УДК 616.12-008.331:616.39]-008.9

Н. Т. ВАТУТИН[1,2], А. Н. ШЕВЕЛЕК[1], А. Э. ДЕГТЯРЕВА[1], И. А. ПЕРУЕВА[1]

ВЛИЯНИЕ АНТАГОНИСТОВ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА УРОВЕНЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

[1]Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина, e-mail: An_home@mail.ru
[2]Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака, Донецк, Украина

Гиперальдостеронемия играет важную роль в патогенезе резистентной артериальной гипертензии (АГ). Повышенная активность альдостерона нередко наблюдается и у лиц с избыточным весом. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (МКР) могут использоваться при лечении резистентной АГ у таких пациентов, однако взаимосвязь между эффективностью их применения и массой тела не изучена.

Проведена сравнительная оценка эффективности антагонистов МКР при комплексном лечении пациентов с резистентной АГ, имеющих нормальный вес, избыточную массу тела и страдающих от ожирения.

В исследовании приняли участие 54 пациента (21 мужчина и 33 женщины, средний возраст 54,5 ± 7,1 года) с резистентной АГ, у которых исходный уровень офисного артериального давления (АД) был выше 140/90 мм рт. ст., несмотря на прием трех антигипертензивных препаратов, включая диуретик. Основными критериями исключения являлись наличие у пациента вторичной АГ и первичного гиперальдостеронизма. Пациенты были разделены на две группы: в 1-ю (n = 24) вошли лица с индексом массы тела (ИМТ) менее 25 кг/м^2, во 2-ю (n = 30) – с ИМТ 25 кг/м^2 и более. Всем пациентам дополнительно был назначен антагонист МКР спиронолактон в дозе 25 мг/сут с последующим титрованием до 50 мг/сут при отсутствии достижения целевых цифр АД. Исходно и спустя 6 мес. после лечения всем пациентам измеряли офисное АД, проводили мониторирование АД с оценкой среднесуточного систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД.

Исходно существенных различий по уровню среднесуточного АД (141,2 ± 3,6/84,7 ± 2,4 мм рт. ст. – в 1-й группе и 141,2 ± 3,9/84,2 ± 1,8 мм рт. ст. – во 2-й) и антигипертензивной терапии между пациентами групп не было (p > 0,05). За период лечения в обеих группах было достигнуто достоверное (p < 0,05) снижение среднесуточного САД и ДАД по сравнению с исходным уровнем, более выраженное (p = 0,02) во 2-й группе (в среднем на 11,7 ± 0,5/5,8 ± 1,4 мм рт. ст.), чем в 1-й (в среднем на 8,9 ± 0,7/3,9 ± 1,5 мм рт. ст.). Целевые цифры среднесуточного АД были достигнуты у 12 (50 %) пациентов 1-й группы и у 24 (80 %) – 2-й (χ^2 = 4,13; p = 0,04).

Добавление антагонистов МКР к комплексному лечению пациентов с резистентной АГ позволило снизить АД, особенно у лиц с избыточной массой тела и ожирением.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, индекс массы тела, избыточная масса тела, ожирение.

M. T. VATUTIN[1,2], A. M. SHEVELOK[1], G. E. DEGTIAROVA[1], I. O. PERUEVA[1]

EFFECT OF MINERALOCORTICOID RECEPTOR ANTAGONISTS ON THE ARTERIAL BLOOD PRESSURE LEVEL IN PATIENTS WITH DIFFERENT BODY MASS

[1]M. Gorkiy Donetsk Medical National University, Donetsk, Ukraine, e-mail: An_home@mail.ru
[2]V. K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, Donetsk, Ukraine

Hyperaldosteronism plays a crucial role in the pathogenesis of resistant arterial hypertension. Increased aldosterone concentration often follows obesity. Mineralocorticoid receptor antagonists are expected to reduce the blood pressure (BP) in hypertensive patients, but the correlation between their efficiency and the body mass of patients has not been yet found.

The efficiency of mineralocorticoid receptor antagonists in the complex therapy of resistant arterial hypertension in patients with normal body mass, overweight and obesity was compared in this study.

The study included 54 non-black patients (21 men, 33 women, the mean age 54.5 ± 7.1 years) with resistant arterial hypertension defined as the baseline office BP of more than 140/90 mm Hg despite an intensive treatment with at least three antihypertensive agents, one of which was a diuretic. The main exclusion criteria were the secondary hypertension and the

primary hyperaldosteronism. All patients were divided into 2 groups: 1st group (n = 24) included patients with the body mass index (BMI) < 25 kg/m^2, 2nd one (n = 30) consisted of people with the increased BMI (≥ 25 kg/m^2). Mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone (25–50 mg/d) was additionally prescribed to all patients. On the baseline and after 6 month of treatment all patients underwent office BP measurements and 24-hour BP measurements with the mean systolic and diastolic BP assessment.

