Орлова Я. А.^{1,2}, Беграмбекова Ю. Л.^{1,2}, Плисюк А. Г.^{1,2}

¹ «Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

² МГУ им. М. В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ.

СПИРОНОЛАКТОН: НОВЫЙ ПОВОРОТ СТАРОЙ ИСТОРИИ

В материале представлены последние данные о возможностях более широкого применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов по имеющимся показаниям, а также расширению показаний к применению этой группы препаратов в контексте новой коронавирусной инфекции 2019 года. Обсуждаются перспективы более широкого выявления альдостеронизма с помощью нового диагностического подхода, включающего дополнительную оценку реакции артериального давления на спиронолактон.

Ключевые слова Спиронолактон; АГ; COVID-19; альдостеронизм

Для цитирования Orlova Ya. A., Begrambekova Yu. L., Plisyuk A. G. Expert opinion. Spironolactone: a new twist on an old story. *Kardiologiya*. 2021;61(10):99–103. [Russian: Орлова Я. А., Беграмбекова Ю. Л., Плисюк А. Г. Мнение по проблеме. Спиронолактон: новый поворот старой истории. *Кардиология*. 2021;61(10):99–103]

Автор для переписки Беграмбекова Юлия Леоновна. E-mail: julia.begrambekova@ossn.ru

Спиронолактон – препарат с более чем полувековой историей, относится к классу антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и достаточно широко в настоящее время используется в лечении сердечной недостаточности (СН) и артериальной гипертензии (АГ).

Эта группа препаратов в целом и спиронолактон, в частности, доказали свое положительное влияние на прогноз у пациентов с СН в рандомизированных клинических исследованиях [1–3]. У пациентов с АГ рандомизированные клинические исследования с твердыми конечными точками и препаратами этой группы не проводились. Тем не менее в Европейских рекомендациях по лечению АГ [4] предлагается назначать спиронолактон четвертым препаратом для преодоления рефрактерности к антигипертензивной терапии (Класс рекомендаций I, уровень доказанности B). В Российских рекомендациях 2020 года указывается: «Пациентам с АГ, не достигшим целевого АД на фоне тройной комбинированной терапии, рекомендуется добавление спиронолактона ЕОК/ЕОАГ IB (УУР А, УДД [5])». Такие выводы были сделаны исходя из результатов небольших испытаний [6–10], вторичного анализа исследования ASCOT [11], в котором спиронолактон продемонстрировал высокую эффективность при лечении рефрактерной АГ, и поддержаны данными исследования PATHWAY с суррогатными конечными точками [12].

Еще одним показанием для назначения АМКР является первичный альдостеронизм (ПА), развивающийся на фоне альдостерон-продуцирующей аденомы или двусторонней гиперплазии надпочечников. Связь между АГ и ПА была выявлена более полувека назад. Первым зарегистрированным случаем был пациент с тяжелым течением АГ и гипокалиемией, связанными с повышенной се-

крецией альдостерона. У этого пациента АГ была вылечена адреналэктомией [13]. При двусторонних формах ПА односторонняя или двусторонняя адреналэктомия редко корректирует гипертензию, и этих пациентов лечат медикаментозно с помощью АМКР.

Обсуждение

В настоящее время широко обсуждается вопрос о надежности рутинных методов скрининга на ПА, требующих предварительной подготовки в течение 4–6 недель, включая значительные изменения в антигипертензивной терапии. Общепринятый скрининг выявлял ПА на основании определения концентрации альдостерона в плазме и отношения альдостерона к ренину. Однако в последние годы получены надежные доказательства того, что однократное определение концентрации альдостерона в плазме не отражает истинный статус. В качестве стандарта для выявления ПА рекомендуется использовать интегрированный метод, оценивающий экскрецию альдостерона с мочой за 24 часа [14]. По данным этого теста распространенность ПА в 3–5 раз превышает общепринятый в настоящее время показатель 3–5% среди пациентов с АГ [15]. В исследовании Brown JM с соавт. скорректированные оценки распространенности биохимически явного ПА составили 11,3% у нормотоников, 15,7% при АГ 1-й степени, 21,6% при АГ 2-й степени и 22% при резистентной АГ [16].

