



Спиронолактон в терапии резистентной артериальной гипертензии

Павлова Т.В.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Статья посвящена вопросам клинического применения спиронолактона у больных с резистентной артериальной гипертензией (АГ). Анализируются наиболее значимые исследования, свидетельствующие о целесообразности использования у пациентов с резистентной АГ антагонистов альдостерона, и в первую очередь – спиронолактона. В последние годы получено большое количество доказательств не только высокой эффективности данного лекарственного средства, но и его безопасности, при условии использования в дозах, изучавшихся в клинических исследованиях. Спиронолактон в комбинации с 3-компонентной гипотензивной терапией является многообещающей стратегией лечения резистентной АГ.

Ключевые слова:
спиронолактон,
артериальная гипертензия,
рефрактерность

Кардиология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. № 3. С. 24–30.
doi: 10.24411/2309-1908-2018-13001

Статья поступила в редакцию: 07.08.2018. Принята в печать: 20.08.2018.

Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension

Pavlova T.V.

Samara State Medical University

This article is concerned with spironolactone for clinical management of patients with resistant arterial hypertension. The most significant studies were analyzed, in all of them there were results indicating the advisability of aldosterone antagonists (first of all, spironolactone) administration to patients with resistant arterial hypertension. Over the last years, bulk of evidence has been obtained not only for high efficacy of the drug, but also for its safety, in case of its administration in doses that were studied in the clinical trials. Spironolactone in combination with three-component antihypertensive therapy is a promising strategy for the treatment of resistant hypertension.

Keywords:
spironolactone,
hypertension,
refractory

Cardiology: News, Opinions, Training. 2018; 6 (3): 24–30.

doi: 10.24411/2309-1908-2018-13001

Received: 07.08.2018. Accepted: 20.08.2018.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АА – антагонист альдостерона
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ДАД – диастолическое АД

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
САД – систолическое АД
ESC – Европейское общество кардиологов

Артериальная гипертензия (АГ) – одно из наиболее широко распространенных заболеваний. Согласно данным С.К. Chow и соавт. [1], доля лиц с повышенным уровнем артериального давления (АД) в общей популяции достигает 41%. Неконтролируемая АГ достоверно повышает риск развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний, приводящих ежегодно к инвалидизации и смертности значительного числа пациентов [2]. В настоящее время разработан и широко внедрен в клиническую практику целый ряд высокоэффективных антигипертензивных препаратов, однако их широкое применение далеко не всегда позволяет достичь целевых значений АД. Несмотря на большие государствен-

ные вложения и реализацию федеральных программ по борьбе с социально значимыми заболеваниями, доля пациентов, которые эффективно контролируют уровень АД в процессе терапии, составляет от 18 до 55% [3, 4].

В настоящее время широко обсуждается проблема резистентной АГ, под которой подразумевается невозможность достижения целевого АД <140/90 мм рт.ст. у большинства пациентов с АГ (или <130/80 мм рт.ст. у пациентов с сахарным диабетом и почечной недостаточностью), несмотря на прием трех антигипертензивных препаратов различных классов и более (один из которых диуретик) в дозах, близких к максимальным [5]. Согласно результатам исследований ALLHAT и Syst-Eur [3, 6], около

45% пациентов остались рефрактерными к проводимой антигипертензивной терапии спустя год после рандомизации, несмотря на качественное наблюдение, контролируруемую схему титрации и использование комбинаций гипотензивных препаратов, предусмотренных протоколами данных исследований.

Однако следует разграничивать термины «резистентная» и «псевдорезистентная» АГ. Причинами последней являются недиагностированные вторичные АГ, гипертензия «белого халата», назначение лекарственных препаратов в неоптимальных дозах, нарушение правил измерения АД (однократные вместо 2–3-кратных, использование манжеты неподходящего размера, отсутствие отдыха больного в течение нескольких минут перед процедурой, курение перед измерением АД, расположение манжеты выше или ниже уровня сердца) [7, 8]. Однако основной причиной псевдорезистентности к терапии является низкая приверженность пациентов к лечению. Например, согласно данным исследований ПРИЗМА и АРГУС-2, только 20–30% российских пациентов должным образом соблюдают рекомендации лечащих врачей [9, 10].