There were no significant differences in the level of the mean 24-hour BP (141.2 ± 3.6/84.7 ± 2.4 mm Hg in the 1st group and 141.2 ± 3.9/84.2 ± 1.8 mm Hg in the 2nd group) and antihypertensive therapy between the groups on the baseline (p > 0.05). After 6 month the mean 24-hour systolic and diastolic BP significantly reduced in the both groups (p < 0.05) with the greatest decrease (p = 0.02) in the 2nd group (mean 11.7 ± 0.5/5.8 ± 1.4 mm Hg) in comparison to the 1st group (mean 8.9 ± 0.7/3.9 ± 1.5 mm Hg). The target BP level was achieved in 12 (50 %) patients of the 1st group and in 24 (80 %) patients of the 2nd one (χ^2 = 4.13, p = 0.04).

Addition of mineralocorticoid receptor antagonists to the complex therapy of resistant arterial hypertension leads to a BP decrease, especially in patients with overweight and obesity.

Keywords: resistant arterial hypertension, blood pressure, mineralocorticoid receptor antagonists, body mass index, overweight, obesity.

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) – одно из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. АГ страдает каждый четвертый житель нашей планеты, и она является одной из ведущих причин снижения трудоспособности, инвалидизации и смертности населения всего Земного шара [1]. Несмотря на большой арсенал безопасных и эффективных антигипертензивных препаратов, далеко не у каждого пациента удается достичь целевого уровня артериального давления (АД). В определенной мере это связано с все большей распространенностью резистентной АГ, которая, по разным данным, составляет от 10 до 30 % всех случаев АГ [2].

Клинические и экспериментальные исследования демонстрируют тесную взаимосвязь между резистентной АГ и избытком жировой ткани, а авторы современных работ, подробно изучающие механизмы резистентной АГ, не исключают вклада гиперальдостеронизма в ее развитие [3, 4]. Так, имеются данные, что первичный гиперальдостеронизм (ПГА) является причиной почти четверти всех случаев резистентных АГ [5, 6]. Результаты крупного исследования Framingham Offspring Study с участием 1688 пациентов также демонстрируют прямую взаимосвязь между повышенным уровнем альдостерона плазмы и высоким АД [7].

В то же время механизм возникновения резистентной АГ у пациентов с избытком жировой ткани понятен не до конца. Вероятно, ее причиной также является гиперальдостеронизм, возникающий вторично вследствие избыточной продукции этого гормона надпочечниками и самими адипоцитами. Таким образом, не исключено, что у лиц с избытком жировой ткани чрезмерная активация одновременно нескольких механизмов продукции альдостерона приводит к существенному увеличению концентрации этого гормона в организме и запускает множество патологических путей возникновения АГ. В связи с этим есть основания полагать, что антагонисты минералокортикоидных рецепторов (МКР) будут более эффективны в лечении резистентной АГ у лиц с избыточной массой тела и ожирением, однако эта гипотеза еще не изучена.

Цель данного исследования – сравнительная оценка эффективности антагонистов минералокортикоидных рецепторов в комплексном лечении пациентов с резистентной артериальной гипертензией, имеющих нормальный вес, избыточную массу тела и страдающих ожирением.

Материалы и методы исследования. После подписания информированного согласия, скринировано 65 пациентов с подозрением на наличие резистентной АГ. Критериями исключения являлись: прием антагонистов МКР на момент скрининга, наличие вторичной АГ, в том числе ПГА, болезни Аддисона, сахарного диабета (СД) первого типа, инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения в течение предшествующих 3 мес., нестабильной стенокардии, других заболеваний в стадии декомпенсации, выявленных при осмотре или по данным амбулаторной карты пациента, уровень K плазмы более 5,5 ммоль/л, Na плазмы – 136 ммоль/л, креатинина – более 220 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации – 60 мл/мин, беременность, алкогольная и наркотическая зависимость. Все пациенты подверглись wash-out периоду, который предусматривал отмену антигипертензивных средств центрального действия (если таковые принимались) и титрование доз основных групп препаратов до максимально переносимых.