Многие эксперты согласны с тем, что диагностические тесты, которые использовались на протяжении десятилетий, могли ограничивать возможность выявления большинства случаев альдостеронизма, и предлагают ввести новый диагностический подход, включающий дополнительную оценку реакции артериального давления (АД) на спиронолактон [17].

К настоящему времени собрано значительное число доказательств того факта, что ренин-независимая продукция альдостерона является распространенным фенотипом, который диагностируется как ПА только в тяжелых стадиях и, как правило, не распознается в более легких случаях. Выраженность этого биохимического фенотипа пропорциональна величине повышения АД, увеличивает риск возникновения АГ и сердечно-сосудистых заболеваний. С другой стороны, признание вклада повышения уровня альдостерона в развитие АГ дает дополнительные возможности снижения АД с помощью АМКР [18–20]. В этом контексте крайне важным является внедрение современных методов скрининга на ПА и расширение показаний к его использованию [21]. В апреле 2021 года опубликованы данные о фармакоэкономическом обосновании такого подхода. Li N. с соавт. показали, что в системе здравоохранения Китая стратегия скрининга всех пациентов с АГ на ПА может быть более рентабельной, чем скрининг только пациентов с высоким риском и обеспечение стандартного антигипертензивного лечения для пациентов с АГ низкого риска [22].

Еще один повод для обращения к потенциалу АМКР дала развернувшаяся в последний год пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19. Основная гипотеза, описывающая путь, по которому SARS-CoV-2 проникает в клетки, связана с участием ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2) [23]. В настоящее время доказано, что применение ингибиторов АПФ или сартанов не увеличивает риск заражения новым коронавирусом и не утяжеляет течение COVID-19 [24]. При этом в целом ряде исследований показано, что прогрессирующая активация оси ангиотензин II – рецептор ангиотензина типа 1 (AT1R) – альдостерон может быть ответственной за системную и легочную вазоконстрикцию, воспаление и окислительное повреждение органов и при новой коронавирусной инфекции [25–27]. Результатом этих процессов может стать одно из частых и опасных осложнений COVID-19 – легочный фиброз [28]. Спиронолактон хорошо известен, как эффективное антифибротическое средство [29, 30]. В экспериментальных работах он снижал токсическое поражение легких при проведении химио- и радиотерапии рака молочной железы [31]. Этот препарат способен восстанавливать баланс между синтезом и распадом коллагена и уменьшать выраженность фиброза в разных органах, в том числе легких [32].

В доклиническом исследовании Barut с соавт. показали, что раннее лечение спиронолактоном уменьшало инфильтрацию нейтрофилами, индукцию синтазы оксида азота, окислительный стресс и гистопатологические повреждения альвеол после острого повреждения легких [33]. Благодаря этому АМКР с успехом применялись при остром респираторном дистресс-синдроме, кото-

рым часто заканчиваются вирусные пневмонии [34, 35]. Кроме этого, 37% пациентов с COVID-19 имеют гипокалиемию (3–3,5 ммоль/л) и еще 18% – выраженную гипокалиемию (<3,0 ммоль/л), которую связывают с интенсивностью воспалительного процесса и тяжестью прогноза [36]. Предполагается, что чрезмерная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, как реакция контррегуляции в ответ на блокаду вирусом рецепторов АПФ-2, реализуется гипокалиемией, связанной с факторами воспаления. Спиронолактон обладает выраженным антиальдостероновым и калийсберегающим действием [37], что также может сделать его полезным для профилактики аритмической смерти у пациентов с тяжелым течением COVID-19. В сентябре 2020 года появились данные о связи уровня альдостерона с тяжелыми клиническими исходами у пациентов с COVID-19 [38], которые также подтвердили гипотезу о возможном положительном влиянии АМКР на течение инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

Поиск в сервисе медицинских баз данных PubMed по ключевым словам «spironolactone, COVID» на 30 апреля 2021 года показал 22 публикации, большинство из которых было посвящено теоретическому обоснованию возможной эффективности спиронолактона при новой коронавирусной инфекции. Из трех оригинальных клинических исследований два интервенционных и одно имеет дизайн «случай-контроль». Это корейское исследование, включившее 339 пациентов с циррозом печени (117 получали спиронолактон, 67 болели COVID-19), показало, что независимо от кумулятивной дозы базовая терапия спиронолактоном была связана с более низким уровнем инфицирования SARS-Cov-2, но не оказывала значимого влияния на риск осложнений COVID-19 [39].

