

Н. Т. Ватугин, А. Н. Шевелёк, А. Э. Дегтярева, С. С. Касем

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького МЗ Украины, 83003 Донецк

## РОЛЬ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТАГОНИСТОВ АЛЬДОСТЕРОНА ПРИ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (обзор литературы)

Представлены сведения, касающиеся распространенности синдрома гиперальдостеронизма у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (АГ). Детально рассмотрен синтез альдостерона, его физиологические и патологические эффекты. Значительное внимание уделено первичному и вторичному гиперальдостеронизму: причинам, распространенности, диагностике. Особые акценты сделаны на гипотензивном эффекте блокаторов альдостерона у пациентов с резистентной АГ. Проанализирована эффективность применения спиронолактона и эплеренона с целью снижения артериального давления у пациентов с АГ независимо от уровня альдостерона плазмы.

**Ключевые слова:** альдостерон, резистентная артериальная гипертензия, первичный и вторичный гиперальдостеронизм, блокаторы альдостерона.

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Ею страдает каждый четвертый житель нашей планеты, причем две трети из них проживают в развивающихся странах. К регионам с высокой распространенностью АГ относится и Украина, где по результатам эпидемиологических исследований [8] у 30 % взрослого населения регистрируется повышенный уровень артериального давления (АД). Согласно некоторым данным [11], Украина и Россия уверенно лидируют по количеству больных гипертонией среди стран Европы. Столь широкая распространенность АГ является одной из ведущих причин трудопотерь, инвалидизации и смертности нашего населения [8].

Несмотря на большой арсенал безопасных и эффективных антигипертензивных препаратов, да-

леко не у каждого пациента удается достичь целевого уровня АД. В определенной мере это связано со все большим распространением резистентной гипертензии, которая, по разным данным, составляет от 10 до 30 % всех случаев АГ [18]. Резистентная АГ — это клиническое состояние, при котором назначение в максимальных дозах трех антигипертензивных препаратов разных классов (одним из них должен быть диуретик) не приводит к выраженному снижению АД [24]. Она ассоциируется с повышенным риском поражения органов-мишеней, в том числе возникновением фибрилляции предсердий, инфарктов миокарда, инсультов, почечной дисфункции, что обосновывает актуальность поиска эффективных способов ее лечения [55].

Как известно, основными препаратами при лечении АГ являются диуретики, ингибиторы ангио-

---

### Кафедра внутренней медицины № 1

Н. Т. Ватугин — зав. кафедрой, д.м.н., профессор

А. Н. Шевелёк — доцент, к.м.н.

А. Э. Дегтярева — ст. лаборант (nutahome@yandex.ru)

С. С. Касем — клин. орд.

© Н. Т. Ватугин, А. Н. Шевелек, А. Э. Дегтярева, С. С. Касем, 2014.

тензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы кальциевых каналов (БКК),  $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты рецепторов ангиотензина-2 (АРА-2) [18], однако на сегодняшний день нет единого мнения относительно оптимальной терапии пациентов с резистентной гипертензией. Во многих исследованиях [30, 37, 53] было выявлено, что причиной такой гипертензии нередко является гиперальдостеронизм, в связи с чем в качестве наиболее перспективного и обоснованного подхода к преодолению патогенных эффектов альдостерона при данном состоянии следует рассматривать блокаду минералокортикоидных рецепторов.

#### **Альдостерон: физиологические и патологические аспекты**

В 1953 г. S. A. Simpson и соавт. [45] из экстракта коры надпочечников был выделен в кристаллической форме кортикостероидный гормон, обладающий высокой способностью задерживать натрий. За наличие альдегидной группы у 18-го углеродного атома он получил название “альдостерон” [5].

Альдостерон является конечным звеном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая участвует в регуляции водно-солевого баланса, АД и почечного кровотока. Ренин синтезируется в клетках юкстагломерулярного аппарата почек. Под его воздействием из белка ангиотензиногена, синтезирующегося в печени, образуется ангиотензин-1, обладающий слабым вазоконстрикторным действием. Под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), который секретируется в проксимальных почечных канальцах и легких, ангиотензин-1 превращается в мощный вазоконстриктор ангиотензин-2 (АТ2). Последний, в свою очередь, оказывает стимулирующее влияние на кору надпочечников, активируя секрецию альдостерона.

Альдостерон синтезируется в митохондриях клеток клубочковой зоны коры надпочечников из холестерина. При его синтезе ключевую роль играет фермент альдостерон-синтаза [55]. В норме повышение концентрации АТ2 и альдостерона тормозит выработку ренина по механизму обратной связи. Экспериментальные исследования показали, что кроме коры надпочечников синтез альдостерона может осуществляться и на локальном уровне – в эндотелиальных клетках и гладких мышцах кровеносных сосудов, головном мозге и миокарде.

Помимо АТ2 к основным стимуляторам синтеза альдостерона относят АКГТГ и ионы калия [52]. Так, повышение уровня  $K^+$  в плазме крови всего на 2 % увеличивает выработку альдостерона на 25 % [5]. Существуют и другие факторы, в мень-

шей мере влияющие на продукцию альдостерона: эндотелин, серотонин, вазопрессин и ацетилхолин. Ингибиторами выработки альдостерона являются предсердный натрийуретический пептид, гепарин и андрогены [1].

