наблюдались гинекомастия и вагинальные кровотечения

2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure

Побочным действием стероидных АМКР являются:

- гиперкалиемия, гипонатриемия по давлению реабсорбции натрия на 3-5%

- антиандрогенные эффекты: молекулы спиронолактона и эплеренона содержат стероидное ядро, из-за чего лекарственные средства могут вызывать гинекома-

стию, импотенцию, снижение полового влечения у мужчин, гирсутизм, огрубение голоса, чувствительность грудных желез, нарушения менструального цикла у женщин. Кроме того, при приеме антагонистов альдостерона возникают расстройства со стороны ЖКТ (понос, гастрит, желудочное кровотечение, язва желудка) и ЦНС (сонли-

вость, заторможенность, атаксия, спутанность сознания, головная боль), аллергические реакции. Побочные эффекты дозозависимые, наблюдаются больше у спиронолактона, слабо выражены у эплеренона.

Надо учитывать факторы риска развития гиперкалиемии при применении АМКР, которые усугубляют побочное действия [1]:

- превышении дозы спиронолактона >25 мг/сут, эплеренона >50 мг/сут;

- концентрация K⁺ в сыворотке крови >4,5 ммоль/л;

- диета с высоким содержанием калия, калийсодержащие пищевые добавки, заменители соли на основе калия;

- сахарный диабет;

- поздние стадии СН, сопровождающиеся снижением функции почек (клиренс креатинина <50 мл/мин);

- уменьшение объема циркулирующей крови, связанное с лечением петлевыми и/или тиазидными диуретиками;

- интеркуррентные заболевания, обычно желудочно-кишечного тракта;

- ухудшение функции почек на фоне приема спиронолактона или эплеренона связанное с уровнем АД / эффективным объемом циркуляции на фоне сопутствующей блокады РААС;

- пожилой возраст (в связи со снижением функции почек)

Нестероидные селективные блокаторы минералокортикоидных рецепторов.

В последние годы были синтезированы сразу два препарата из группы АМКР - эзаксеренон в 2008 году и финеренон в 2012 году - новые нестероидные блокаторы МКР. Их особенностью было отсутствие связи с прогестероновыми, андрогеновыми и эстрогеновыми рецепторами, а также наличие большей афинности к МКР в сравнении с спиронолактоном и эплереноном. Финеренон является производным дигидропиридина (по мере синтеза был оптимизирован без какой-либо активации кальциевых каналов L-типа). Было доказано, что финеренон обладает 500-кратной селективностью к МКР в сравнении со стероидными рецепторами и меньшим развитием гиперкалиемии. Финеренон действует

как натриуретик, что приводит к снижению артериального давления. Связываясь с МКР в почках, сердце и в сосудах снижает свободные радикалы кислорода, что приводит к уменьшению повреждения этих тканей - уменьшается развитие процессов фиброобразования. Также связывается с МКР воспалительных клеток (макрофаги, нейтрофилы) - снижение высвобождения провоспалительных цитокинов, уменьшение повреждения тканей и процессов фиброобразования.

Финеренон почти полностью всасывается после приема внутрь. Всасывание происходит быстро, максимальная концентрация в плазме (C_{max}) достигается через 0,5–1,25 часа после приема таблетки натощак. Абсолютная биодоступность финеренона составляет 43,5% вследствие пресистемного метаболизма в стенке кишечника и печени. Финеренон является субстратом переносчика оттока Р-гликопротеина. Финеренон можно принимать независимо от приема пищи. Объем распределения в равновесном состоянии (V_s) финеренона составляет 52,6 л. Связывание финеренона с сывороточным альбумином составляет 91,7%. Элиминация финеренона из плазмы происходит быстро. T_{1/2} около 2-3 часов. Системный клиренс финеренона из крови составляет около 25 л/ч. Около 80% введенной дозы выводится с мочой и примерно 20% дозы выводится с фекалиями. Экскреция происходит почти исключительно в виде метаболитов, в то время как экскреция неизмененного финеренона представляет собой второстепенный путь. Применение АМКР у пациентов с ХСН низкой фракцией выброса является необходимым, но в ряде случаев ограничивается повышенным риском развития гиперкалиемии и нарушения функции почек, особенно в группах пациентов с сопутствующим СД и ХБП.

