

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Изменение представлений о роли антагонистов минералокортикоидных рецепторов при лечении артериальной гипертензии

Гиляревский С. Р.^{1*}, Ладыгина Д. О.²

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Обзор литературы посвящен современным представлениям о роли гиперальдостеронизма как одного из важных патофизиологических звеньев развития артериальной гипертензии (АГ). Приводятся данные о механизмах, регулирующих образование альдостерона в организме как в норме, так при патологии, в частности при первичном гиперальдостеронизме (ПГА), а также в некоторых случаях вторичного гиперальдостеронизма. Обсуждаются результаты современных исследований, в которых установлена возможность автономного образования альдостерона у лиц пожилого и старческого возраста даже в отсутствие формальных критериев ПГА. Рассматриваются наиболее важные этапы изучения проблемы гиперальдостеронизма и ее решения с помощью хирургических или медикаментозных методов. Представлены данные о механизмах поражения органов-мишеней, которые обусловлены повышенной концентрацией альдостерона в крови. Обсуждается влияние взаимодействия между повышенным потреблением натрия с пищей и выраженностью влияния гиперальдостеронизма на тяжесть поражения органов сердечно-сосудистой системы. Отдельно рассматривается роль субклинического гиперальдостеронизма в развитии АГ, а также о возможности в таких случаях поражения органов-мишеней, несмотря на нормальный уровень артериального давления. Приводятся современные данные о роли антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР), в частности спиронолактона, при лечении пациентов с гиперальдостеронизмом и резистентной АГ. Рассматриваются ограничения применения АМКР, которые в основном обусловлены сниженной функцией почек. В том числе обсуждаются результаты наиболее важных клинических исследований, которые стали основанием для более частого использования препаратов, относящихся к такому классу, при лечении пациентов с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: гиперальдостеронизм, артериальная гипертензия, резистентная артериальная гипертензия, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, спиронолактон.



Для цитирования: Гиляревский С. Р., Ладыгина Д. О. Изменение представлений о роли антагонистов минералокортикоидных рецепторов при лечении артериальной гипертензии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(4):403-412. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2918. EDN KDMMD C

Paradigm shift on the role of mineralocorticoid receptor antagonists in hypertension therapy

Gilyarevsky S. R.^{1*}, Ladygina D. O.²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The literature review is devoted to modern ideas about the role of hyperaldosteronism as one of the important pathophysiological links in hypertension (HTN) development. Data are presented on aldosterone synthesis mechanisms both in healthy and sick people, in particular in primary aldosteronism (PA), as well as in some cases of secondary aldosteronism. The results of modern studies are discussed, which established autonomous formation of aldosterone in elderly and senile people even without formal criteria for PA. The most important stages of studying and solving the hyperaldosteronism problem using surgical or conservative methods are considered. Data are presented on target organ damage caused by an increased blood concentration of aldosterone. The influence of the interaction between increased dietary sodium intake and the severity of cardiovascular damage is discussed. Separately, the role of subclinical hyperaldosteronism in the development of hypertension is considered, as well as the possibility of target organ damage in such cases, despite the normal blood pressure level. Modern data on the role of mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs), in particular spironolactone, in the treatment of hyperaldosteronism and resistant hypertension are presented. The limitations of MRA use, which are mainly due to reduced kidney function, are considered. In particular, the results of the most important clinical studies are discussed, which became the basis for higher prescription rate of MRAs in the treatment of hypertensive patients.

Keywords: hyperaldosteronism, hypertension, resistant hypertension, mineralocorticoid receptor antagonists, spironolactone.

For citation: Gilyarevsky S. R., Ladygina D. O. Paradigm shift on the role of mineralocorticoid receptor antagonists in hypertension therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(4):403-412. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2918. EDN KDMMD C

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): sgilyarevsky@rambler.ru

Received/Поступила: 13.06.2023

Review received/Рецензия получена: 23.06.2023

Accepted/Принята в печать: 16.08.2023

Введение

Несмотря на то, что антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) давно одобрены к применению как препараты первого ряда для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка, а также как препараты второго ряда при лечении артериальной гипертензии (АГ), частота их использования в клинической практике даже по таким показаниям остается неоптимальной. В связи с этим одна из задач данного обзора состоит в том, чтобы напомнить практикующим врачам о важности применения АМКР при наличии соответствующих показаний, а также о необходимости своевременного выявления заболеваний, при которых использование АМКР позволяет нивелировать последствия повышенной концентрации альдостерона, независимо от того носит ли такое повышение первичный характер (при первичном гиперальдостеронизме – ПГА) или вторичный характер, который отмечается при широком круге заболеваний, включая, например, сердечную недостаточность, стенозирующий атеросклероз почечных артерий, ожирение и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС).

Цель данной статьи состоит в отражении современных представлений о роли гиперальдостеронизма, как одной из частых причин развития АГ и поражения органов-мишеней как у пациентов с АГ, так и у лиц нормальным уровнем артериального давления (АД). В статье будут представлены данные о возможности применения препаратов, относящихся к классу АМКР, и в частности, спиронолактона как наиболее доступного и часто применяющегося АМКР.

Роль альдостерона в физиологических и патологических условиях

Альдостерон представляет собой основной минералокортикоидный гормон, который синтезируется в клубочковой зоне коры надпочечников за счет фермента альдостеронсинтазы, который превращает 11-деоксикортикостерон в альдостерон [1]. Альдостерон оказывает свое действие за счет как геномных, так и негеномных механизмов: геномные эффекты опосредуются за счет влияния на минералокортикоидные рецепторы (МКР), находящиеся в ядре клетки, а негеномные – за счет воздействия на мембранный МКР, возможно мембранный белок GPR30 (G-protein-coupled receptor 30), который связывается с альдостероном и характеризуется высокой аффинностью [2].

Избыточное количество альдостерона может быть следствием разных причин: 1) физиологического повышения уровня альдостерона в крови в условиях очень низкого потребления натрия; 2) чрезмерной активации ренин-ангиотензиновой системы; 3) авто-

номной секреции альдостерона. В последнем случае образование альдостерона не зависит от стимуляции ангиотензином II, а клинический спектр выраженности гиперальдостеронизма в таких случаях находится в диапазоне от спонтанной гипокалиемии без АГ у молодых пациентов до резистентного течения АГ, быстрого снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), развития сахарного диабета 2 типа, СОАС, остеопороза, депрессивного расстройства [3].