Пациенты были обучены самостоятельному измерению АД, им был выдан дневник его домашнего мониторинга, куда они вносили показатели утреннего и вечернего АД. Офисное АД определяли еженедельно во время визита пациента в клинику путем трехкратного измерения АД на обеих плечевых артериях при вертикальном положении пациента, после 10-минутного отдыха. Wash-out период считался оконченным, если пациент принимал назначенные антигипертензивные препараты минимум 4 недели, 2 из которых – в стабильной дозировке. После окончания wash-out периода 8 пациентов выбыли из исследования: у 7 были достигнуты целевые цифры офисного (<140/90 мм рт. ст.) и домашнего (<135/85 мм рт. ст.) АД, что позволило исключить резистентную АГ, у 1 была диагностирована «гипертензия белого халата». Таким образом, в исследование были включены 57 пациентов с резистентной АГ, у которых целевой уровень АД не был достигнут, несмотря на прием трех антигипертензивных препаратов в максимально переносимых дозировках, включая диуретик.

У всех пациентов на этапе их включения в исследование определяли наличие и степень ожирения. С этой целью измеряли их рост и массу тела. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как соотношение массы тела (кг) к величине роста (м), возведенной в квадрат. По результатам антропометрии согласно критериям ВОЗ [8], все участники были разделены на две группы: 1-ю (n = 25) составили лица с ИМТ < 25 кг/м^2, 2-ю (n = 32) – лица с повышенным ИМТ (≥25 кг/м^2). Пациентам обеих групп дополнительно был назначен антагонист МКР спиронолактон в дозе 25 мг/сут с последующим титрованием до 50 мг/сут при отсутствии достижения целевых цифр офисного и домашнего АД в течение месяца.

В дальнейшем пациенты наблюдались в течение 6 мес., плановые визиты в клинику проходили каждые 4 недели. На протяжении всего периода лечения они продолжали вести дневник самостоятельного мониторинга АД. Офисное АД измеряли при каждом плановом и внеплановом визите пациента в клинику. Исходно и спустя 6 мес. лечения всем пациентам проводилось мониторирование АД с оценкой среднесуточного систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД. Для суточного мониторирования АД использовали аппарат «Кардиотехника-4000АД» («ИНКАРТ», Санкт-Петербург). АД измеряли с интервалом 30 мин днем (6.00–22.00) и каждые 60 мин ночью (22.00–6.00). Критериями адекватности исследования считали продолжительность мониторинга не менее 24 ч, количество считываний – 80 % и более от ожидаемого. Целевыми цифрами среднесуточного АД считали показатель менее 130/80 мм рт. ст., офисного АД – менее 140/90 мм рт. ст. (менее 140/85 мм рт. ст. у пациентов с СД).

Развитие гипотензии, которая расценивалась как снижение домашнего АД до значений менее 90/60 мм рт. ст. либо до индивидуально непереносимых цифр, являлось показанием для уменьшения дозы спиронолактона вдвое, а в случае ее персистенции – для отмены препарата и исключения пациента из исследования.

С целью оценки безопасности терапии спиронолактоном контроль уровня К и креатинина плазмы выполняли по истечении 1-й недели, 3-го и 6-го месяцев терапии, а также через неделю после изменения дозы препарата. Уровень креатинина в сыворотке крови определяли методом спектрофотометрии, уровень К – методом ионометрии. Забор крови проводили утром натощак при вертикальном положении пациента. Референтными значениями считали уровень креатинина 60–110 мкмоль/л для мужчин, 50–100 мкмоль/л для женщин, уровень К – 3,4–5,5 ммоль/л. Дозу спиронолактона уменьшали вдвое при К > 5,0 ммоль/л. Препарат отменяли при К > 5,5 ммоль/л.

За период наблюдения из исследования выбыли 3 человека: 1 (4 %) – из 1-й группы и 2 (6 %) – из 2-й. Причиной исключения во всех случаях послужило развитие гиперкалиемии (уровень К в крови 5,5 ммоль/л и более). Таким образом, из 57 участников исследование завершили 54 (24 – в 1-й группе и 30 – во 2-й).

Обработку результатов выполняли на персональном компьютере с использованием пакета статистического анализа MedStat. Для проверки распределения на нормальность применяли критерии χ^2 и W Шапиро–Уилка. Данные, которые подчинялись нормальному закону стандартного распределения, были представлены как среднее значение ± среднеквадратичное отклонение, при законе распределения, отличном от нормального, – как медиана (Me (25; 75 процентили)).