Распространенность резистентной АГ в общей популяции варьирует от 9,5 до 12,8% [11, 12]. Именно у этих больных особенно высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений вследствие длительного воздействия на органы-мишени повышенного АД, а также в связи с большой распространенностью в данной популяции пациентов таких заболеваний, как сахарный диабет и хронические болезни почек. Действующие в настоящее время клинические рекомендации Европейского кардиологического общества (ESC) указывают, что у пациентов данного профиля может быть эффективным назначение третьим или четвертым препаратом в составе комбинированной терапии антагониста альдостерона (АА) – спиронолактона [13]. Физиологические и патофизиологические эффекты стероидного гормона коры надпочечников альдостерона активно изучались с момента его открытия в середине XX в. Именно тогда были заложены основные понятия о функционировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и определена ее ведущая роль в патогенезе различных заболеваний. С того же момента и до настоящего времени активно разрабатываются фармакологические способы нейрогормональной блокады.

Спиронолактон – структурный аналог альдостерона, отличающийся от последнего добавленным к стероидной полициклической основе лактонным кольцом. Данный препарат под названием «молекула SC-8109» был разработан уже в 50-е гг. XX в. и сразу же стал активно использоваться в качестве диуретического средства у больных с отечным синдромом при застойной сердечной недостаточности и портальной циррозе печени. С начала 60-х гг. была установлена его эффективность и при АГ, и данный препарат получил широкое распространение в клинической практике [14]. Механизм действия спиронолактона заключается в конкурентной ингибиции рецепторов к альдостерону.

Синтез и секреция альдостерона происходят преимущественно в коре надпочечников под влиянием ангиотензина II. Рецепторы к альдостерону расположены

в разных органах и тканях, однако первыми были открыты рецепторы, расположенные в дистальных канальцах почек. Взаимодействуя с данными рецепторами, альдостерон увеличивает реабсорбцию ионов натрия и водорода в обмен на ионы калия и магния, выводящиеся из организма. Активация данных рецепторов в условиях различных патологических процессов вызывает антидиуретические эффекты, проявляющиеся задержкой жидкости в организме, повышением АД и усилением отечного синдрома. Спиронолактон, конкурентно блокируя рецепторы к альдостерону, оказывает противоположное – диуретическое и натрий-уретическое действие, сохраняя при этом ионы калия в организме. Так как в дистальных отделах нефрона реабсорбируется небольшое количество натрия, диуретический эффект от применения АА выражен умеренно, однако он может быть существенно усилен при совместном применении с петлевыми и тиазидными диуретиками. Все эти эффекты позволяют успешно использовать спиронолактон в лечении пациентов с резистентной АГ.

Исследование PATHWAY-2 (Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based therapy number 2) было проведено при поддержке Британского фонда по борьбе с заболеваниями сердца и Национального института исследований в области здоровья [15]. Дизайн данного исследования был перекрестным, всего было рандомизировано 335 пациентов с резистентной АГ, которая определялась как отсутствие контроля АД, несмотря на лечение максимально переносимыми дозами трех антигипертензивных препаратов. Пациенты, исходно получавшие антагонист РААС, блокатор кальциевых каналов и диуретик, после рандомизации в течение четырех 12-недельных циклов последовательно принимали четвертый антигипертензивный препарат – спиронолактон (25–50 мг), доксазозин (4–8 мг), биспролол (5–10 мг) и плацебо. Периодов отмывания между циклами предусмотрено не было.

Исходно средние значения систолического и диастолического АД (САД и ДАД) при домашнем измерении составляли 147,6 и 84,2 мм рт.ст., при измерении в клинике – 157,0 и 90,0 мм рт.ст. соответственно. Результаты данного исследования показали, что максимальная степень снижения САД была получена при лечении спиронолактоном – на 12,8 мм рт.ст. при домашнем измерении и на 20 мм рт.ст. при измерении в клинике. По сравнению с плацебо добавление спиронолактона к лечению 3 вышеперечисленными препаратами привело к дополнительному снижению САД при домашнем измерении на 8,7 мм рт.ст., а при сравнении с результатами, которые были достигнуты на фоне доксазозина и биспролола, – на 4,26 мм рт.ст. К моменту окончания исследования целевых значений АД удалось достичь почти у 60% пациентов, принимавших спиронолактон, в то время как при лечении доксазозином – у 42% пациентов, биспрололом – у 44% пациентов. При этом на фоне лечения спиронолактоном не было отмечено проблем, связанных с безопасностью, однако исследователи акцентируют внимание на том, что у пациентов, принимающих препарат на долгосрочной основе, врачи должны контролировать уровень калия в сыворотке крови и состояние функции почек.