Концентрация альдостерона в плазме крови непостоянна и изменяется в течение дня. Она максимальна в утренние часы ( $8^{00}$ - $9^{00}$ ), снижается днем ( $14^{00}$ ) и становится минимальной вечером ( $21^{00}$ ) [9].

Выделяют два типа влияния альдостерона на клетки-мишени — геномное и негеномное. Первое обусловлено проникновением молекулы гормона внутрь клетки, его связыванием с ядерными рецепторами и последующей стимуляцией синтеза патологических белков. Эффекты, спровоцированные данным взаимодействием, развиваются в течение часов или суток. К ним, например, относится фибрирование миокарда, воспалительные реакции в стенке сосудов, возникновение отечного синдрома, ремоделирование тканей и апоптоз кардиомиоцитов. Негеномный механизм реализуется при влиянии альдостерона на рецепторы, находящиеся на поверхности мембраны клеток. Развитие эффекта при этом возникает в течение нескольких минут после воздействия. Примером негеномного механизма является электрическое ремоделирование миокарда, вазоконстрикция, развитие оксидативного стресса [46].

Основной физиологической функцией альдостерона является поддержание водно-солевого баланса в организме человека [55]. Попадая в кровоток, альдостерон взаимодействует с минералокортикоидными рецепторами эпителиальных клеток дистальных канальцев и собирательных трубочек нефрона. Это приводит к увеличению экскреции магния, калия,  $H$ -ионов, аммония и формирует сдвиг кислотно-щелочного состояния в сторону алкалоза [5, 16]. Кроме того, под влиянием альдостерона увеличивается абсорбция натрия и, как следствие, происходит задержка жидкости в организме. Натрийзадерживающий эффект альдостерона играет ключевую роль в поддержании водного баланса в условиях гиповолемии, что проявляется увеличением объема циркулирующей крови и повышением АД.

В то же время, повышение концентрации альдостерона в крови вызывает ряд нежелательных эффектов [12]:

- эндотелиальную дисфункцию,
- воспалительные изменения стенки сосудов,
- снижение ее податливости (*compliance*),
- потенцирование сосудосуживающего действия АТ2,
- усиление агрегации тромбоцитов,

- повышение уровня липидов,
- ослабление чувствительности барорецепторов,
- активирование процессов ремоделирования,
- усиление образования коллагена в органах и тканях,
- гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ),
- диастолическую дисфункцию ЛЖ,
- снижение вариабельности сердечного ритма,
- активацию фактора роста опухолей- $\beta_1$ ,
- нарушение толерантности к глюкозе,
- инсулинорезистентность.

Рецепторы к минералокортикоидам находятся не только на эпителиальных клетках почечных канальцев, но и на фибробластах, в слюнных железах, головном мозге, сердце, кровеносных сосудах, где их активация может способствовать прогрессированию почечных и сердечно-сосудистых нарушений — возникновению инсульта, злокачественного нефросклероза, гипертрофии ЛЖ, ишемии, некроза и фиброза миокарда [52].

Альдостерон имеет важное значение и в развитии АГ. В исследовании R. S. Vasan и соавт. [51] описана прямая зависимость между уровнем альдостерона и риском возникновения АГ. Так, у пациентов с уровнем альдостерона, попадающим в верхний квартиль интервала нормы, в течение 5-летнего периода наблюдается более высокий рост АД, чем у больных с уровнем альдостерона, приближающимся к нижней границе нормы. Некоторые исследователи полагают, что повышение АД при избытке альдостерона в большей степени связано с его воздействием на сосудистую и центральную нервную системы, а не с его натрийзадерживающим эффектом [34].

Повышение уровня альдостерона может быть обусловлено наличием первичного (ПГА) либо вторичного гиперальдостеронизма (ВГА).

#### Первичный гиперальдостеронизм

ПГА характеризуется повышением секреции альдостерона вследствие поражения надпочечников [1]. В большинстве случаев данный синдром обусловлен аденомой коры надпочечников или двусторонней ее гиперплазией (одностороннюю гиперплазию выявляют лишь в 2 % случаев). Крайне редко (примерно в 1 %) он вызывается карциномой коркового слоя надпочечников [4, 6].

До недавнего времени распространенность ПГА считалась весьма низкой (0,05-2 % всех случаев АГ), что отчасти было связано с отсутствием надежного скринингового теста, а также переоценкой значимости гипокалиемии и АГ как основных его диагностических критериев [54]. Относительно недавно было установлено [22], что ПГА является

причиной почти четверти всех случаев резистентной АГ. Так, согласно работе L. Mosso и соавт. [37], распространенность ПГА среди пациентов с АГ I степени составляла 2 %, 2 степени — 8 %, 3 степени — 13 %.