Почти в одно и то же время были проведены два исследования с применением препарата финеренон - FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD. В ходе этих исследований были изучены почти 13000 участников, средний возраст которых составил 65 лет. FIDELIO-DKD – двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование пациентов с

СД 2 типа с продолжительностью наблюдения 2,6 лет. Исследование должно было ответить на вопрос: улучшает ли финеренон исходы ХБП при СД2? Пациенты принимали максимальные переносимые дозы препаратов блокаторов РААС. Стратификация проходила в две группы: 1) с СКФ 25-75 мл/мин и АКС мочи 300-5000 мг/г; 2) с СКФ 25-60 мл/мин и АКС мочи 30-300 мг/г и наличием диабетической ретинопатии. Первичные совокупные исходы – почечная недостаточность, устойчивое снижение СКФ на 40 и более % и смерть от почечных причин. Ключевые совокупные исходы – смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт госпитализация по причине СН. Исследование показало, что применение финеренона у пациентов с СД2 типа и ХБП приводит к снижению прогрессии ХБП и развития сердечно-сосудистых событий, в сравнении с плацебо. Отмена препарата в связи с развитием гиперкалиемии наблюдалась у 2,3% против 0,9 в группах, получавших финеренон и плацебо, соответственно [19].

Целью второго исследования FIGARO-DKD было получение ответа на вопрос: улучшает ли финеренон сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ХБП и СД2? Исследование также было двойным слепым, плацебо-контролируемым. Наблюдение длилось 3,4 года. Пациенты также получали максимально переносимые дозы блокаторов РААС. Стратификация групп проходила следующим образом: 1) с СКФ 25-90 мл/мин и АКС мочи 30-300 мг/г (ХБП 2-4 ст.); 2) с СКФ более 60 мл/мин и АКС мочи 30-5000 мг/г (ХБП 1-2 ст.). В этом исследовании на первый план вышли сердечно-сосудистые первичные совокупные исходы – смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт госпитализация по причине СН. И на второй план почечные ключевые совокупные исходы – почечная недостаточность, устойчивое снижение СКФ на 40 и более % и смерть от почечных причин. Также исследование показало большую выгоду в применении финеренона у данной группы пациентов: среди пациентов с СД2 и ХБП 2-4 стадией с умеренно повышенной альбуми-

нурией или с ХБП 1-2 стадии с значительной альбуминурией применение финеренона улучшило сердечно-сосудистые исходы в сравнении с плацебо. Отмена препарата на фоне развития гиперкалиемии составило 1,2% против 0,4% - финеренон против плацебо, соответственно [20].

Полученные доказательства эффективности и безопасности нестероидного АМКР финеренона дают возможность более широкого применения АМКР в тяжелой популяции пациентов с неблагоприятным прогнозом.

Итак, на сегодняшний день показанием к финеренону являются: у взрослых с ХБП + СД 2 типа с целью уменьшения сердечно-сосудистых и ренальных рисков, а именно: снижения почечной недостаточности, смерти от ССЗ, нефатального ИМ и госпитализация по поводу СН.

Эзаксеренон - нестероидный АМКР, обладающий 1000-кратной селективностью к МКР в сравнении со стероидными рецепторами, был разработан японской компанией Daiichi Sankyo Company и одобрен в 2019 году для лечения гипертензии [21]. *In vitro* исследования показали более высокую селективность к МКР и более высокую способность к реабсорбции натрия, в сравнении с препаратами группы АМКР. Также при его применении отмечался низкий риск развития гиперкалиемии.

Известно, что чрезмерная активация минералокортикоидных рецепторов эндогенными лигандами, такими как альдостерон, играет важную роль в развитии гипертензии, а также в прогрессировании нефропатии и сердечно-сосудистых заболеваний. Эзаксеренон оказывает своё антигипертензивное действие [22, 23] блокируя активацию минералокортикоидных рецепторов. После однократного перорального приема эзаксеренона время достижения максимальной концентрации в плазме составляло 3 ч, а $T_{1/2}$ составляет 20 ч. Режим дозирования один раз в сутки. На фармакокинетику эзаксеренона приём пищи не влияет. Биодоступность составляет 89%. Общая скорость выведения эзаксеренона составляет 92,5%, при этом 54,0% и 38,5% выводятся с фекалиями и мочой соответственно. Фармако-

кинетика эзаксеренона не изменяется в клинически значимой степени при умеренной почечной недостаточности (СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м²) или при легкой или умеренной печеночной недостаточности (класс А и В по Чайлд-Пью, соответственно).