И НЕВАЖНО
СКОЛЬКО
СТУПЕНЕК...



СПИРОНОЛАКТОН
Верошпирон
Калийсберегающий диуретик

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

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

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

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



RGD:86368/RU



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия)
Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 8
тел.: +7 (495) 987 1555, www.g-richter.ru

Рег. уд. – капсулы 25 мг ПН№011953/01 от 5.11.2013,
таблетки 50 и 100 мг ПН№012681/01 от 18.02.2015

Двойное слепое плацебо-контролируемое мультицентровое исследование ASPIRANT-EXT [16] показало, что через 8 нед от начала лечения спиронолактоном в низких дозах было отмечено снижение уровней САД на 9,8; 13,0; 10,5, и 9,9 мм рт.ст. ($p < 0,001$ во всех случаях) при измерении в дневные и ночные часы, а также по результатам суточного мониторирования АД и офисного АД соответственно. Аналогичные параметры для ДАД составили 3,2; 6,4; 3,5 и 3,0 мм рт.ст. ($p = 0,013$, $p < 0,001$, $p = 0,005$ и $p = 0,003$ соответственно). Целевого уровня САД через 8 нед лечения достигли 73% пациентов, принимавших спиронолактон, и 41% – принимавших плацебо ($p = 0,001$). Исследователи делают вывод, что у пациентов с резистентной АГ спиронолактон достоверно снижает САД и ДАД и значительно улучшает возможности контроля АГ. Кроме того, авторы данной работы характеризуют безопасность спиронолактона как «отличную».

Об эффективности и безопасности спиронолактона в таких сложных для контроля АД подгруппах пациентов, как больные с синдромом ночного апноэ, ожирением и хронической болезнью почек, сообщают М. Adams и соавт. [17]. Интересными представляются результаты исследования DENERVHTA, согласно которым лечение больных с истинной резистентной АГ спиронолактоном эффективнее, чем выполнение им симпатической денервации почек. Так, различие уровней АД между группами для САД составило 17,9 мм рт.ст. [95% доверительный интервал (ДИ) от –30,9 до –4,9; $p = 0,010$], для диастолического АД (ДАД) – 6,6 мм рт.ст. (95% ДИ от –12,9 до –0,3; $p = 0,041$) [18].

Г. Liu и соавт. [19] опубликовали результаты метаанализа 3 рандомизированных (РКИ) и 10 наблюдательных клинических исследований, в целом включавших 2640 пациентов с резистентной АГ, в комбинированной гипотензивной терапии у которых использовался АА (спиронолактон или эплеренон). Согласно результатам РКИ, присоединение к исходной терапии одного из АА позволило дополнительно снизить уровни САД и ДАД на 16,5 мм рт.ст. (95% ДИ от –30,0 до –3,0) и 4,1 мм рт.ст. (95% ДИ от –7,8 до –0,32) соответственно в сравнении с контрольной группой, представители которой не получали АА. В наблюдательных исследованиях сравнение проводилось с уровнем АД до присоединения к лечению АА, при этом его показатели снизились на 19,7 мм рт.ст. (95% ДИ от –23,2 до –16,2) для САД и на 9,1 мм рт.ст. (95% ДИ от –10,3 до –7,8) для ДАД. Также было установлено, что исходный уровень САД является предиктором эффективности лечения АА – так, у пациентов со значением САД > 150 мм рт.ст. до начала лечения было получено более значительное его снижение (на 23,1 мм рт.ст.), чем у пациентов с исходным уровнем САД ≤ 150 мм рт.ст. (на 15,4 мм рт.ст.), $p < 0,001$. В рамках данного анализа была выполнена отдельная оценка терапии спиронолактоном, которая показала, что использование этого лекарственного средства у пациентов с резистентной АГ в дозах > 50 мг характеризуется эффективностью и безопасностью.

Эти данные подтверждает и метаанализ, проведенный Н. Guo и Q. Xiao [20], включавший РКИ и наблюдательные исследования. Целью данной работы также было изучение эффективности и безопасности спиронолактона у па-

циентов с резистентной АГ. Авторы использовали базы данных Pubmed, EMBASE и Cochrane. Согласно полученным результатам, в РКИ дополнительное снижение уровней САД и ДАД после присоединения к схеме гипотензивного лечения спиронолактона составило 20,56 мм рт.ст. (95% ДИ от –36,47 до –4,65 мм рт.ст.) и 6,04 мм рт.ст. (95% ДИ от –10,24 до –1,85 мм рт.ст.) соответственно. В наблюдательных исследованиях снижение САД и ДАД составило 20,73 мм рт.ст. (95% ДИ от –25,62 до –15,83 мм рт.ст.) и 8,94 мм рт.ст. (95% ДИ от –10,82 до –7,05 мм рт.ст.) соответственно. Авторы также отмечают благоприятный профиль безопасности спиронолактона и в итоге делают вывод о целесообразности его использования у пациентов с резистентной АГ.