Ряд исследований [19, 44] показал, что по сравнению с эссенциальной АГ пациенты с ПГА имеют более высокий риск возникновения сердечно-сосудистых событий. У них чаще развивается сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, ГЛЖ, диастолическая дисфункция ЛЖ, поражение почек, утолщение интимы внутренних сонных артерий [30]. По данным P. Milliez и соавт. [36], у пациентов с ПГА инсульты, инфаркты и фибрилляция предсердий случаются, соответственно, в 4 (12,9 % против 3,4 %), 6 (4,0 % против 0,6 %) и 12 (7,3 % против 0,6 %) раз чаще, чем у больных эссенциальной АГ. В связи с этим актуальным является раннее выявление и лечение ПГА, что позволит улучшить исходы заболевания и выживаемость пациентов [16].

В соответствии с клиническими рекомендациями Международного эндокринологического общества по диагностике и лечению ПГА (2008 г.) [27], он может быть заподозрен при наличии у пациентов:

- АД более 160-179/100-109 мм рт. ст.;
- АГ, резистентной к медикаментозной терапии;
- АГ в сочетании с инциденталомой надпочечников (случайно выявленное объемное образование надпочечника, не имеющее клинических проявлений);
- АГ в сочетании с гипокалиемией, спонтанной или индуцированной приемом диуретиков;
- АГ и отягощенного семейного анамнеза раннего развития АГ или острых цереброваскулярных нарушений у родственников;
- АГ и родственников I степени родства, страдающих ПГА.

Согласно данным ряда работ, лабораторными критериями ПГА являются гипокалиемия, пониженная активность ренина и повышенная концентрация альдостерона в плазме крови. В то же время, ни один из этих показателей в отдельности не может служить основанием для постановки диагноза ПГА. Это обусловлено тем, что гипокалиемия, например, наблюдается далеко не у каждого пациента с ПГА. Согласно данным L. Mosso и соавт. [37], снижение уровня калия было выявлено лишь у 1 из 37 пациентов, страдающих этим заболеванием. Снижение активности ренина плазмы также не является специфичным для ПГА, так как оно может наблюдаться и у пациентов с низкорениновой гипертензией и пожилых лиц или быть обусловлено приемом медикаментов (диуретиков,

вазодилаторов). Концентрация альдостерона плазмы и его суточная экскреция с мочой, особенно при однократном измерении, может не выходить за пределы нормы, однако быть слишком высокой по отношению к низкому уровню ренина плазмы [21]. Вероятно, нормальный уровень альдостерона в подобных случаях является следствием периодичности секреции гормона опухолью или нарушения его метаболизма.

Согласно упомянутым клиническим рекомендациям [27], самым надежным и доступным методом выявления ПГА является определение альдостерон-ренинового соотношения (АРС) в плазме крови. Расчет данного показателя может быть выполнен с помощью одной из двух формул:

- 1)  $АРС = \text{концентрация альдостерона} / \text{активность ренина плазмы}$ ,
- 2)  $АРС = \text{концентрация альдостерона} / \text{концентрация прямого ренина плазмы}$ .

Активность ренина в плазме крови оценивают косвенно по количеству образованного АТ-1 в единицу времени в заданном объеме крови. Данная величина измеряется в нг/(ч·мл). При расчете формулы с помощью этого показателя значение  $АРС \geq 30$  является достаточно чувствительным и специфичным признаком гиперальдостеронизма [27].

Как известно, ренин может находиться в плазме крови в виде своего неактивного предшественника проренина, поэтому целесообразно определять концентрацию именно прямого (активного) ренина, который участвует в образовании АТ-1. Некоторые авторы [10] полагают, что достоверность этого показателя не уступает данным активности ренина плазмы. Признаком альдостеронизма в данном случае считают отношение концентрации альдостерона (нг/100 мл) к концентрации прямого ренина плазмы (нг/л)  $> 6-6,5$ .

Результаты многочисленных исследований подтверждают диагностическое превосходство АРС по сравнению с отдельным определением концентрации альдостерона, уровня калия (у обоих показателей низкая чувствительность) и ренина (низкая специфичность) [37].

Определение АРС требует особой подготовки пациента и техники выполнения. За 6 недель до проведения анализа следует прекратить прием блокаторов альдостерона, а за 2 — прием других антигипертензивных препаратов ( $\beta$ -адреноблокаторов, антагонистов рецепторов ангиотензина II, диуретиков, ИАПФ, БКК дигидропиридинового ряда, ингибиторов ренина, центральных адреномиметиков). Разумеется, это возможно только у пациентов с легкой и умеренной АГ. В этот период для контроля АД таким больным рекомендуют принимать верапамил,  $\alpha$ -адреноблокаторы или ва-

зодилаторы [10]. При тяжелой АГ АРС должно быть интерпретировано индивидуально с учетом сопутствующей терапии. Перед выполнением теста пациенту не следует придерживаться бессолевой диеты. Забор крови проводят натощак в положении сидя, через 2 ч после пробуждения при условии пребывания пациента в вертикальном положении на протяжении всего этого времени (это необходимо для активации секреции ренина и повышения уровня альдостерона после сна).

Следует отметить, что беременность, гипокалиемия, низкосолевого диета, прием диуретиков, ИАПФ, АРА-2, БКК дигидропиридинового ряда накануне забора крови могут давать ложно-отрицательные результаты АРС. Ложно-положительные могут быть обусловлены наличием почечной недостаточности, приемом  $\beta$ -адреноблокаторов, агонистов центральных  $\alpha_2$ -адренорецепторов и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [14, 47]

Более того, при использовании в расчете АРС концентрации прямого ренина причиной ложноположительных результатов может быть прием эстрогенсодержащих препаратов и антидепрессантов [47].