Показания: эссенциальная гипертензия (Эзаксеренон получил свое первое глобальное одобрение в январе 2019 года в Японии для лечения гипертонии): диабетическая нефропатия; гипертония при сахар-

ном диабете 2 типа и альбуминурия; артериальная гипертензия с умеренной почечной недостаточностью.

Частота серьезных нежелательных явлений при применении эзаксеренона низкая, наиболее частым из них является гиперкалиемия, также можно отметить повышение уровня мочевой кислоты в крови.

Фармакокинетические свойства АМКР приведены в таб №1.

Таблица №1.

Показатель	Спиронолактон	Эплеренон	Финеренон	Эзаксеренон
Механизм действия	Конкурентный АМР	Конкурентный АМР	Конкурентный АМР	Конкурентный АМР
Селективность к МР	Неселективный (также связывается с ГК, прогестероновыми и андрогенными рецепторами)	Высокоселективный	Суперселективный	Суперселективный
Биодоступность	Биодоступность -73% (повышается при приеме пищи)	69%	43,5%, вследствие пресистемного метаболизма	90%
Распределение (связь с белками)	90%	50%	91,7%	99%
Метаболизм	Печень и почки (активные метаболиты)	Печень (3А4) (неактивные метаболиты)	Печень (3А4 и 2СВ)	Печень (3А4, 3А5 и изоформами УДФ глюкокороназилтрансферазы)
Экскреция	Почки (47-51%), с калом (35-41%)	Почки (67-51%), с калом (32%)	Почки (80%), с калом (20%)	Почки (38,5%), с калом (54%)
Период полувыведения	Исходного соединения- 1,3-1,4ч Активные метаболитов-2,8-11,2ч	Активные метаболитов- 13,8-22ч	2-3 часа	20 часов

Клиническое применение антагонистов рецепторов альдостерона приведены в таблице №2.

Таблица №2.

	Спиронолактон	Эплеренон	Финеренон	Эзаксеренон
Артериальная гипертензия	50-100 мг/сут (однократно или в несколько приемов) в течение 2 нед	50 мг однократно или в два приема		1,25-2,5-5,0 мг/сут (по мере контроля калия титруется до эффективной дозы)

СН	25 мг/сут с увеличением до 50 мг/сут через 8 нед (в зависимости от переносимости)	25 мг/сут с увеличением до 50 мг/сут через 1 мес (в зависимости от переносимости)		
Первичный гиперальдостеронизм	Первичный гиперальдостеронизм 400 мг/сут			
Гипокалиемия	25-100 мг/сут			
СД2+ХБП			При СКФ – 25-60мл/мин – 10 мг/сут через месяц – 20 мг/сут; >60 мл – 20 мг/сут	

Учитывая вышеизложенное, можно обособить фокус назначений АМКР при различных патологиях.

Дифференцированный подход АМКР при различных патологиях.

Таблица №3

Препарат	Патология
Спиронолактон	Легочный фиброз, первичный гиперальдостеронизм, ХСН, эссенциальная гипертензия (преимущественно при гипокалиемии, в составе комбинированной терапии) цирроз печени, сопровождающийся асцитом и/или отёками, нефротический синдром, ситуации с гипокалиемией для диагностических проб (первичный гиперальдостеронизм)
Эплеренон	ХСН с клиническими проявлениями после перенесенного ИМ (ФВ ≤ 40%) ХСН ФК (II) (NYHA) (ФВ <35%)
Финеренон	СД 2 типа +ХБП СКФ (25мл/мин и АКС 300-5000мг)
Эзаксеренон	Эссенциальная гипертензия АГ с умеренной почечной недостаточностью (30 мл/мин и АКС 300-1000 мг) АГ при СД 2 типа и альбуминурии АГ + первичный гиперальдостеронизм