Наиболее известным примером физиологического повышения концентрации альдостерона стали данные исследования, в которое были включены представители родственных индейских племен яномами, которые проживали либо в местности, оторванной от западной цивилизации и с очень низким уровнем потребления натрия, либо в местности с условиями питания, характерными для западных стран с высоким потреблением натрия [4]. По данным исследования, выполненного в 1975 году, количество выделяемого в течение 24 часов с мочой натрия составляло ~1 ммоль у представителей яномов с крайне низким уровнем потребляемого натрия, в то время как у жителей США такая концентрация достигается в среднем 180 ммоль [5].

Таким образом, физиологические условия в указанной популяции яномов приводили к максимальной стимуляции образования альдостерона за счет очень низкой концентрации натрия и уменьшения внутрисосудистого объема крови. Несмотря на такой хронический «гиперальдостеронизм» у изолированных от условий западной цивилизации представителей племени яномов не развивалась АГ или связанное с возрастом повышение АД. Более того, средний уровень АД у них был ниже, чем у здоровых жителей США с нормальным уровнем АД [5]. Следует отметить, что средняя активность ренина плазмы (АРП) в указанной популяции яномов была существенно повышена и достигала 13 нг/мл/час с соответствующим увеличением экскреции альдостерона в течение 24 часов >70 мкг [6] в отличие от таковых показателей в современной популяции жителей США и Европы, у которых концентрация ренина и альдостерона в крови относительно низкая вследствие потребления большого количества натрия и увеличения внутрисосудистого объема циркулирующей крови [7].

Таким образом, гиперальдостеронизм может различаться по патофизиологическим звеньям. Физиологическое увеличение продукции альдостерона носит адаптивный характер и необходимо для поддержания уровня АД и гомеостаза калия, в то время как гиперальдостеронизм в условиях увеличения внутрисосудистого объема и достаточного или избыточного потребления натрия считается патологическим, и будет отрицательно влиять на сердечно-сосудистую систему, почки, приводить к развитию метаболических нарушений. В настоящее время установлено, что альдостерон специфично повышает

риск осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при автономной его секреции в том числе на фоне повышенного потребления натрия [8, 9]. Механизмы такого эффекта будут обсуждаться далее.

Роль повышенной концентрации альдостерона в поражении органов-мишеней

Установлено, что альдостерон за счет различных механизмов участвует в развитии повреждений сердца и сосудов, которые в конечном счете приводит к увеличению риска ССЗ, а также осложнений ССЗ и смерти [1]. Несмотря на большое число исследований, посвященных оценке патофизиологических звеньев развития ССЗ, на которые влияет альдостерон, еще далеко до полного понимания всех его эффектов.

Недавно были получены данные о том, что помимо прямого отрицательного влияния на клетки сосудов и сердца [10-12], повышенный уровень альдостерона приводит к повреждению органов сердечно-сосудистой системы и за счет не прямых механизмов, включая изменение количества и состава циркулирующих внеклеточных пузырьков, которые в такой ситуации становятся переносчиками матричной РНК эндотелина-1. Достигая клеток эндотелия, содержимое таких пузырьков приводит к развитию дисфункции эндотелия, которое реализуется за счет действия альдостерона [13]. Сходным образом, циркулирующие внеклеточные пузырьки при гиперальдостеронизме приводят к изменению экспрессии нескольких поверхностных антигенов, способных изменять экспрессию генов в клетках эндотелия, что также может отрицательно влиять на функцию эндотелия [14]. В будущем полное понимание биомолекулярных механизмов, которые становятся причиной повышенного риска развития ССЗ, обусловленных действием альдостерона, по мнению экспертов [1], позволит найти более совершенные пути уменьшения такого риска.

Результаты метаанализа 200 исследований, который недавно был выполнен для оценки связи между повышенным уровнем альдостерона и риском ССЗ, определенно свидетельствовали о связи такого уровня с увеличением риска развития сердечной недостаточности [15]. Кроме того, были получены данные о том, что автономная секреция альдостерона сопровождается увеличением риска развития фибрилляции предсердий и инфаркта миокарда. Так, известно, что в экспериментальной модели ишемии — реперфузии в сердце крыс спиронолактон действует как обратный агонист альдостерона (или кортизола, как фактора, повреждающего ткани) [16, 17]. Такая способность уменьшать размер инфаркта миокарда и область миокарда с повышенным риском повреждения за счет применения спиронолактона отмечалась при достижении очень низких наномолярных

концентраций, при которых АМКР может связаться не более чем с 10-15% МКР кардиомиоцитов [18].

Недавно были получены данные о том, что в культуре клеток кардиомиоцитов присутствие альдостерона подавляет функцию митохондрий за счет того, что активация МКР приводит к увеличению свободнорадикального окисления [19].

Повышенная концентрация натрия считается ключевым фактором повреждения органов сердечно-сосудистой системы, что обусловлено действием альдостерона. Однако, считается, что преимущества ограничения потребления натрия при ПГА и вторичном гиперальдостеронизме пока изучены недостаточно. Результаты предварительных исследований позволяют предположить, что ограничение потребления натрия с пищей приводит к снижению АД у пациентов с ПГА и слабовыраженной и умеренной АГ [20], а также усиливает эффективность специфичной терапии ПГА по влиянию на ремоделирование сердца [21].

Убедительным подтверждением того, что автономная продукция альдостерона приводит к развитию патологической гипертрофии левого желудочка, могут служить результаты исследования, в которое было включено 129 пациентов с аденомой, вырабатывающей альдостерон, и 120 пациентов с эссенциальной АГ [22]. Для формирования групп, сходных по многим демографическим и клиническим характеристикам, использовали шкалу Propensity Score. В результате в каждую группу было включено по 105 пациентов. Пациентов с аденомой, продуцирующей альдостерон, оценивали повторно через 1 год после адреналэктомии. Несмотря на сходные характеристики, в группе пациентов с аденомой были более выражены нарушения диастолической функции. Результаты многофакторного анализа свидетельствовали о статистически значимой связи между выраженностью изменений диастолической функции и такими показателями как возраст, пол, индекс массы тела, уровень систолического АД, уровень креатинина в крови, а также альдостерон-рениновое соотношение (АРС) в крови. Через год после адреналэктомии в группе с аденомой, продуцирующей альдостерон, было отмечено статистически значимое улучшение диастолической функции, что позволяет предполагать причинно-следственную связь между повышенной концентрацией альдостерона и выраженностью диастолической дисфункции.