Вместе с тем, повышение АРС не строго специфично для ПГА. Так, низкорениновая гипертензия также сопровождается высоким АРС, однако такое увеличение в этом случае обусловлено низкой концентрацией ренина и нормальной концентрацией альдостерона [22]. В связи с этим ряд авторов считает [30, 42], что определение АРС может использоваться как метод первичной диагностики ПГА с последующим проведением подтверждающих тестов у пациентов с его повышенным. Существуют 4 теста, верифицирующих наличие ПГА: тесты с внутривенной и пероральной натриевой нагрузкой, супрессивный тест с флудрокортизоном и тест с каптоприлом. Какой из них наиболее достоверный — пока неясно [38].

Проба с изотоническим раствором NaCl заключается в измерении концентрации альдостерона плазмы после внутривенного введения 2 л 0,9% NaCl в течение 4 ч. Уровень гормона  $> 10$  нг/100 мл подтверждает диагноз ПГА.

Проба с пероральной натриевой нагрузкой состоит в том, что в течение 3 дней больной получает около 6 г хлорида натрия в сутки. При наличии ПГА содержание альдостерона в суточной моче, собранной с 3-го на 4-й день превышает 12-14 мкг.

Таким образом, высокий уровень альдостерона, который не снижается под влиянием солевой нагрузки, является одной из отличительных особенностей больных с ПГА [12, 18, 30].

Супрессивный тест с флудрокортизоном считается положительным, если уровень альдостерона, измеренный в вертикальном положении тела в  $10^{00}$  на 4-й день приема 0,1 мг флудрокортизона, превышает 6 нг/100 мл.

Тест с каптоприлом. После пребывания в положении сидя или стоя в течение 1 ч пациент получает 25-50 мг каптоприла *per os*. В норме данный препарат снижает уровень альдостерона более чем на 30 % от исходного. Сохранение его высокого уровня и уменьшение секреции ренина через 1-2 ч после приема препарата подтверждает диагноз ПГА [10].

Таким образом, диагностику ПГА следует проводить на основании двухэтапной методики — определения высокочувствительного АРС и последующего выполнения высокоспецифичного верифицирующего теста.

В дальнейшем, для топической и дифференциальной диагностики нозологических форм ПГА, может использоваться ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография или сцинтиграфия. Более точную диагностическую информацию, вероятно, дает флебография надпочечников с селективным забором крови для исследования градиента концентрации альдостерона и ренина плазмы на разных уровнях венозного русла [6].

Основным методом лечения пациентов с ПГА является хирургический [43]. Медикаментозное лечение оправдано только при гиперплазии коры надпочечников.

### Вторичный гиперальдостеронизм

ВГА — это синдром, при котором повышенная продукция альдостерона обусловлена вненадпочечниковыми стимулами [5]. Данное состояние возникает как осложнение ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы, печени и почек, которые сопровождаются активацией РААС и гиперсекрецией ренина. Последний вызывает избыточную стимуляцию коры надпочечников и повышенный выброс альдостерона. Причинами ВГА могут быть сердечная недостаточность, злокачественная АГ, цирроз печени, синдром Бартера, дисплазия и стеноз почечных артерий, нефротический синдром, ренинома почек, почечная недостаточность. Он является транзиторным состоянием, возникающим при гипонатриемии (низкосолевого питания, диарея), уменьшении объема циркулирующей крови (кровопотеря, дегидратация), чрезмерном потреблении калия, длительном приеме некоторых лекарственных средств (диуретиков, оральных контрацептивов, слабительных).

Судить о распространенности ВГА сложно, так как нет его специфических клинических призна-

ков. Обычно он сопровождается гипокалиемией, алкалозом, высоким уровнем ренина и альдостерона в плазме крови. ВГА значительно ухудшает течение основного заболевания и нередко способствует появлению его осложнений. Так, возникший на фоне АГ, он приводит к еще большему повышению АД, развитию ГЛЖ, поражению сосудистой стенки, изменениям глазного дна (кровоизлияния, нейроретинопатия), ишемии тканей и почечной дисфункции [7].

Как указывалось выше, при ПГА наблюдается повышение уровня альдостерона, сочетающееся с низкой активностью ренина в плазме. Это связано с тем, что у таких пациентов секреция альдостерона не зависит от активности РААС, а его гиперпродукция по механизму обратной связи обуславливает уменьшение секреции ренина [26]. Напротив, при ВГА повышение концентрации альдостерона сочетается с высокой активностью ренина плазмы.

Таким образом, синдром гиперальдостеронизма, как первичный, так и вторичный, занимает весомое место в структуре резистентной АГ. В связи с множеством негативных патофизиологических эффектов, вызванных избыточной продукцией альдостерона, перспективным кажется их блокада. Поэтому возрастает интерес к роли антагонистов альдостерона в лечении АГ.