Для сравнения средних двух выборок, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали критерий Стьюдента. Для распределения, отличного от нормального, сравнение двух групп по количественным признакам проводили с помощью критерия Манна–Уитни. Сравнение относительных величин осуществляли с использованием критерия χ^2. Во всех случаях проверки гипотез различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Исходно существенных различий по антигипертензивной терапии (табл. 1) и уровню среднесуточного, офисного и домашнего АД (табл. 2) между пациентами групп не было.

Таблица 1. **Проведение антигипертензивной терапии пациентов на момент их включения в исследование**

Препараты	1-я группа ($n = 24$)	2-я группа ($n = 30$)	Всего	Уровень значимости
Тиазидные диуретики	16 (67 %)	16 (53 %)	32 (60 %)	$\chi^2 = 0,51$; $p = 0,47$
Тиазидоподобные диуретики	7 (29 %)	13 (44 %)	20 (37 %)	$\chi^2 = 0,62$; $p = 0,43$
Петлевые диуретики	1 (4 %)	1 (3 %)	2 (3 %)	$\chi^2 = 0,32$; $p = 0,53$
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	17 (71 %)	23 (77 %)	40 (74 %)	$\chi^2 = 0,03$; $p = 0,86$
Блокаторы кальциевых каналов	21 (88 %)	29 (97 %)	50 (93 %)	$\chi^2 = 0,57$; $p = 0,45$
Антагонисты рецепторов к ангиотензину II	7 (29 %)	7 (23 %)	14 (26 %)	$\chi^2 = 0,03$; $p = 0,86$
β-адреноблокаторы	3 (12 %)	1 (3 %)	4 (7 %)	$\chi^2 = 0,57$; $p = 0,45$

Однако при анализе клинической характеристики были выявлены некоторые различия (табл. 2): пациенты 2-й группы имели более длительный анамнез АГ по сравнению с лицами 1-й. Кроме того, среди этих пациентов чаще встречался СД второго типа и ИБС (стенокардия напряжения). Средний ИМТ в 1-й группе составил 23,11 ± 1,6 кг/м^2, во 2-й – 31,55 ± 4,4 кг/м^2.

Таблица 2. **Исходная клиническая характеристика пациентов обеих групп**

Показатель	1 группа ($n = 24$)	2 группа ($n = 30$)	Уровень значимости
Возраст, лет	54,3 ± 7,1	55,7 ± 5,9	$p > 0,05$
Пол (м/ж), чел.	11/13	10/20	$\chi^2 = 0,43$; $p = 0,45$
Длительность АГ, лет	6,6 ± 1,8	8,1 ± 1,4	$p = 0,049$
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	141,2 ± 3,6	141,2 ± 3,9	$p > 0,05$
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	84,7 ± 2,4	84,2 ± 1,8	$p > 0,05$
Среднее офисное САД, мм рт. ст.	152,6 ± 5,2	153,2 ± 4,1	$p > 0,05$
Среднее офисное ДАД, мм рт. ст.	94,4 ± 4,1	95,1 ± 3,3	$p > 0,05$
Среднее домашнее САД, мм рт. ст.	155 ± 3,2	153 ± 4,0	$p > 0,05$
Среднее домашнее ДАД, мм рт. ст.	89,5 ± 3,4	90,1 ± 3,2	$p > 0,05$
Стенокардия напряжения:			
ФК 2	5 (21 %)	13 (43 %)	$\chi^2 = 2,11$; $p = 0,14$
ФК 3	3 (12 %)	7 (23 %)	$\chi^2 = 0,44$; $p = 0,5$
Всего	8 (33 %)	20 (66 %)	$\chi^2 = 4,67$; $p = 0,03$
Инфаркт миокарда	3 (13 %)	12 (40 %)	$\chi^2 = 3,75$; $p = 0,05$
СД второго типа	7 (26 %)	20 (66 %)	$\chi^2 = 4,25$; $p = 0,03$
Курение	8 (33 %)	9 (30 %)	$\chi^2 = 0,00$; $p = 0,97$

Через 6 мес. лечения в обеих группах было достигнуто достоверное ($p < 0,05$) снижение среднесуточного САД (рис. 1) и ДАД (рис. 2) по сравнению с исходным уровнем, более выраженное ($p = 0,02$) во 2-й группе (в среднем на 11,7 ± 0,5/5,8 ± 1,4 мм рт. ст.) по сравнению с 1-й (в среднем на 8,9 ± 0,7/3,9 ± 1,5 мм рт. ст.).