С целью более точного определения доказательств преимуществ спиронолактона и оценки его эффективности и безопасности при терапии резистентной АГ С. Wang и соавт. был проведен метаанализ пяти РКИ (553 пациента) [21]. Дополнение антигипертензивной терапии спиронолактоном при сравнении с контрольной группой способствовало существенному снижению 24-часового амбулаторного САД (на 10,50 мм рт.ст., 95% ДИ от –12,30 до –8,71; $p < 0,001$) и 24-часового амбулаторного ДАД (на 4,09 мм рт.ст., 95% ДИ от –5,28 до –2,91; $p < 0,001$), дневного амбулаторного САД (на 10,20 мм рт.ст., 95% ДИ от –12,41 до –7,99; $p < 0,001$) и дневного амбулаторного ДАД (на 4,14 мм рт.ст., 95% ДИ от –5,50 до –2,78; $p < 0,001$), ночного амбулаторного САД (на 10,02 мм рт.ст., 95% ДИ от –12,63 до –7,41; $p < 0,001$) и ночного амбулаторного ДАД (на 3,21 мм рт.ст., 95% ДИ от –4,84 до –1,58; $p < 0,001$), стационарного САД (на 16,99 мм рт.ст., 95% ДИ от –25,04 до –8,95; $p < 0,001$) и стационарного ДАД (на 6,18 мм рт.ст., 95% ДИ от –9,30 до –3,05; $p < 0,001$). Однако авторы отмечают, что при добавлении к основному лечению спиронолактона в сыворотке крови незначительно увеличивается уровень калия (на 0,181 ммоль/л, 95% ДИ 0,042–0,319; $p = 0,011$). Авторы делают вывод, что комбинация спиронолактона и трехкомпонентной антигипертензивной терапии у пациентов с резистентной АГ эффективна и относительно безопасна.

Клиницистам необходимо учитывать, что назначение именно низких доз спиронолактона (< 50 мг) представляется оптимальным подходом в лечении пациентов с резистентной АГ, так как это не только обеспечивает высокий антигипертензивный эффект, но и позволяет избежать развития побочных явлений. Кроме того, доказано существование дозозависимого эффекта спиронолактона в отношении снижения АД, однако при повышении дозы > 50 мг/сут степень антигипертензивного эффекта не увеличивается, а частота развития антиандрогенных побочных эффектов может нарастать [16]. Попытки уменьшить риск их развития привели к созданию новой молекулы, обладающей свойством блокады рецепторов к альдостерону, – эплеренона.

Принципиальным отличием структуры эплеренона от спиронолактона является замещение карбоксиметильной группы при атоме углерода 17, что заметно снижает его аффинность к другим стероидным рецепторам по

сравнению со спиронолактоном и обеспечивает малую вероятность возникновения антиандрогенных побочных эффектов, в частности гинекомастии. В то же время необходимо помнить, что эплеренон характеризуется меньшей антигипертензивной эффективностью, так как его антагонистическая активность к альдостероновым рецепторам составляет лишь 60% активности спиронолактона [22]. Тем не менее рекомендации ESC по ведению пациентов с АГ (2013 г.) допускают возможность назначения эплеренона в качестве альтернативы спиронолактону. С этой точки зрения интересен анализ данных об использовании АА у пациентов с резистентной АГ, выполненный Н. Narayan и D.J. Webb [23]. Оценив исследования в этой области, опубликованные за период с 2013 по 2015 г., авторы делают вывод о наличии к настоящему моменту достоверных доказательств целесообразности использования данного класса лекарственных препаратов у пациентов с резистентной АГ, при этом именно спиронолактон рассматривается в качестве препарата первого выбора в лечении больных данного профиля. Авторы также заявляют о необходимости включения данной рекоменда-

ции в современные клинические руководства. Аналогичные выводы делают также J.C. Yugar-Toledo и соавт., опубликовавшие обзор доступной доказательной базы по данной проблеме [24]. Кроме того, авторы обращают особое внимание на важность соблюдения в лечении любого пациента с АГ таких рекомендаций, как приверженность адекватному режиму питания и двигательной активности, а также оптимальному фармакологическому лечению базовыми антигипертензивными препаратами.