### Роль антагонистов альдостерона в лечении АГ

За последние 20 лет значительно изменились представления о синтезе альдостерона в организме человека [28]. Ранее полагали, что ИАПФ могут подавлять его синтез путем блокады РААС. Позднее было выявлено, что снижение выработки альдостерона на старте терапии ИАПФ является кратковременным, а затем его концентрация в крови вновь возрастает. Это обусловлено эффектом ускользания гормона из под лекарственного контроля. Согласно данным некоторых исследований, даже комбинации ИАПФ и АРА-2 не может в должной мере подавлять продукцию альдостерона, что объясняют наличием других, не зависящих от АПФ путей, его образования [3]. Также было показано, что альдостерон — всего лишь один из нескольких гормонов, связывающихся с минералокортикоидными рецепторами. При некоторых заболеваниях (таких, как сердечная недостаточность, АГ, ИМ, сахарный диабет, острое нарушение мозгового кровообращения) активация минералокортикоидных рецепторов может происходить и под действием кортизола, который при нормальных условиях не обладает подобным эффектом [28].

Открытие новых особенностей альдостерона явилось причиной изучения терапевтического

потенциала его блокаторов при сердечно-сосудистых заболеваниях и хронической болезни почек [34]. Неоспорима роль антагонистов альдостерона у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ после ИМ и при ХСН (NYHA 2-4 класса) [52]. Применение таких препаратов при резистентной АГ является относительно новым подходом, который по результатам ряда исследований позволяет добиться положительных результатов [13, 22].

Механизм действия антагонистов альдостерона обусловлен конкурентным связыванием с рецепторами альдостерона, расположенными внутри клетки и на ее мембране. Это приводит к блокированию биологических эффектов этого гормона. На сегодняшний день используются два препарата данной группы — давно известный спиронолактон и относительно недавно вошедший в практику эплеренон. Первый из них является неселективным и наряду с влиянием на рецепторы альдостерона связывается также с андрогеновыми, прогестероновыми и, в меньшей степени, глюкокортикоидными рецепторами; поэтому его длительное применение ограничено рядом побочных эффектов (гинекомастия, импотенция, нарушения менструального цикла, боли в молочных железах, гиперкалиемия). Эплеренон, являясь селективным антагонистом, избирательно связывается с рецепторами альдостерона и в меньшей степени влияет на другие рецепторы. Это уменьшает выраженность побочных эффектов (гиперкалиемия, повышение уровня креатинина в сыворотке крови) и увеличивает приверженность пациентов к терапии [23, 41].

Известно, что антагонисты альдостерона увеличивают диурез и натрийурез, задерживают калий, уменьшают воспалительный процесс в стенке сосудов, их ремоделирование и жесткость, ГЛЖ, фиброз миокарда, напряжение стенок ЛЖ, эндотелиальную дисфункцию, повышают вариабельность сердечного ритма, барорецепторную чувствительность, улучшают систолическую и диастолическую функцию ЛЖ, увеличивают NO-зависимую вазодилатацию и снижают активацию тромбоцитов [49].

По данным многих работ [29, 48], блокаторы альдостерона могут успешно применяться для снижения АД у пациентов с резистентной гипертензией, обусловленной гиперальдостеронизмом. Пока нет единого мнения, какой из препаратов этой группы лучше для данной категории больных. Согласно результатам исследования А. Karagiannis и соавт. [32], эплеренон (25-200 мг/сут) и спиронолактон (25-400 мг/сут) одинаково эффективны в достижении целевых уровней АД у пациентов с ПГА, хотя частота возникновения побочных эффектов при приеме спиронолактона несколько вы-

ше. В одном из исследований [41], где пациенты с АГ и ПГА получали спиронолактон (75-225 мг/сут) или эплеренон (100-300 мг/сут) в течение 16 недель, диастолическое АД в большей степени снизилось в группе спиронолактона ( $P < 0,001$ ), а частота неблагоприятных кардиологических исходов не различалась между группами. Однако в группе спиронолактона чаще развивалась гинекомастия (21,2 % против 4,5 %,  $P = 0,033$ ) и мастодиния (21,1 % против 0 %,  $P = 0,026$ ).

Следует отметить, что блокаторы альдостерона обладают гипотензивным действием не только у лиц с гиперальдостеронизмом. Есть данные [17, 50] об эффективном применении спиронолактона у пациентов с резистентной АГ и нормальным уровнем альдостерона в плазме крови. Так, например, в рандомизированном контролируемом исследовании ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial*) [20] был проведен анализ применения спиронолактона (средняя доза 25 мг/сут) у 1411 пациентов, резистентных к стандартной терапии. За время наблюдения (в среднем 1,3 года) среднее АД (156,9/85,3 мм рт. ст.) снизилось на 21,9/9,5 мм рт. ст. ( $P < 0,001$ ). При этом эффект лечения не зависел от пола, возраста, уровня альдостерона и наличия диабета. Отмена препарата вследствие побочных эффектов (гинекомастия, гиперкалиемия) потребовалась в 6 % случаев. Согласно результатам данного исследования, применение спиронолактона позволяет эффективно снижать АД у пациентов с неконтролируемой АГ в комбинации с тремя другими антигипертензивными препаратами. Подобные доказательства эффекта блокаторов альдостерона получены и в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании ASPIRANT (*The Addition of Spironolactone in Patients with Resistant Arterial Hypertension Trial*), проведенном на 117 больных с резистентной гипертензией [31], хотя другие авторы [50] полагают, что спиронолактон снижает лишь систолическое АД и только у пожилых.