В Медицинском научно-образовательном центре МГУ в мае-июне 2020 года было проведено открытое проспективное контролируемое сравнительное исследование по лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Бромгексин И Спиронолактон для лечения КоронаВирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ) [40, 41], включившее 103 пациента. Присоединение к терапии комбинации бромгексина и спиронолактона (50 мг/сут.) позволило достигать улучшения клинического состояния за более короткий срок в сравнении с обычным лечением: в полтора раза быстрее достигать нормализации температуры тела и достоверно снижать длительность госпитализации. По мнению авторов исследования БИСКВИТ, такой подход реально открывает новые возможности эффективного и безопасного лечения новой коронавирусной инфекции на ранних этапах.

В итальянском исследовании, опубликованном в сентябре 2020 года [42], было изучено влияние внутривен-

И НЕВАЖНО СКОЛЬКО СТУПЕНЕК...

Верошпирон

КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИЙ ДИУРЕТИК

СПИРОНОЛАКТОН

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ОТЕЧНЫЙ СИНДРОМ
на фоне сердечной недостаточности
- ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
- ПРОФИЛАКТИКА ГИПОКАЛИЕМИИ
- ПЕРВИЧНЫЙ И ВТОРИЧНЫЙ
ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ*

**ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.**

*Для получения подробной информации, пожалуйста, ознакомьтесь
с полной инструкцией по применению препарата

ного введения АМКР канренона (канренонат калия) на потребность в инвазивной вентиляции легких и на общую внутрибольничную смертность. В группе контроля частота отсутствия событий составила 51%, а выживаемость – 64%. Группа, получавшая канренон в течение 14±11 дней, продемонстрировала в 80% случаев отсутствие потребности в искусственной вентиляции легких при выживаемости 87%. Анализ Каплана–Мейера для составных исходов и смерти показал достоверные различия: $p=0,0004$ и $p=0,0052$ соответственно. У пациентов, получавших канренон, уже через 7 дней нормализовался уровень калия плазмы и статистически значимо снизился С-реактивный белок. Необходимо отметить, что в этом исследовании канренон, основной активный метаболит спиронолактона, улучшил результаты лечения независимо от другой терапии (ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II, блокаторами кальциевых каналов, антагонистами альфа-1-адренорецепторов, гидроксихлорохином, лопинавиром/ритонавиром, анакинрой, кортизоном). Авторы считают, что АМКР могут оказывать свои положительные эффекты на снижение риска легочных осложнений COVID-19 посредством различных механизмов: влияние на АПФ-2, подавление опосредованной тестостероном экспрессии трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) и прямое противовоспалительное и противовирусное действие.

Ограничения исследований

Очевидны ограничения этих исследований, включавших небольшое число пациентов и выполнявшихся как одноцентровые.

Заключение

В Российских и Европейских рекомендациях по лечению АГ спиронолактон предлагается использовать в качестве четвертого препарата в комбинированной антигипертензивной терапии. Получение масштабных доказательств большой распространенности ПА позволит шире назначать патогенетически обоснованную терапию спиронолактоном этой категории пациентов и увеличит эффективность контроля АД при АГ.

Выводы

В контексте продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции даже относительно скромные данные об эффективности спиронолактона в лечении COVID-19 выглядят обнадеживающе, и продолжение исследований в этом направлении может дать новые показания к применению этого препарата.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 17.06.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Circulation*. 2000;102(22):2700–6. PMID: 11094035
2. Skvortsov A.A., Narusov O.Yu., Muksinova M.D., Protasov V.N., Protasova D.E., Kuznetsova T.V. et al. Clinical significance of serial biomarkers activity determination after acute heart failure decompensation: sST2 NT-proBNP role during long-term follow-up. *Kardiologiya*. 2018;58(12S):27–41. [Russian: Скворцов А.А., Нарусов О.Ю., Муксимова М.Д., Протасов В.Н., Протасова Д.Е., Кузнецова Т.В. и др. Клиническое значение серийного определения активности современных биомаркеров у больных после декомпенсации сердечной недостаточности: роль sST2 и NT-proBNP при длительном наблюдении. *Кардиология*. 2018;58(12S):27–41]. DOI: 10.18087/cardio.2634
3. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(1):11–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1009492
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
5. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):149–218. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):149–218]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
6. Carey RM, Douglas JG, Schweikert JR, Liddle GW. The syndrome of essential hypertension and suppressed plasma renin activity. Normalization of blood pressure with spironolactone. *Archives of Internal Medicine*. 1972;130(6):849–54. PMID: 5082464
7. Rodilla E, Costa JA, Pérez-Lahiguera F, Baldó E, González C, Pascual JM. Spironolactone and Doxazosin Treatment in Patients With Resistant Hypertension. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2009;62(2):158–66. DOI: 10.1016/S1885-5857(09)71534-8
8. Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. *Journal of Hypertension*. 2007;25(4):891–4. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328014954d
9. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Cofield SS, Oparil S, Harding SM et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *Journal of Human Hypertension*. 2010;24(8):532–7. DOI: 10.1038/jhh.2009.96
10. Engbaek M, Hjerrild M, Hallas J, Jacobsen IA. The effect of low-dose spironolactone on resistant hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2010;4(6):290–4. DOI: 10.1016/j.jash.2010.10.001
11. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H et al. Effect of Spironolactone on Blood Pressure in Subjects With Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2007;49(4):839–45. DOI: 10.1161/01.HYP.0000259805.18468.8c
12. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(6):464–75. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30071-8