Заключение. Альдостерон является одним из ключевых нейрогормонов при патологиях, где имеется гиперальдостеронизм. Установлено, что альдостерон вызывает дисфункцию эндотелия, стимулирует процессы фиброза в миокарде и сосудах, приводит к задержке жидкости в организме и выраженным электролитным нарушениям, провоцируя опасные для жизни нарушения ритма сердца и внезапную сердечную смерть у больных ССЗ. Доказано, что АМКР, назначенные дополнительно к стандартной терапии, улучшают выживаемость

пациентов с ХСН с систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ, постинфарктной СН. Улучшает прогноз больных с альдостеронозависимой онкологией. Оказывает противовоспалительное и антифибротическое, противовирусное действие в отношении COVID-19. С целью соблюдения безопасности терапии АМКР необходимо проведение обязательного динамического мониторинга клинических и биохимических показателей. Необходимо учитывать дифференцированный подход к назначе-

нию антагонистов альдостероновых рецепторов при различной патологии.

Строгое соблюдение этих рекомендаций, несомненно, будет способствовать повышению эффективности лечения и снижению риска развития побочных эффектов антагонистов альдостероновых рецепторов.

Литература.

1. Карпов Ю.А. Эплеренон: улучшение прогноза у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2014. – № 2. – С. 28–37. [Karpov YA. Eplerenone: improvement of prognosis in patients with chronic heart failure of ischemic etiology. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2014; (2): 28–37. (In Russ.)]
2. Alimova E.E., Eremina Yu.N. The evolution of mineralocorticoid receptor antagonists: spironolactone and eplerenone. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (10): 60–65. DOI: 10.26442/2075-175319.10.60-65.
3. Leonova M.V., Alimova E.E., Eremina Yu.N. The evolution of mineralocorticoid receptor antagonists: spironolactone and eplerenone. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (10): 60–65. DOI: 10.26442/2075-1753 19.10.60-65.
4. Драгомирецкая Н.А., Тарзиманова А.И., Кучерова Ю.С., Подзолков В.И. Новые возможности клинического применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов: фокус на антифибротический эффект. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (9): 1132–1137. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201016.
5. Kagawa C.M., Sturtevant F.M., Van Arman C.G. Pharmacology of a new steroid that blocks salt activity of aldosterone and desoxycorticosterone. *J Pharmacol Exp Ther*. 1959; 126(2):123–30.
6. Ferrario CM. Cardiac remodelling and RAS inhibition. *Ther AdvCardiovasc Dis*. 2016; 10(3): 162–71.
7. Kim SK, McCurley AT, DuPont JJ, et al. Smooth Muscle Cell Mineralocorticoid Receptor as a Mediator of Cardiovascular Stiffness with Aging. *Hypertension*. 2018; 71(4): 609–21. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10437
8. Kotfis K, Lechowicz K, Drożdżal S, et al. COVID-19-The Potential Beneficial Therapeutic Effects of Spironolactone during SARS-CoV-2 Infection. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021; 14(1):71. DOI:10.3390/ph14010071.
9. Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J*. 2020; 39(10): e105114. DOI:10.15252/embj.20105114.
10. Clinckemalie L, Spans L, Dubois V, et al. Androgen regulation of the TMPRSS2 gene and the effect of a SNP in an androgen response element. *Mol Endocrinol*. 2013; 27: 2028–40. DOI:10.1210/me.2013-109.
11. Lieber GB, Fernandez X, Mingo GG, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists attenuate pulmonary inflammation and bleomycin-evoked fibrosis in rodent models. *Eur J Pharmacol*. 2013; 718(1-3): 290–8. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.08.019.
12. Zhou H, Xi D, Liu J, et al. Spirolactone provides protection from renal fibrosis by inhibiting the endothelial-mesenchymal transition in isoprenaline-induced heart failure in rats. *Drug Des Devel Ther*. 2016; 10:1581–8. DOI:10.2147/DDDT.S100095 *Терапевтический Архив*. 2021; 93 (9): 1132–1137.
13. Mackenzie IS, Morant SV, Wei L, et al. Spironolactone use and risk of incident cancers: a retrospective, matched cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2017; 83(3):653–63. DOI: 10.1111/bcp.13152.
14. Biggar Robert J., Andersen Elisabeth W, Wohlfahrt Jan, Melbye Mads. Spironolactone use and the risk of breast and gynecologic cancers. *Cancer Epidemiol*. 2013 Dec; 37(6): 870–5. doi: 10.1016/j.canep.2013.10.004. Epub 2013 Nov 1.
15. de Gasparo M, Joss U, Ramjoué HP, Whitebread SE, Haenni H, Schenkel L, Kraehenbuehl C, Biollaz M, Grob J & Schmidlin J 1987 Three new epoxy-spirolactone derivatives: characterization in vivo and in vitro. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 240 650–656.
16. Рубенко О.А., Дупляков Д.В. Эффективность терапии спиронолактоном у пациентов с хронической сердечной недо-