Связь между концентрацией альдостерона в крови и увеличением риска прогрессирования хронической болезни почек и сопутствующего риска развития осложнений ССЗ

Известна связь между концентрацией альдостерона в крови и прогрессированием хронической

болезни почек (ХБП). Такая связь была недавно подтверждена в ходе выполнения обсервационного исследования, в которое было включено 3680 пациентов с ХБП [23]. Была установлена статистически значимая связь между исходной концентрацией альдостерона в крови и более низкой расчетной СКФ, более низкой концентрацией калия в крови, а также более высокой концентрацией калия в моче и экскрецией белка. В ходе наблюдения прогрессирование ХБП отмечалось у 1412 пациентов. По данным многофакторного анализа было установлено, что при каждом увеличении в 2 раза концентрации альдостерона в крови на 11% увеличивается риск прогрессирования ХБП. В подгруппе пациентов, у которых концентрация альдостерона в крови соответствовала верхнему квартилю, на 45% был выше риск прогрессирования ХБП по сравнению с подгруппой, в которой концентрация соответствовала нижнему квартилю. Следует отметить, что такая связь не зависела от наличия или отсутствия сахарного диабета. На основании полученных результатов авторы делают вывод о наличии предпосылок к более широкому использованию АМКР при лечении пациентов с ХБП.

Несмотря на получение в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) данных об эффективности применения селективного нестероидного АМКР финеренона, как для профилактики прогрессирования ХБП (РКИ FIDELIO-DKD [24]), так и для профилактики осложнений ССЗ у пациентов с ХБП (FIGARO-DKD [25]), в клинической практике вряд ли в ближайшее время препарат будет доступен широкому кругу пациентов. В связи с этим представляют интерес данные о применении спиронолактона при ХБП. Несмотря на то, что использование спиронолактона считается противопоказанным у пациентов с устойчивой к лечению артериальной гипертензией (УЛАГ) при СКФ ≤ 45 мл/мин/1,73 м², и уровне калия в крови $>4,5$ мэкв/л, результаты мета-анализа 16 РКИ по оценке эффектов применения спиронолактона или эплеренона по сравнению с плацебо у пациентов с ХБП, при которой требовалось выполнение гемодиализа, свидетельствовали о высокой эффективности использования АМКР в такой ситуации [26]. Результаты анализа позволяют предположить, что прием АМКР сопровождался снижением относительного риска (ОР) смерти от осложнений ССЗ и риска смерти от любой причины на 63 и 55% соответственно в отсутствие статистически значимого увеличения риска развития гиперкалиемии (ОР=1,41 при 95% доверительного интервала (ДИ) от 0,72 до 2,78). Следует, однако, отметить необходимость осторожной интерпретации таких данных в связи с небольшим числом пациентов, включенных в РКИ, а также небольшим периодом наблюдения. Более определенные данные об эффектах применения спиронолактона по сравнению с плацебо по влиянию на риск осложнений ССЗ у пациентов с терминальной стадией ХБП должны быть получены в ходе

выполнения продолжающихся РКИ ALCHEMIST (Aldosterone Antagonist Chronic Hemodialysis Interventional Survival Trial) и ACHIEVE (Aldosterone Blockade for Health Improvement Evaluation in End-Stage Renal Disease).

В любом случае, представляют интерес результаты двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ AMBER по оценке эффективности применения связывающего калий препарата патиомер при использовании спиронолактона для лечения УЛАГ у пациентов с выраженной ХБП [27]. Результаты исследования, в которое было включено 295 пациентов с ХБП, в том числе 66 пациентов с СКФ от 25 до 30 мл/мин/1,73 м², свидетельствовали о статистически значимом снижении систолического АД, которое в целом достигало 13 мм рт.ст., а также об увеличении устойчивости применения спиронолактона по сравнению с плацебо в подгруппе с наиболее выраженным снижением функции почек (у 84 и 56% пациентов; $p=0,02$).

Ограничения применения спиронолактона, обусловленные влиянием на рецепторы половых гормонов (т.е. связанные с развитием гинекомастии у мужчин и гирсутизма), хорошо известны практикующим врачам и не будут обсуждаться подробно.

Роль гиперальдостеронизма в развитии устойчивой к лечению АГ

В 1954 году Jerome Conn впервые описал синдром, который включал периодическую слабость в мышцах, тетанию, парестезии, гипокалиемию, гипернатриемию, алкалоз и АГ, но в отсутствие признаков синдрома Кушинга [28, 29]. Описанный синдром характеризовался существенным увеличением выделением альдостерона с мочой. Такой синдром в 1955 году был обозначен как новый клинический синдром «первичного альдостеронизма» [28], и в течение года было еще не менее 30 сообщений о клинических наблюдениях такого синдрома [29]. Концепция ПГА и вторичного гиперальдостеронизма была быстро осознана практикующими врачами и под вторичным гиперальдостеронизмом понимали случаи увеличения концентрации альдостерона в крови в качестве ответной реакции на «изменения внеклеточного объема жидкости», «изменения концентрации электролитов в тканях» и «гемодинамики в почках», а триггером такого повышения считалось повышение АРП и в меньшей степени адренокортикотропного гормона.

Напротив, под ПГА стали понимать такую его форму, при которой имеется непропорциональная секреция альдостерона и минералокортикоидная активность, а также увеличение объема внеклеточной жидкости, несмотря на подавление образования ренина и ангиотензина II (до неопределяемого уровня) [30].

В течение 10 лет после первого описания ПГА стало очевидно, что хирургическая резекция продуцирующих альдостерон аденом может устранить чрезмерное образование альдостерона, снизить АД и повысить уровень ренина в крови до определяемого [30].

К 1975 году в целом эксперты стали считать, что ПГА представляет собой «редкую причину АГ», частота выявления которой в популяции пациентов с АГ составляет от 0,46 до 1,0% [31]. Более того, и такая частота считалась преувеличенной. Следует, однако, отметить, что сам Jerome Conn, основываясь на собственном клиническом опыте и данных исследований, выдвинул гипотезу о том, что распознавание ПГА не должно ограничиваться только случаями клинически выраженного заболевания, при котором отмечается тяжелая АГ и гипокалиемия, но, скорее, ее следует распознавать раньше у лиц, имеющих нормальный уровень АД и концентрацию калия в крови [30, 32]. Далее будут приведены данные, полученные впоследствии, которые подтверждают обоснованность этих предположений.