13. Conn JW. Primary aldosteronism. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1955;45(4):661–4. PMID: 14368032
14. Funder J. Primary aldosteronism. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2021;S1050-1738(21)00043-8. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.tcm.2021.03.005
15. Xu F, Gao Z, Wang G, Gao Y, Guo Y, Guo Y et al. Prevalence, Subtype Classification, and Outcomes of Treatment of Primary Aldosteronism: A Prospective Study in China. *Endocrine Practice*. 2021;27(5):478–83. DOI: 10.1016/j.eprac.2020.10.007
16. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, Carey RM, Hopkins PN, Williams GH et al. The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism: A Cross-sectional Study. *Annals of Internal Medicine*. 2020;173(1):10–20. DOI: 10.7326/M20-0065
17. Pilz S, Grubler MR, Theiler-Schwetz V, Malle O, Trummer C. The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism. *Annals of Internal Medicine*. 2020;173(8):681–2. DOI: 10.7326/L20-1094
18. Vaidya A, Carey RM. Evolution of the Primary Aldosteronism Syndrome: Updating the Approach. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105(12):3771–83. DOI: 10.1210/clinem/dgaa606
19. Ruilope LM, Ruiz-Hurtado G, Tamargo J. Adequate blood pressure control unattainable without adequate recognition and treatment of primary aldosteronism. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2021;S1050-1738(21)00047-5. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.tcm.2021.04.003
20. Mehdi A, Rao P, Thomas G. Our evolving understanding of primary aldosteronism. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2021;88(4):221–7. DOI: 10.3949/ccjm.88a.20166
21. Kaneko H, Umakoshi H, Ogata M, Wada N, Iwahashi N, Fukumoto T et al. Machine learning based models for prediction of subtype diagnosis of primary aldosteronism using blood test. *Scientific Reports*. 2021;11(1):9140. DOI: 10.1038/s41598-021-88712-8
22. Li N, Huang J, Zheng B, Cai H, Liu M, Liu L. Cost-effectiveness Analysis of Screening for Primary Aldosteronism in China. *Clinical Endocrinology*. 2021;95(3):414–22. DOI: 10.1111/cen.14478
23. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TM-PRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
24. Mackey K, King VJ, Gurley S, Kiefer M, Liederbauer E, Vela K et al. Risks and Impact of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin-Receptor Blockers on SARS-CoV-2 Infection in Adults: A Living Systematic Review. *Annals of Internal Medicine*. 2020;173(3):195–203. DOI: 10.7326/M20-1515
25. Chen Z-W, Tsai C-H, Pan C-T, Chou C-H, Liao C-W, Hung C-S et al. Endothelial Dysfunction in Primary Aldosteronism. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(20):5214. DOI: 10.3390/ijms20205214
26. Vicenzi M, Di Cosola R, Ruscica M, Ratti A, Rota I, Rota F et al. The liaison between respiratory failure and high blood pressure: evidence from COVID-19 patients. *European Respiratory Journal*. 2020;56(1):2001157. DOI: 10.1183/13993003.01157-2020
27. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(2):120–8. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432
28. Wang J, Wang BJ, Yang JC, Wang MY, Chen C, Luo GX et al. Research advances in the mechanism of pulmonary fibrosis induced by coronavirus disease 2019 and the corresponding therapeutic measures. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2020;36(8):691–7. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200307-00132
29. Zhao H, Gu DW, Li HT, Ge QF, Li GP. Inhibitory effects of spironolactone on myocardial fibrosis in spontaneously hypertensive rats. *Genetics and Molecular Research*. 2015;14(3):10315–21. DOI: 10.4238/2015.August.28.17
30. Funder JW. Spironolactone in cardiovascular disease: an expanding universe? *F1000Research*. 2017;6:1738. DOI: 10.12688/f1000research.11887.1
31. Yavas G, Yavas C, Celik E, Sen E, Ata O, Afsar RE. The impact of spironolactone on the lung injury induced by concomitant trastuzumab and thoracic radiotherapy. *International Journal of Radiation Research*. 2019;17(1):87–95. DOI: 10.18869/acadpub.ijrr.17.1.87