статочностью // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6. – № 2. – С. 22–28. [Rubenko OA, Duplyakov DV. Efficiency of therapy with spironolactone in patients with chronic heart failure. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2018; 6(2): 22-28. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24411/2309-1908-2018-12003>.

17. Данилов А.И., Козлов С.Н., Евсеев А.В. Антагонисты альдостерона в кардиологической практике. - 2019. - Т. 17. - № 2. - С. 73-77. <https://doi.org/10.7816/RCF17273-77>.

18. Ватутин Н.Т., Кравченко И.Н. Влияние антагонистов альдостерона на электрофизиологические параметры миокарда у пациентов с рецидивирующей фибрилляцией предсердий // Медицинский вестник Юга России. – 2016. – № 3. – С. 39–45. [Vatutin NT, Kravchenko IN. The effect of aldosterone antagonists on the electrophysiological parameters in recurrence atrial fibrillation. *Medicinskii vestnik Yuga Rossii*. 2016; 3:39-45. (In Russ.)]

19. Данилов А.И., Козлов С.Н., Евсеев А.В. Антагонисты альдостерона в кардиологической практике. - 2019. - Т. 17. - № 2. - С. 73-77. <https://doi.org/10.7816/RCF17273-77>.

20. Paul A. Heidenreich, Biykem Bozkurt, David Aguilar, Larry A. Allen, Joni J. Byun, Monica M. Colvin, Anita Deswal, Mark H. Drazner, Shannon M. Dunlay, Linda R. Evers, James C. Fang, Savitri E. Fedson, Gregg C. Fonarow, Salim S. Hayek, Adrian F. Hernandez, Prateeti Khazanie, Michelle M. Kittleson, Christopher S. Lee, Mark S. Link, Carmelo A. Milano, ... See all authors. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the Ameri-

can College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. 2022; 145:e895–e1032.

21. Bakris George L., M.D., Rajiv Agarwal, M.D., Stefan D. Anker, M.D., Ph.D., Bertram Pitt, M.D., Luis M. Ruilope, M.D., Peter Rossing, M.D., Peter Kolkhof, Ph.D., Christina Nowack, M.D., Patrick Schloemer, Ph.D., Amer Joseph, M.B. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 2219-2229 DOI: 10.1056/NEJMoa2025845.

22. Bertram Pitt, M.D., Gerasimos Filippatos, M.D., Rajiv Agarwal et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385: 2252-2263 DOI: 10.1056/NEJMoa2110956

23. Дайичи Санкё. Эзаксеренон (Миннебро): инструкция по применению на японском языке; 2019. http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/43057421490B6F1026_1_02#CONTRAINdicatioNS. 15 январь 2019 г.

24. Араи К., Цуруока Х., Хомма Т. CS-3150, новый нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов, предотвращает гипертензию и кардиоренальное повреждение у гипертонических крыс Даля, чувствительных к соли. *Евр Дж Фармакол*. 2015; 769: 266–73.

25. Itoh H, Ito S, Rakugi H, Okuda Y, Nishioka S. Эффективность и безопасность повышения дозы эзаксеренона в низких дозах, добавленного к ингибитору РАС, у пациентов с гипертонической болезнью, диабетом 2 типа и альбуминурией: однокрупное, открытое исследование. - изучение этикетки. *Гипертензия рез*. 2019; 42: 1572–81.