Относительно недавно были получены данные, что ПГА занимает лишь определенное место среди всего спектра случаев чрезмерного повышения концентрации альдостерона в крови [33]. Так, результаты исследования J. M. Brown и соавт. [34] подтверждают мнение о необходимости учета возможности ПГА даже при отрицательном результате теста, при котором оценивается APC в крови. Авторы исследования сопоставляли результаты теста APC с экскрецией альдостерона с мочой после повышения потребления хлорида натрия (до достижения выделения 180-200 натрия с мочой в сутки) у 691 участника обсервационного исследования с пониженной АРП. При использовании порогового уровня альдостерона в моче для установления диагноза ПГА, составляющего 12 мкг/24 часа, частота выявления ПГА в группе лиц с нормальным уровнем АД и группе лиц с АГ достигала 11,3% и 22%, соответственно, с увеличением числа пациентов с ПГА при увеличении уровня АД. Следует отметить, что определение APC имело низкую чувствительность и низкую прогностическую значимость отрицательного результата, особенно при более выраженном снижении АРП [34].

Имеются данные об очень низкой частоте определения APC у пациентов с УЛАГ. По данным J. B. Cohen и соавт. [35], в системе здравоохранения Veterans Administration определение APC в группе УЛАГ проводится в 1,6% случаев, что позволяет предположить, что во многих случаях ПГА был не распознан. Такие данные также позволяют предполагать, что повышенное образование альдостерона может играть роль и в развитии так называемой эссенциальной АГ и становится одним из нераспознанных факторов, участвующих в развитии УЛАГ.

Таким образом, очевидно, что у пациентов со сниженной АРП, особенно при недостижении це-

левых значений артериального давления при АГ или УЛАГ, важно не только определение APC, но и более углубленное обследование с измерением экскреции альдостерона в условиях нагрузки натрием [33].

Накопившиеся данные о роли повышенного уровня альдостерона в развитии АГ позволяют объяснить эффективность применения АМКР в ходе выполнения исследования PATHWAY-2 trial (Spironolactone versus Placebo, Bisoprolol and Doxazosin to Determine an Optimal Treatment for Drug-Resistant Hypertension trial) перекрестного рандомизированного исследования по оценке эффективности применения спиронолактона по сравнению с приемом плацебо, бисопролола и доксазозина при УЛАГ [36].

Далее остановимся подробнее на доказательной информации, свидетельствующей о высокой эффективности применения спиронолактона при УЛАГ.

Роль лабораторных методов в диагностике ПГА

В клинических рекомендациях по тактике диагностики и лечения ПГА [37] представлен относительно широкий диапазон пороговых значений APC в крови, что отражает вариабельность результатов, полученных при использовании различных реактивов. В разных центрах приняты локальные пороговые значения APC, которые часто не совпадают с указанным в рекомендациях диапазоном значений [38]. Кроме того, в рекомендациях четко не указано, должна ли концентрация альдостерона в крови быть выше определенного уровня, чтобы ее можно было использовать при расчете APC. Так, при очень низкой концентрации ренина (например, при АРП 0,1 нг/мл/ч) значение APC будет повышенным даже при низкой концентрации альдостерона (например, 4 нг/дл или 110 пкомоль/л) и очевидно не будет указывать на ПГА. С целью преодоления таких ошибок в интерпретации результатов оценки APC такой показатель рассчитывают только при концентрации альдостерона в крови 10 нг/дл (277 пкомоль/л) или более.

По мнению авторов метаанализа, посвященного проблеме оценки APC с целью диагностики ПГА, при патологически повышенном значении APC следует направить пациента к специалисту для подтверждения результатов с помощью более надежных тестов для выявления ПГА [39]. В случае высокой предтестовой вероятности ПГА даже в отсутствии повышения APC тест следует повторить, учитывая индивидуальную вариабельность результатов. Несмотря на установленную в ходе выполнения метаанализа гетерогенность пороговых значений APC для предположения ПГА, авторы считают, что оценка APC повышает вероятность установления диагноза ПГА по сравнению с отсутствием применения такого теста.

Эффективность применения спиронолактона при лечении пациентов с УЛАГ

В ходе выполнения перекрестного рандомизированного клинического исследования PATHWAY-2 [36], включавшего 335 пациентов с УЛАГ (АД >140 мм рт.ст, несмотря на прием в течение не менее 3 месяцев антигипертензивных препаратов, относящихся к 3 классам, пациентов распределяли в группы начального приема спиронолактона, доксазозина, бисопролола или плацебо в течение 12 недель. Каждый из исследуемых препаратов применялся у 230 пациентов. Наиболее выраженное снижение АД достигалось в период применения спиронолактона (в среднем на 12,8 мм рт.ст.). Прием спиронолактона по сравнению с приемом плацебо, бисопролола и доксазозина приводил к снижению уровня систолического АД на 8,7; 4,48 и 4,03 мм рт.ст., соответственно ($p < 0,0001$ для всех сравнений). Очевидно, что высокая эффективность применения спиронолактона в исследовании PATHWAY-2, учитывая исключение у участников исследования вторичного характера АГ, могла быть обусловлена прежде всего более эффективным выделением натрия из организма, хотя нельзя исключить и другие механизмы.