Снижение АД на фоне приема антагонистов альдостерона у лиц с нормальной концентрацией этого гормона в плазме, вероятно, обусловлено повышением экспрессии его рецепторов на поверхности клеток [35]. При этом они особенно эффективно снижают АД у больных с резистентной АГ и различной сопутствующей патологией, в частности СД [40] и ожирением [15, 25]. В связи с этим в Рекомендациях Европейского общества кардиологов 2013 г. [24] подчеркивается необходимость назначения препаратов данной группы всем пациентам с резистентной АГ при отсутствии противопоказаний.

Помимо снижения АД до целевых уровней блокаторы альдостерона предупреждают или за-

медляют поражение органов-мишеней, что было подтверждено рядом исследований. Так, в работе *V. Pitt* и соавт. [42] эплеренон в дозе 200 мг/сут имел такую же эффективность, как и эналаприл (40 мг/сут) в уменьшении ГЛЖ после 9 мес непрерывной терапии у 202 пациентов с АГ. Комбинация эплеренона 200 мг/сут и эналаприла 10 мг/сут была еще более эффективной. Интересно, что на момент начала исследования у всех пациентов уровень альдостерона не выходил за пределы нормы.

Похожие результаты были получены и в исследовании *Y. Ori* и соавт. [39], в котором у 24 пациентов с ПГА через год применения низких доз спиронолактона —  $(33,3 \pm 13,7)$  мг/сут — наблюдалось снижение САД со  $(149,3 \pm 14,1)$  мм рт. ст. до  $(126,2 \pm 12,0)$  мм рт. ст. ( $P < 0,001$ ) и ДАД с  $(88,2 \pm 9,8)$  мм рт. ст. до  $(78,3 \pm 7,1)$  мм рт. ст. ( $P < 0,001$ ), а также уменьшение ГЛЖ.

Как уже упоминалось, при длительном приеме блокаторов альдостерона имеется риск возникновения побочных эффектов. Так, риск гиперкалиемии возрастает при комбинации антагонистов альдостерона с приемом НПВС или высоких доз ин-

гибиторов АПФ. Для предупреждения такого осложнения контроль уровня калия в крови следует проводить после 1-й и 4-й недель терапии, затем каждые 3 мес, а также через неделю после каждого изменения дозы [2]. Снижение дозы или отмена препарата необходимы при концентрации калия в сыворотке крови 5,5 ммоль/л и выше. При диарее или дегидратации, вызванной другими причинами, блокаторы альдостерона временно отменяют.

### Заключение

Таким образом, недостаточность контроля АД при резистентной АГ является одним из ведущих факторов сердечно-сосудистых осложнений и инвалидизации населения. Несмотря на то что многие вопросы, касающиеся диагностики и лечения резистентной АГ, уже подробно рассмотрены, недооцененной остается проблема гиперальдостеронизма. Это подчеркивает актуальность использования антагонистов альдостерона у пациентов с такой гипертензией. Дальнейшее проведение исследований в области использования препаратов этой группы, вероятно, откроет новые горизонты их применения.

### Список использованной литературы

1. *Багрий А. Э., Коваль Е. А.* Новая возможность комбинированной терапии при тяжелой артериальной гипертензии: эплеренон // *Здоров'я України.* — 2009. — № 18/1. — С. 11-13.
2. *Багрий А. Э., Лукашенко Л. В., Яковенко В. Г.* Селективный антагонист альдостерона Инспра (эплеренон) в лечении больных, перенесших инфаркт миокарда // *Медицина неотложных состояний.* — 2007. — № 1. — С. 62-68.
3. *Беловол А. Н., Князькова И. И.* Антагонисты минералкортикоидных (альдостероновых) рецепторов в лечении сердечной недостаточности // *Здоров'я України.* — Тематичний номер. — 2009. — Листопад. — С. 50-53.
4. *Ватутин Н. Т., Калинин Н. В., Столика О. И.* и др. Первичный альдостеронизм (синдром Конна): основные сведения и собственное наблюдение // *Укр. кардиол. журн.* — 2013. — № 4. — С. 61-66.
5. *Воронков Л. Г.* Альдостерон и его роль при сердечно-сосудистой патологии // *Сердечная недостаточность.* — 2013. — № 1. — С. 53-56.
6. *Рогаль Е. Ю., Бельцевич Д. Г., Фадеев В. В.* и др. Диагностика первичного гиперальдостеронизма // *Пробл. эндокринологии.* — 2010. — № 2. — С. 47-52.
7. *Сиренко Ю. Н.* Симптоматические формы АГ // *Укр. мед. часопис.* — 2008. — № 3. — С. 48-79.
8. *Сиренко Ю. М.* Виконання Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні (1999-2007 роки) // *Артеріальна гіпертензія.* — 2008. — № 2. — С. 30-35.
9. *Славнов В. Н., Савицкий С. Ю., Строганова Н. П.* Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у пациентов с гипертензивной болезнью и эндокринными гипертониями // *Укр. кардиол. журн.* — 2013. — № 4. — С. 111-116.
10. *Черенко С. М.* Діагностика і вибір лікувальної тактики у хворих з первинним гіперальдостеронізмом // *Здоров'я України.* — 2011. — № 1. — С. 58-59.
11. *Шальнова С. А.* Эпидемиология артериальной гипертензии в России: портрет больного // *Артериальная гипертензия.* — 2008. — № 2. — С. 72-80.
12. *Abad-Cardiel M., Alvarez-Álvarez B., Luque-Fernandez L.* et al. Hypertension caused by primary hyperaldosteronism: increased heart damage and cardiovascular risk // *Rev. Esp. Cardiol.* — 2013. — **66**, № 1. — P. 47-52.
13. *Adams M., Bellone J. M., Wright B. M., Rutecki G. W.* Evaluation and pharmacologic approach to patients with resistant hypertension // *Postgrad. Med.* — 2012. — **124**, № 1. — P. 74-82.
14. *Ahmed A. H., Gordon R. D., Taylor P.* Effect of atenolol on aldosterone/renin ratio calculated by both plasma Renin activity and direct Renin concentration in healthy male volunteers // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — **95**, № 7. — P. 3201-3206.
15. *Armario P., Oliveras A., de la Sierra A.* Resistant hypertension // *Rev. Clin. Esp.* — 2013. — **213**, № 8. — P. 388-393.
16. *Beuschlein F.* Regulation of aldosterone secretion: from physiology to disease // *Eur. J. Endocrinol.* — 2013. — **168**, № 6. — P. 85-93.
17. *Calhoun D. A.* Hyperaldosteronism as a common cause of resistant hypertension // *Annu. Rev. Med.* — 2013. — **64**. — P. 233-247.
18. *Calhoun D. A., Jones D., Textor S.* et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment — a

- scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Pressure Research // *Hypertension*. — 2008. — **51**. — P. 1403-1419.
19. *Catena C., Colussi G., Nadalini E.* et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment // *Arch. Intern. Med.* — 2008. — **168**. — P. 80-85.
  20. *Chapman N., Dobson J., Wilson S.* et al. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension // *Hypertension*. — 2007. — **49**, № 4. — P. 839-845.
  21. *Ćirić J., Žarković M., Beleslin B.* Fifty years of subclinical primary aldosteronism: importance of early diagnosis // *Srp. Arh. Celok. Lek.* — 2012. — **140**, № 11-12. — P. 800-805.
  22. *Clark D., Ahmed M. I., Calhoun D. A.* Resistant hypertension and aldosterone: an update // *Can. J. Cardiol.* — 2012. — **28**, № 3. — P. 318-325.
  23. *Epstein M., Calhoun D. A.* Aldosterone blockers (mineralocorticoid receptor antagonism) and potassium-sparing diuretics // *J. Clin. Hypertens.* — 2011. — **13**, № 9. — P. 644-648.
  24. *ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension 2013.* The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* — 2013. — **34**. — P. 2159-2219.
  25. *Ezequiel D. G., Paula R. B., Lovisi J. C.* et al. Spironolactone reduces blood pressure and albuminuria of obese hypertensive patients with metabolic syndrome // *J. Bras. Nefrol.* — 2013. — **35**, № 1. — P. 69-72.
  26. *Fardella C. E., Mosso L., Gómez-Sánchez C.* et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — **85**, № 5. — P. 1863-1867.
  27. *Funder J. W.* Reconsidering the roles of the mineralocorticoid receptor // *Hypertension*. — 2009. — **53**. — P. 286-290.
  28. *Funder J. W., Carey R. M., Fardella C.* et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — **93**, № 9. — P. 3266-3281.
  29. *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. — P. 1137-1142.
  30. *Gallay B.J., Ahmad S., Xu L.* et al. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio // *Am. J. Kidney Dis.* — 2001. — **37**, № 4. — P. 699-705.
  31. *Grassi G.* Evaluation of the ASPIRANT trial // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2012. — **13**, № 17. — P. 2573-2577.
  32. *Karagiannis A., Tziomalos K., Papageorgiou A.* et al. Spironolactone versus eplerenone for the treatment of idiopathic hyperaldosteronism // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2008. — **9**, № 4. — P. 509-515.
  33. *Levy D. G., Rocha R., Funder J. W.* Distinguishing the antihypertensive and electrolyte effects of Eplerenone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — **89**. — P. 2736-2740.
  34. *Lieb W., Larson M. G., Benjamin E. J.* et al. Multimarker approach to evaluate correlates of vascular stiffness: the Framingham Heart Study // *Circulation*. — 2009. — **119**, № 1. — P. 37-43.
  35. *McCurley A., Pires P. W., Bender S. B.* et al. Direct regulation of blood pressure by smooth muscle cell mineralocorticoid receptors // *Nat. Med.* — 2012. — **18**, № 9. — P. 1429-1433.
  36. *Milliez P., Girerd X., Plouin P. F.* et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — **45**. — P. 1243-1248.
  37. *Mosso L., Carvajal C., González A.* et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease // *Hypertension*. — 2003. — **42**, № 2. — P. 161-165.
  38. *Mulatero P., Bertello C., Garrone C.* et al. Captopril test can give misleading results in patients with suspect primary aldosteronism // *Hypertension*. — 2007. — **50**, № 2. — P. 26-27.
  39. *Ori Y., Chagnac A., Korzets A.* et al. Regression of left ventricular hypertrophy in patients with primary aldosteronism/low-renin hypertension on low-dose spironolactone // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2013. — **28**, № 7. — P. 1787-1793.
  40. *Oxlund C. S., Henriksen J. E., Tarnow L.* et al. Low dose spironolactone reduces blood pressure in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: a double blind randomized clinical trial // *J. Hypertens.* — 2013. — **31**, № 10. — P. 2094-2102.
  41. *Parthasarathy H. K., Ménard J., White W. B.* et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism // *J. Hypertens.* — 2011. — **29**, № 5. — P. 980-990.
  42. *Pitt B., Reichek N., Willenbrock R.* et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study // *Circulation*. — 2003. — **108**, № 15. — P. 1831-1838.
  43. *Quinkler M., Stewart P. M.* Treatment of primary aldosteronism // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — **24**, № 6. — P. 923-932.
  44. *Rosa J., Somlóová Z., Petrák O.* et al. Peripheral arterial stiffness in primary aldosteronism // *Physiol. Res.* — 2012. — **61**, № 5. — P. 461-468.
  45. *Simpson S. A., Tait J. F., Wettstein A.* et al. Isolation from the adrenals of a new crystalline hormone with especially high effectiveness on mineral metabolism // *Experientia*. — 1953. — **9**, № 9. — P. 333-335.
  46. *Sowers J. R., Whaley-Connell A., Epstein M.* Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension // *Ann. Intern. Med.* — 2009. — **150**, № 11. — P. 776-783.
  47. *Stowasser M.* Update in primary aldosteronism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — **94**, № 10. — P. 3623-3630.
  48. *Stowasser M., Ahmed A. H., Pimenta E.* et al. Factors affecting the aldosterone/renin ratio // *Horm. Metab. Res.* — 2012. — **44**, № 3. — P. 170-176.
  49. *Tsuchiya K., Yoshimoto T., Hirata Y.* Endothelial dysfunction is related to aldosterone excess and raised blood pressure // *Endocr. J.* — 2009. — **56**, № 4. — P. 553-559.
  50. *Vaclavik J., Sedlak R., Jarkovsky J.* et al. Effect of spironolactone in patients with resistant arterial hyper-