Таким образом, к настоящему моменту доступны результаты целого ряда исследований, свидетельствующих о целесообразности использования у пациентов с резистентной АГ антагонистов альдостерона, и в первую очередь – спиронолактона. В последние годы получено большое количество доказательств не только высокой эффективности данного лекарственного средства, но и его безопасности, при условии использования в дозах, изучавшихся в клинических исследованиях. Спиронолактон в комбинации с 3-компонентной гипотензивной терапией является многообещающей стратегией лечения резистентной АГ.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Павлова Татьяна Валентиновна – доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального развития ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России
E-mail: pvtvsam63@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S., Islam S. et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries // JAMA. 2013. Vol. 310, N 9. P. 959–968.
2. James P.A., Oparil S., Carter B.L. et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) // JAMA. 2014. Vol. 311, N 5. P. 507–520.
3. ALLHAT Offers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. 2002. Vol. 288, N 23. P. 2981–2997.
4. Pepine C.J., Handberg E.M., Rhonda M. et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil SR / Trandolapril Study (INVEST): a Randomized Controlled Trial // JAMA. 2003. Vol. 290, N 21. P. 2805–2861.
5. 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 Blood Pressure Research // Hypertension. 2008. Vol. 51. P. 1403–1419.
6. Bulpitt C.J., Beckett N.S., Fletcher A.E. et al.; Syst-Eur Investigators. Withdrawal from treatment in the Syst-Eur Trial // J. Hypertens. 2002. Vol. 20, N 2. P. 339–346.
7. Moser M., Setaro F.J. Resistant or difficult-to-control hypertension // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 355, N 4. P. 385–392.
8. Sarafidis P.A., Bakris G.L. State of hypertension management in the United States: confluence of risk factors and the prevalence of resistant hypertension // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2008. Vol. 10, N 2. P. 130–139.
9. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Исикова Х.В. Повышение приверженности и мотивации к антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией с помощью образовательных программ и рационального применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла. Результаты исследования ПРИЗМА // Кардиология. 2010. Т. 50, № 11. С. 17–26.
10. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Старостина Е.Г. и др. Проблемы взаимодействия врача и пациента и контроль артериальной гипертензии в России. Основные результаты Российской научно-практической программы АРГУС-2 // Кардиология. 2007. Т. 47, № 3. С. 38–47.
11. Acelayado M.C., Pisoni R., Dudenbostel T. et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2012. Vol. 14. P. 7–12.
12. Kumbhani D.J., Steg P.G., Cannon C.P. et al. REACH Registry Investigators. Resistant hypertension: a frequent and ominous finding among hypertensive patients with atherothrombosis // Eur. Heart J. 2013. Vol. 34. P. 1204–1214.

13. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34. P. 2159–2219.
14. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А. Антагонисты альдостерона. Современные представления о механизмах действия и эффектах спиронолактона // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017. Т. 13, № 2. С. 263–269.
15. Williams B., MacDonald T.M., Morant S. et al. 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. Vol. 386. P. 2059–2068.
16. Václavík J., Sedlák R., Jarkovský J. et al. Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ASPIRANT-EXT) // *Medicine (Baltimore).* 2014. Vol. 93, N 27. P. e162.
17. Adams M., Bellone J.M., Wright B.M. et al. Evaluation and pharmacologic approach to patients with resistant hypertension // *Postgrad. Med.* 2012. Vol. 124, N 1. P. 74–82.
18. Oliveras A., Armario P., Clarà A. et al. Spironolactone versus sympathetic renal denervation to treat true resistant hypertension: results from the DENERVHTA study – a randomized controlled trial // *J. Hypertens.* 2016. Vol. 34, N 9. P. 1863–1871.
19. Liu G., Zheng X.X., Xu Y.L. et al. Effect of aldosterone antagonists on blood pressure in patients with resistant hypertension: a meta-analysis // *J. Hum. Hypertens.* 2015. Vol. 29, N 3. P. 159–166.
20. Guo H., Xiao Q. Clinical efficacy of spironolactone for resistant hypertension: a meta-analysis from randomized controlled clinical trials // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015. Vol. 8, N 5. P. 7270–7278.
21. Wang C., Xiong B., Huang J. Efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials // *Heart Lung Circ.* 2016. Vol. 25. P. 1021–1030.
22. Parthasarathy K.H., Menard J., White W.B. 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. Vol. 29. P. 980–990.
23. Narayan H., Webb D.J. New evidence supporting the use of mineralocorticoid receptor blockers in drug-resistant hypertension // *Curr. Hypertens. Rep.* 2016. Vol. 18, N 5. P. 34.
24. Yugar-Toledo J.C., Modolo R., de Faria A.P., Moreno H. Managing resistant hypertension: focus on mineralocorticoid-receptor antagonists // *Vasc. Health Risk Manag.* 2017. Vol. 13. P. 403–411.