Важная доказательная информация об эффективности применения спиронолактона у пациентов с УЛАГ была получена в ходе выполнения вторичного анализа данных об участниках РКИ TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist) по оценке эффективности применения спиронолактона по сравнению с плацебо у пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ) [40]. В целом, в исследование было включено 3445 пациентов, мужчин и женщин, 50 лет или старше, с ХСНсФВ, в том числе 1004 пациента, у которых в анамнезе было указание на УЛАГ (уровень систолического АД 130 мм рт.ст или более и/или диастолического АД 80 мм рт.ст. или более, несмотря на прием ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или блокатора рецепторов ангиотензина II, антагониста кальция и диуретика, а также при необходимости для достижения целевого уровня АД применять 4 антигипертензивных препарата или более). Результаты анализа основного комбинированного показателя частоты развития таких неблагоприятных исходов, как смерть от осложнений ССЗ, остановка кровообращения с успешной реанимацией или госпитализация по поводу сердечной недостаточности свидетельствовали о его статистически значимом снижении при применении спиронолактона по сравнению с плацебо в подгруппе пациентов с УЛАГ (отношение риска 0,70 при 95% ДИ от 0,53 до 0,91; $p = 0,009$). В то же время риск развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, не снижался при применении спиронолак-

тона по сравнению с плацебо (отношение риска 1,00 при 95% ДИ от 0,83 до 1,20; $p = 0,97$). Следует также отметить статистически значимое взаимодействие между эффективностью применения спиронолактона и УЛАГ (p для взаимодействия $= 0,03$). Таким образом, полученные в ходе анализа результаты позволяют предположить, что добавление спиронолактона может быть полезно у пациентов с ХСНсФВ и УЛАГ, которые принимают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецепторов ангиотензина II, антагонист кальция или диуретик.

Связь между повышенным потреблением натрия с пищей и повреждающим действием альдостерона

Можно ли считать, что если повышенное потребление натрия и повышенное содержание натрия в организме оказывает токсический эффект при автономной гиперпродукции альдостерона, то такой же или более высокий уровень альдостерона в условиях дефицита натрия не будет оказывать отрицательного действия? Если учитывать данные о том, что повышенный уровень АД не становится основной причиной такого эффекта или он не ограничен только повышением АД, то возникает вопрос – «как работает натрий»? Попробуем ответить на этот вопрос.

Одно из возможных объяснений токсического влияния натрия на сердечно-сосудистую систему состоит в действии эндогенного убаина или подобных убаину веществ (например, маринобуфагенина). Такие вещества секретируются в очень малых количествах (в 10 раз меньших, чем альдостерон) в той же зоне, что и альдостерон, т.е. клубочковой зоне (*zona glomerulosa*) коры надпочечников. Их секреция, как и секреция альдостерона, стимулируется адренокортикотропным гормоном, а также ангиотензином II, но за счет действия на рецепторы ангиотензина II 2-го типа, а не 1-го типа. Напомним, что рецепторы 1-го типа имеют более высокую аффинность к ангиотензину II и их стимуляция приводит к увеличению образования альдостерона. В отличие от альдостерона, выработка которого стимулируется при снижении концентрации натрия, рецепторы 2-го типа активируются в условиях повышенной нагрузки натрием [41, 42].

За счет действия эндогенного убаина развивается вазоконстрикция и, соответственно, повышение АД. Физиологическое значение эффектов убаина объясняют ответной реакцией на увеличение концентрации натрия в виде увеличения натрийуреза, обусловленного повышением АД. Учитывая диаметрально противоположную секреторную ответную реакцию на изменение уровня натрия у эндогенного убаина и альдостерона, автономная секреция альдостерона и обусловленная ею задержка натрия может приводить к продленной секреции эндогенного убаина, и соответственно, к повышению АД, вазо-

констрикции и, в конечном итоге, к различным поражениям органов сердечно-сосудистой системы, которое наблюдается при ПГА. Следует отметить, что повышенную концентрацию эндогенного убаина отмечали как у пациентов с ПГА, так и с эссенциальной АГ, а также у экспериментальных животных с АГ [18, 41]. Таким образом, более высокий риск развития поражения органов-мишеней и осложнений ССЗ при ПГА по сравнению с эссенциальной АГ может быть отражением отрицательных эффектов сочетания секреции эндогенного убаина и увеличения внутрисосудистого объема.

Возможное клиническое значение данных о сочетанном влиянии повышенного уровня альдостерона и высокого потребления натрия на поражение органов-мишеней

Осознание важности взаимодействия между концентрацией альдостерона и уровнем натрия в организме может иметь большое значение для клинической практики. Во-первых, необходимо учитывать негативные последствия чрезмерного потребления натрия с пищей у пациентов, имеющих более высокую концентрацию альдостерона в крови. Важность такого факта становится все более и более актуальной, поскольку концентрация альдостерона может быть повышена у все большего числа пациентов с АГ, включая лиц с ожирением [43], число которых неуклонно увеличивается в популяции лиц с АГ.

Во-вторых, следует учитывать существенное увеличение риска осложнений ССЗ при сочетанном действии альдостерона и избытка натрия. Результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют предположить, что устранение действия даже одного из таких факторов существенно уменьшает выраженность отрицательного влияния на сердечно-сосудистую систему, а может быть, позволяет полностью устранить его [44]. Негативные эффекты чрезмерного потребления натрия можно нивелировать за счет уменьшения его потребления с пищей, что могло бы быть предпочтительнее по сравнению с фармакологическим вмешательством [45], но изменить пищевые привычки, как и другие стереотипы поведения, крайне трудно.

Наконец, следует учитывать прерывания указанного взаимодействия за счет блокады действия альдостерона с помощью использования АМКР. Можно предполагать, что блокада действия альдостерона, концентрация которого нередко достаточно высока у пациентов с АГ, особенно при УЛАГ, позволит существенно снизить выраженность отрицательного влияния избытка натрия на органы-мишени. Такие преимущества применения АМКР, в частности спиронолактона, по влиянию на обратное развитие гипертрофии левого желудочка было отмечено у пациентов с УЛАГ,

которые потребляли большие количества натрия (экскреция натрия с мочой ~180 мэкв/24 ч) [46]. Следует отметить, что положительное действие приема спиронолактона отмечалось, не только при повышенном уровне альдостерона в крови, но и при его нормальном уровне, но, что вполне закономерно, наиболее выраженные положительные эффекты были отмечены у пациентов с гиперальдостеронизмом.

Так как применение АМКР оказывается эффективным для уменьшения выраженности поражения органов-мишеней, которые обусловлены высоким потреблением поваренной соли, их использование должно считаться наиболее обоснованным у пациентов с АГ при наличии у них повышенной чувствительности к соли или при сочетании перегрузки натрием с гиперальдостеронизмом различной природы, в частности у пациентов с ожирением или СОАС.