- tension in relation to age and sex: Insights from the aspirant trial // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* — 2012. — 7. — P. 1-7.
51. *Vasan R. S., Evans J. C., Larson M. G. et al.* Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — 351. — P. 33-41.
52. *Weinberger M. H., Roniker B., Krause S. L., Weiss R. J.* Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 2002. — 15, № 8. — P. 709-716.
53. *Xanthakis V., Vasan R. S.* Aldosterone and the risk of hypertension // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2013. — 15, № 2. — P. 102-107.
54. *Young W. F., Jr.* Primary aldosteronism: management issues // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2002. — 970. — P. 61-76.
55. *Zennaro M. C., Rickard A. J., Boulkroun S.* Genetics of mineralocorticoid excess: an update for clinicians // *Eur. J. Endocrinol.* — 2013. — 169, № 1. — P. 15-25.

Получено 28.11.2013

**РОЛЬ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМУ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ  
АНТАГОНІСТІВ АЛЬДОСТЕРОНУ ПРИ РЕЗИСТЕНТНІЙ  
АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ  
(огляд літератури)**

**М. Т. Ватуїн, А. М. Шевельок, Г. Е. Дегтярьова, С. С. Касем**

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького МОЗ України, 83003 Донецьк

Представлено відомості стосовно поширеності синдрому гіперальдостеронізму у пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією (АГ). Детально розглянуто синтез альдостерону, його фізіологічні та патологічні ефекти. Значну увагу приділено первинному та вторинному гіперальдостеронізму: причинам, поширеності, діагностиці. Особливі акценти зроблено на гіпотензивний ефект блокаторів альдостерону у пацієнтів з резистентною АГ. Проаналізовано ефективність застосування спіронолактону і еплеренону з метою зниження артеріального тиску у пацієнтів з АГ незалежно від рівня альдостерону плазми.

**THE ROLE OF HYPERALDOSTERONISM AND PROSPECTS OF USING  
ALDOSTERONE ANTAGONISTS IN RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION  
(review of literature)**

**M. T. Vatutin, A. M. Shevelyok, G. E. Degtiarova, S. S. Qaseim**

M. Gorky Donetsk National Medical University Ministry of Health Ukraine, 83003 Donetsk

Presented are the data regarding prevalence of hyperaldosteronism in patients with resistant arterial hypertension (AH). Synthesis of aldosterone, its physiological and pathological effects are described in details. Considerable attention is given to primary and secondary hyperaldosteronism, including causes, prevalence, diagnosis. A special emphasis is laid on the hypotensive effect of aldosterone receptor antagonists in patients with resistant AH. Analyzed was the efficacy of using spironolactone and eplerenone for reducing blood pressure in hypertensive patients regardless of the level of plasma aldosterone.