REFERENCES

1. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S., Islam S., et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA.* 2013; 310 (9): 959–68.
2. James P.A., Oparil S., Carter B.L., et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014; 311 (5): 507–20.
3. ALLHAT Offers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002; 288 (23): 2981–97.
4. Pepine C.J., Handberg E.M., Rhonda M., et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil SR / Trandolapril Study (INVEST): a Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2003; 290 (21): 2805–61.
5. 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 Blood Pressure Research. *Hypertension.* 2008; 51: 1403–19.
6. Bulpitt C.J., Beckett N.S., Fletcher A.E., et al. Syst-Eur investigators. Withdrawal from treatment in the Syst-Eur Trial. *J Hypertens.* 2002; 20 (2): 339–46.
7. Moser M., Setaro F.J. Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med.* 2006; 355 (4): 385–92.
8. Sarafidis P.A., Bakris G.L. State of hypertension management in the United States: confluence of risk factors and the prevalence of resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008; 10 (2): 130–9.
9. Kobalava Zh.D., Willewal'de S.V., Isikova Kh.V. Elevation of compliance and motivation to antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension by way of educational programs and rational use of angiotensin converting enzyme perindopril. Results of the PRISMA Study. *Kardiologiya [Cardiology].* 2010; 50 (11): 17–26. (in Russian)
10. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Starostina E.G., et al. Problems of doctor-patient interaction and control of arterial hypertension in Russia. Main results of the Russian scientific and practical program ARGUS-2. *Kardiologiya [Cardiology].* 2007; 47 (3): 38–47. (in Russian)
11. Acelayado M.C., Pisoni R., Dudenbostel T., et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012; 14: 7–12.
12. Kumbhani D.J., Steg P.G., Cannon C.P., et al. REACH Registry Investigators. Resistant hypertension: a frequent and ominous finding among hypertensive patients with atherothrombosis. *Eur Heart J.* 2013; 34: 1204–14.
13. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2013; 34: 2159–219.
14. Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A. Aldosterone antagonists. Modern views on the mechanism of action and effects of spironolactone. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology].* 2017; 13 (2): 263–69. (in Russian)
15. Williams B., MacDonald T.M., Morant S., et al. 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: 2059–68.
16. Václavík J., Sedlák R., Jarkovský J., et al. Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ASPIRANT-EXT). *Medicine (Baltimore).* 2014; 93 (27): e162.

17. Adams M., Bellone J.M., Wright B.M., et al. Evaluation and pharmacologic approach to patients with resistant hypertension. *Postgrad Med.* 2012; 124 (1): 74–82.
18. Oliveras A., Armario P., Clarà A., et al. Spironolactone versus sympathetic renal denervation to treat true resistant hypertension: results from the DENERVHTA study – a randomized controlled trial. *J Hypertens.* 2016; 34 (9): 1863–71.
19. Liu G., Zheng X.X., Xu Y.L., et al. Effect of aldosterone antagonists on blood pressure in patients with resistant hypertension: a meta-analysis. *J Hum Hypertens.* 2015; 29 (3): 159–66.
20. Guo H., Xiao Q. Clinical efficacy of spironolactone for resistant hypertension: a meta-analysis from randomized controlled clinical trials. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8 (5): 7270–8.
21. Wang C., Xiong B., Huang J. Efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart Lung Circ.* 2016; 25: 1021–30.
22. Parthasarathy K.H., Menard J., White W.B. 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: 980–90.
23. Narayan H., Webb D.J. New evidence supporting the use of mineralocorticoid receptor blockers in drug-resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2016; 18 (5): 34.
24. Yugar-Toledo J.C., Modolo R., de Faria A.P., Moreno H. Managing resistant hypertension: focus on mineralocorticoid-receptor antagonists. *Vasc Health Risk Manag.* 2017; 13: 403–11.