Кроме того, представляет интерес гипотеза об эффективности приема АМКР для уменьшения выраженности поражения органов-мишеней вследствие потребления больших количеств натрия и у широкого круга пациентов с АГ, т.е. в общей популяции таких пациентов [44]. Если такое предположение верно, то даже частичная блокада патологического изменения органов-мишеней у такого большого числа пациентов с АГ могла бы сопровождаться существенным снижением риска развития осложнений ССЗ в популяции. Естественно, что предположение о таком важном эффекте в широкой популяции лиц с АГ, подразумевает у них высокий уровень потребления поваренной соли, что и наблюдается во многих странах мира [47].

На обоснованность более широкого применения АМКР при лечении пациентов с УЛАГ указано и в европейских клинических рекомендациях по лечению АГ 2018 г. [48]. Такое мнение экспертов основывалось, в первую очередь, на результатах РКИ PATHWAY 2 [36] и мета-анализа РКИ по оценке эффектов применения АМКР по таким показаниям [49]. В настоящее время публикуются данные о дополнительном снижении АД у пациентов с УЛАГ с использованием альтернативных подходов к снижению концентрации альдостерона, в частности за счет подавления фермента альдостеронсинтазы с помощью селективного блокатора такого фермента — баксдростата [50]. Очевидно, что для его широкого внедрения в клиническую практику необходимы дополнительные исследования, но даже после одобрения регуляторными органами его широкое использование будет возможно только в случае приемлемой стоимости.

Роль субклинического гиперальдостеронизма в развитии АГ

Очевидно, представляет большой интерес ответ на вопрос, насколько распространен гиперальдостеронизм у лиц с нормальным уровнем АД. Такой гиперальдостеронизм, несмотря на отсутствие клиниче-

ских проявлений, может становиться фактором риска развития АГ и ее осложнений. Для ответа на вопрос о правомочности такого предположения обратимся к результатам крупного когортного исследования MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), включавшего 850 пациентов, у которых оценивали концентрацию альдостерона и АРП [5]. Основная задача анализа состояла в проверке гипотезы о связи между концентрацией альдостерона в крови и риском развития АГ при разных физиологических фенотипах АРП («подавленный фенотип» $\leq 0,50$ мкг/л в час, «промежуточный фенотип» в диапазоне 0,51-0,99 мкг/л в час и «неподавленный фенотип» $\geq 1,0$ мкг/л в час). Кроме того, с помощью анализа концентрации калия в крови и фракционной экскреции калия с мочой оценивали наличие связи между концентрацией альдостерона в крови и активностью МКР.

Полученные результаты свидетельствовали о связи между подавленным фенотипом АРП и частотой развития АГ. Так, частота развития АГ при подавленном фенотипе достигала 85,4 случая на 1000 человеко-лет, при промежуточном фенотипе — 53,3 случая на 1000 человеко-лет и при неподавленном фенотипе — 54,5 случая на 1000 человеко-лет. Только при подавленной АРП отмечалась независимая связь между более высокой концентрацией альдостерона в крови и риском развития АГ, в то время такая связь не выявлялась в отсутствие подавления АРП. Кроме того, имелась связь между более высокой концентрацией альдостерона в крови и более выраженной экскрецией калия с мочой, но только в случае подавления АРП.

Таким образом, результаты крупного когортного исследования, включавшего лиц разной этнической принадлежности, свидетельствовали о связи между более высокой концентрацией альдостерона в условиях подавленной активности ренина (что указывает на ПГА) с увеличением риска развития АГ, несмотря на в целом формально невысокую абсолютную концентрацию альдостерона. Полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что риск развития АГ, связанной с действием альдостерона, определяется не абсолютной концентрацией альдостерона, но, скорее, автономной секрецией альдостерона, которая не зависит от основных регулирующих факторов, т.е. ренина и ангиотензина II. В целом полученные данные указывают на более широкий спектр клинически значимых концентраций альдостерона, если имеется относительно независимая секреция этого гормона, которые могут отмечаться в группе лиц и с нормальным уровнем АД, у которых ранее не предполагалась автономное образование альдостерона, то есть ПГА [5].

Увеличение образования альдостерона у лиц пожилого возраста

Известно, что с увеличением возраста несоответствующая физиологическим условиям повышенная

секреция альдостерона становится важным фактором риска развития осложнений ССЗ. В связи с этим представляет особый интерес данные о влиянии возраста на секрецию альдостерона, а также на регуляцию такой секреции.

В ходе выполнения обсервационного исследования K. Nanba и соавт. оценивали связь между возрастом и экспрессией фермента альдостеронсинтазы надпочечников (CYP11B2) в 127 нормальных надпочечников, которые были удалены из организма доноров почек, возраст которых находился в диапазоне от 9 до 68 лет [51]. После применения иммуногистохимических методов анализировали области, в которых в нормальных условиях экспрессируется CYP11B2, а также выявляли патологически измененные участки с клетками, экспрессирующими CYP11B2 (т.н. кластеры клеток, относительно автономно вырабатывающие альдостерон). В дополнительном клиническом исследовании, включавшего 677 участников, у которых отсутствовал ПГА (как в отсутствие АГ, так при наличии АГ 1 степени), оценивали связь между возрастом и уровнем альдостерона в крови в условиях низкого и высокого потребления натрия.

Результаты исследования свидетельствовали о статистически значимой обратной связи между площадью ткани коры надпочечников, в которой в норме экспрессируется CYP11B2 ($r = -0,431$, $p < 0,0001$), и возрастом. В то же время связь между общей площадью кластера клеток, автономно вырабатывающих альдостерон, и возрастом была прямой ($r = 0,390$, $p < 0,0001$). Наиболее сильная связь была установлена между возрастом и соотношением площади кластеров клеток, вырабатывающих альдостерон, и площади области с экспрессией CYP11B2 ($r = 0,587$, $p < 0,0001$).

Полученные в клинической части исследования данные свидетельствовали о том, что в период потребления большого количества натрия (около 200 ммоль/день) АРП прогрессивно снижалась с увеличением возраста, но такое снижение не сопровождалось существенным снижением концентрации альдостерона в крови (стандартизованное $\beta = +5,54$ при увеличении возраста на каждые 10 лет; $p < 0,001$). Напротив, в период выраженного ограничения потребления натрия (до 10 ммоль/день) физиологическая стимуляция образования альдостерона подавлялась ($\beta = -4,6$ нг/дл при увеличении возраста на каждые 10 лет; $p < 0,0001$).