32. Ji W-J, Ma Y-Q, Zhou X, Zhang Y-D, Lu R-Y, Guo Z-Z et al. Spironolactone Attenuates Bleomycin-Induced Pulmonary Injury Partially via Modulating Mononuclear Phagocyte Phenotype Switching in Circulating and Alveolar Compartments. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e81090. DOI: 10.1371/journal.pone.0081090
33. Barut F, Ozacmak VH, Turan I, Sayan-Ozacmak H, Aktunc E. Reduction of Acute Lung Injury by Administration of Spironolactone After Intestinal Ischemia and Reperfusion in Rats. *Clinical & Investigative Medicine*. 2016;39(1):E15–24. DOI: 10.25011/cim.v39i1.26326
34. Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TM-PRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. 2020. [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.30.20047878>].
35. Atalay C, Dogan N, Aykan S, Gundogdu C, Keles MS. The efficacy of spironolactone in the treatment of acute respiratory distress syndrome-induced rats. *Singapore Medical Journal*. 2010;51(6):S01–S. PMID: 20658111
36. Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J et al. Assessment of Hypokalemia and Clinical Characteristics in Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA Network Open*. 2020;3(6):e2011122. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11122
37. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A et al. Rates of Hyperkalemia after Publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(6):543–51. DOI: 10.1056/NEJMoa040135
38. Villard O, Morquin D, Molinari N, Raingeard I, Nagot N, Cristol J-P et al. The Plasmatic Aldosterone and C-Reactive Protein Levels, and the Severity of Covid-19: The Dyhor-19 Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(7):2315. DOI: 10.3390/jcm9072315
39. Jeon D, Son M, Choi J. Effect of Spironolactone on COVID-19 in Patients With Underlying Liver Cirrhosis: A Nationwide Case-Control Study in South Korea. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:629176. DOI: 10.3389/fmed.2021.629176
40. Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Plislyk A.G., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Akopyan Zh.A. et al. Results of an open prospective controlled comparative study on the treatment of new coronavirus infection (COVID-19): Bromhexine and spironolactone for the treatment of coronavirus infection requiring hospitalization (BISCUIT). *Kardiologiya*. 2020;60(11):4–15. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Плисюк А.Г., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Акопян Ж.А. и др. Результаты открытого проспективного контролируемого сравнительного исследования по лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Бромгексин И Спиринолактон для лечения Коронавирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ). Кардиология. 2020;60(11):4–15]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.1440
41. Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Akopyan Zh.A., Plislyk A.G. et al. Combination therapy at an early stage of the novel coronavirus infection (COVID-19). Case series and design of the clinical trial “Bromhexine and Spironolactone for CoronavirUs Infection requiring hospitalization (BISCUIT)”. *Kardiologiya*. 2020;60(8):4–15. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Акопян Ж.А., Плисюк А.Г. и др. Возможности комбинированной терапии на раннем этапе течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Разбор клинических случаев и дизайн исследования: Бромгексин И Спиринолактон для лечения Коронавирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ). Кардиология. 2020;60(8):4–15]. DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n1307
42. Vicenzi M, Ruscica M, Iodice S, Rota I, Ratti A, Di Cosola R et al. The Efficacy of the Mineralocorticoid Receptor Antagonist Canrenone in COVID-19 Patients. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(9):2943. DOI: 10.3390/jcm9092943