Таким образом, были получены убедительные данные о том, что с возрастом отмечается патологический характер образования альдостерона. В надпочечниках молодых лиц была отмечена нормальная экспрессия CYP11B2. Однако в надпочечниках пожилых лиц с увеличением возраста отмечалось прогрессирующее снижение нормальной экспрессии CYP11B2 и увеличение кластеров клеток, вырабатывающих альдостерон. В клинической части исследования была установлена независимая связь между более пожилым возрастом

и неспособностью подавлять уровень альдостерона при потреблении большого количества натрия, а также сопутствующей утратой способности стимулировать образования альдостерона при ограничении потребления натрия. В целом, такие данные позволяют предположить, что гистопатологические изменения CYP11B2 и прогрессирующая дисрегуляция физиологической выработки альдостерона может быть феноменом, зависимым от возраста. Указанные закономерности имеют не только теоретическое значение, расширяя представления о регуляции образования альдостерона в зависимости от возраста, но также и могут влиять на тактику лечения широкого круга пациентов с АГ, так как несоответствующая секреция альдостерона может быть распространенным модифицируемым фактором риска развития осложнений ССЗ у лиц пожилого возраста. Таким образом, получены данные, позволяющие объяснить высокую распространенность независимого от уровня ренина гиперальдостеронизма, дисрегуляции образования альдостерона у лиц пожилого возраста. Более того, полученные результаты позволяют предположить обоснованность более широкого применения АМКР при лечении АГ у лиц пожилого возраста.

Заключение

Имеется большое число данных, свидетельствующих не только о высокой распространенности

ПГА в популяции пациентов с АГ, особенно УЛАГ, но и о том, что повышенная концентрация альдостерона может становиться автономной даже в отсутствие классического ПГА. Такие признаки автономной продукции альдостерона могут отмечаться у лиц пожилого и старческого возраста, у лиц с ожирением. Даже умеренное повышение уровня альдостерона при его автономной продукции в сочетании с избыточным потреблением натрия становится важным фактором поражения органов-мишеней и увеличения риска развития осложнений ССЗ. В таких условиях существенное ограничение потребления натрия с пищей (что, к сожалению, трудно достичь в условиях клинической практики), а также применение АМКР, в частности, наиболее доступного и хорошо изученного препарата спиронолактон (Верошпирон®, компания Гедеон Рихтер) может уменьшить повреждающее влияние гиперальдостеронизма на органы-мишеней и, вероятно, снизить риск развития осложнений ССЗ.

Отношения и Деятельность. Статья подготовлена при поддержке компании Гедеон Рихтер, что не повлияло на мнение авторов.

Relationships and Activities. The article was prepared with the support of Gedeon Richter, which did not affect the independence of the opinion of the authors.

References/Литература

1. Buffolo F, Tetti M, Mulatero P, Monticone S. Aldosterone as a Mediator of Cardiovascular Damage. *Hypertension*. 2022;79(9):1899-1911. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.17964.
2. Gros R, Ding Q, Sklar LA, et al. GPR30 expression is required for the mineralocorticoid receptor-independent rapid vascular effects of aldosterone. *Hypertension*. 2011;57(3):442-451. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.161653.
3. Buffolo F, Monticone S, Pecori A, et al. The spectrum of low-renin hypertension. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(3):101399. DOI:10.1016/j.beem.2020.101399.
4. Rikimaru T, Fujita Y, Okuda T, et al. Responses of sodium balance, blood pressure, and other variables to sodium loading in Papua New Guinea highlanders. *Am J Clin Nutr*. 1988;47:502-508.
5. Brown JM, Robinson-Cohen C, Luque-Fernandez MA, et al. The Spectrum of Subclinical Primary Aldosteronism and Incident Hypertension: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2017;167(9):630-641. DOI:10.7326/M17-0882.
6. Oliver WJ, Cohen EL, Neel JV. Blood pressure, sodium intake, and sodium related hormones in the Yanomamo Indians, a "no-salt" culture. *Circulation*. 1975;52(1):146-151. DOI:10.1161/01.cir.52.1.146.
7. Jin Y, Kuznetsova T, Maillard M, et al. Independent relations of left ventricular structure with the 24-hour urinary excretion of sodium and aldosterone. *Hypertension*. 2009;54(3):489-495. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.130492.
8. Catena C, Colussi G, Sechi LA. Aldosterone, organ damage and dietary salt. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2013;40(12):922-928. DOI:10.1111/1440-1681.12145.
9. Funder JW. Aldosterone and Mineralocorticoid Receptors-Physiology and Pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):1032. DOI:10.3390/ijms18051032.
10. Nagata D, Takahashi M, Sawai K, et al. Molecular mechanism of the inhibitory effect of aldosterone on endothelial nitric oxide synthase activity. *Hypertension*. 2006;48(1):165-171. DOI:10.1161/01.HYP.0000226054.53527.bb.
11. Leopold JA, Dam A, Maron BA, et al. Aldosterone impairs vascular reactivity by decreasing glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. *Nat Med*. 2007;13(2):189-197. DOI:10.1038/nm1545.
12. López-Andrés N, Martín-Fernández B, Rossignol P, et al. A role for cardiotrophin-1 in myocardial remodeling induced by aldosterone. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301(6):H2372-H2382. DOI:10.1152/ajpheart.00283.2011.
13. Burrello J, Gai C, Tetti M, et al. Characterization and gene expression analysis of serum-derived extracellular vesicles in primary aldosteronism. *Hypertension*. 2019;74(2):359-367. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12944.
14. Burrello J, Tetti M, Forestiero V, et al. Characterization of circulating extracellular vesicle surface antigens in patients with primary aldosteronism. *Hypertension*. 2021;78(3):726-737. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17136.
15. Parksook WW, Williams GH. Aldosterone and cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res*. 2023;119(1):28-44. DOI:10.1093/cvr/cvac027.
16. Le Loan TY, Mardini M, Howell VM, et al. Low-dose spironolactone prevents apoptosis repressor with caspase recruitment domain degradation during myocardial infarction. *Hypertension*. 2012;59(6):1164-1169. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190488.
17. Mihailidou AS, Le TYL, Mardini M, Funder JW. Glucocorticoids activate cardiac mineralocorticoid receptors during experimental myocardial infarction. *Hypertension*. 2009;54(6):1306-1312. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136242.
18. Funder JW. Primary aldosteronism and salt. *Pflugers Arch*. 2015;467(3):587-594. DOI:10.1007/s00424-014-1658-0.
19. Hung CS, Chang YY, Tsai CH, et al. Aldosterone suppresses cardiac mitochondria. *Transl Res*. 2022;239:58-70. DOI:10.1016/j.trsl.2021.08.003.
20. Williams JS, Williams GH, Raji A, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in mild to moderate hypertension without hypokalaemia. *J Hum Hypertens*. 2006;20(2):129-136. DOI:10.1038/sj.jhh.1001948.
21. Catena C, Colussi G, Novello M, et al. Dietary salt intake is a determinant of cardiac changes after treatment of primary aldosteronism: a prospective study. *Hypertension*. 2016;68(1):204-212. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07615.
22. Chang YY, Liao CW, Tsai CH, et al. Left Ventricular Dysfunction in Patients With Primary Aldosteronism: A Propensity Score-Matching Follow-Up Study With Tissue Doppler Imaging. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(22):e013263. DOI:10.1161/JAHA.119.013263.
23. Verma A, Vaidya A, Subudhi S, Waikar SS. Aldosterone in chronic kidney disease and renal outcomes. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3781-3791. DOI:10.1093/eurheartj/ehac352.
24. Rossing P, Filippatos G, Agarwal R, et al; FIDELIO-DKD Investigators. Finerenone in Predominantly Advanced CKD and Type 2 Diabetes With or Without Sodium-

- Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Therapy. *Kidney Int Rep.* 2021;7(1):36-45. DOI:10.1016/j.ekir.2021.10.008.
25. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(24):2252-2263. DOI:10.1056/NEJMoa2110956.
26. Hasegawa T, Nishiwaki H, Ota E, et al. Aldosterone antagonists for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2(2):CD013109. DOI:10.1002/14651858.CD013109.pub2.
27. Agarwal R, Rossignol P, Budden J, et al. Patiromer and Spironolactone in Resistant Hypertension and Advanced CKD: Analysis of the Randomized AMBER Trial. *Kidney360.* 2021;2(3):425-434. DOI:10.34067/KID.0006782020.
28. Conn JW. Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med.* 1955;45(1):3-17.
29. Conn JW. Aldosterone in clinical medicine; past, present, and future. *AMA Arch Intern Med.* 1956; 97(2):135-144.
30. Conn JW. Plasma renin activity in primary aldosteronism. importance in differential diagnosis and in research of essential hypertension. *JAMA.* 1964;190:222-225.
31. Ross EJ. Aldosterone and aldosteronism. London: Lloyd-Luke, 1975.
32. Conn JW, Rovner DR, Cohen EL. Normal and Altered Function of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Man: Applications in Clinical and Research Medicine. *Ann Intern Med.* 1965;63:266-284. DOI:10.7326/0003-4819-63-2-266.
33. Carey RM, Wright JT, Taler SJ, Whelton PK. Guideline-Driven Management of Hypertension: An Evidence-Based Update. *Circ Res.* 2021;128(7):827-846. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.121.318083.
34. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, et al. The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism: A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med.* 2020;173(1):10-20. DOI:10.7326/M20-0065.
35. Cohen JB, Cohen DL, Herman DS, et al. Testing for Primary Aldosteronism and Mineralocorticoid Receptor Antagonist Use Among U.S. Veterans: A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2021;174(3):289-297. DOI:10.7326/M20-4873.
36. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al; British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015;386(10008):2059-2068. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00257-3.
37. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889-1916. DOI:10.1210/jc.2015-4061.
38. Montori VM, Young WF Jr. Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31(3):619-632, xi. DOI:10.1016/S0889-8529(02)00013-0.
39. Ariens J, Horvath AR, Yang J, Choy KW. Performance of the aldosterone-to-renin ratio as a screening test for primary aldosteronism in primary care. *Endocrine.* 2022;77(1):11-20. DOI:10.1007/s12020-022-03084-x.
40. Tsujimoto T, Kajio H. Spironolactone Use and Improved Outcomes in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction With Resistant Hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(23):e018827. DOI:10.1161/JAHA.120.018827.
41. Hasegawa T, Masugi F, Ogihara T, Kumahara Y. Increase in plasma ouabainlike inhibitor of Na⁺, K⁺-ATPase with high sodium intake in patients with essential hypertension. *J Clin Hypertens.* 1987;3(4):419-429.
42. Laredo J, Shah JR, Lu ZR, et al. Angiotensin II stimulates secretion of endogenous ouabain from bovine adrenocortical cells via angiotensin type 2 receptors. *Hypertension.* 1997;29(1 Pt 2):401-407. DOI:10.1161/01.hyp.29.1.401.
43. Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, et al. Body mass index predicts plasma aldosterone concentrations in overweight-obese primary hypertensive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2566-2571. DOI:10.1210/jc.2008-0251.
44. Acelajado MC, Pimenta E, Calhoun DA. Salt and aldosterone: a concert of bad effects. *Hypertension.* 2010;56(5):804-805. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.160960.
45. Neal B, Wu Y, Feng X, et al. Effect of Salt Substitution on Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med.* 2021;385(12):1067-1077. DOI:10.1056/NEJMoa2105675.
46. Gaddam K, Corros C, Pimenta E, et al. Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical study. *Hypertension.* 2010;55(5):1137-1142. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141531.
47. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med.* 2008;168(11):1159-1164. DOI:10.1001/archinte.168.11.1159.
48. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-3104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
49. Liu L, Xu B, Ju Y. Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Hypertens.* 2017;39(3):257-263. DOI:10.1080/10641963.2016.1246564.
50. Freeman MW, Halvorsen YD, Marshall W, et al; BrigHTN Investigators. Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension. *N Engl J Med.* 2023;388(5):395-405. DOI:10.1056/NEJMoa2213169.
51. Nanba K, Vaidya A, Williams GH, et al. Age-Related Autonomous Aldosteronism. *Circulation.* 2017;136(4):347-355. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028201.

Сведения об Авторах/About the Authors

Гиляревский Сергей Руджерович [Sergey R. Gilyarevsky]
eLibrary SPIN 1683-2709, ORCID 0000-0002-8505-1848

Ладыгина Дарья Олеговна [Daria O. Ladygina]
eLibrary SPIN 7958-9435, ORCID 0000-0001-6418-7060