Целевые цифры среднесуточного и офисного АД были достигнуты у 12 (50 %) пациентов 1-й группы и у 24 (80 %) – 2-й ($\chi^2 = 4,13$; $p = 0,04$).

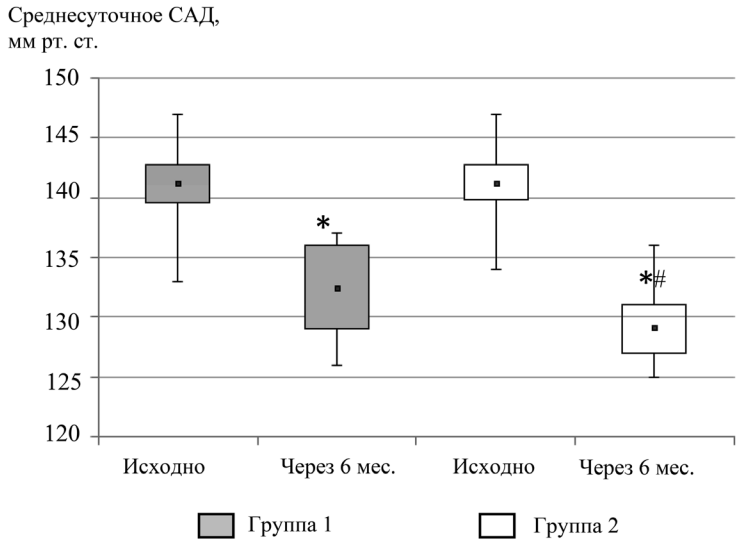


Рис. 1. Изменение среднесуточного систолического АД у пациентов обеих групп за время наблюдения. Достоверность различий: * – по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$); # – по сравнению с группой 1 ($p = 0,02$)

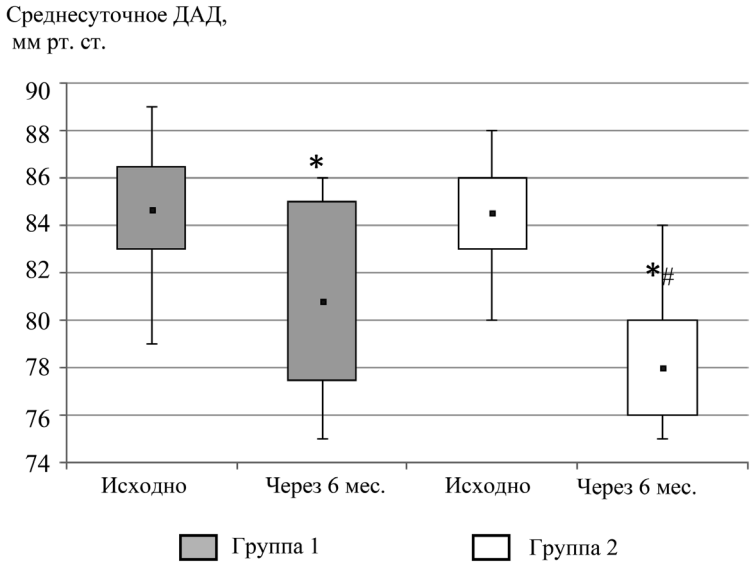


Рис. 2. Изменение среднесуточного диастолического АД у пациентов обеих групп за время наблюдения. Достоверность различий ($p = 0,05$): * – по сравнению с исходными данными; # – по сравнению с группой 1

Средние дозы спиронолактона, принимаемого пациентами обеих групп, за весь период наблюдения существенно не отличались ($p > 0,05$) и составили 32,1 ± 9,2 мг для 1-й группы и 30,9 ± 11,1 мг для 2-й. На 8-й неделе терапии было достигнуто максимальное снижение офисного АД в обеих группах, после чего дальнейшего его уменьшения не отмечалось (рис. 3).

Анализ побочных эффектов показал, что у 5 пациентов, принимавших спиронолактон, наблюдалась гиперкалиемия. В двух случаях данный побочный эффект потребовал снижения дозы препарата вдвое (К > 5,0 ммоль/л), в трех – его полной отмены (К > 5,5 ммоль/л). Необходимость снижения дозы препарата отмечалась еще у 6 пациентов, что в 5 случаях было обусловлено субъективной непереносимостью достигнутых цифр АД, а в одном – ортостатической гипотензией. Случаев повышения уровня креатинина и гинекомастии не было.

Результаты нашего исследования показали, что антагонисты МКР могут использоваться с целью снижения АД у пациентов с резистентной АГ, однако их применение более эффективно у лиц с избыточной массой тела и ожирением.

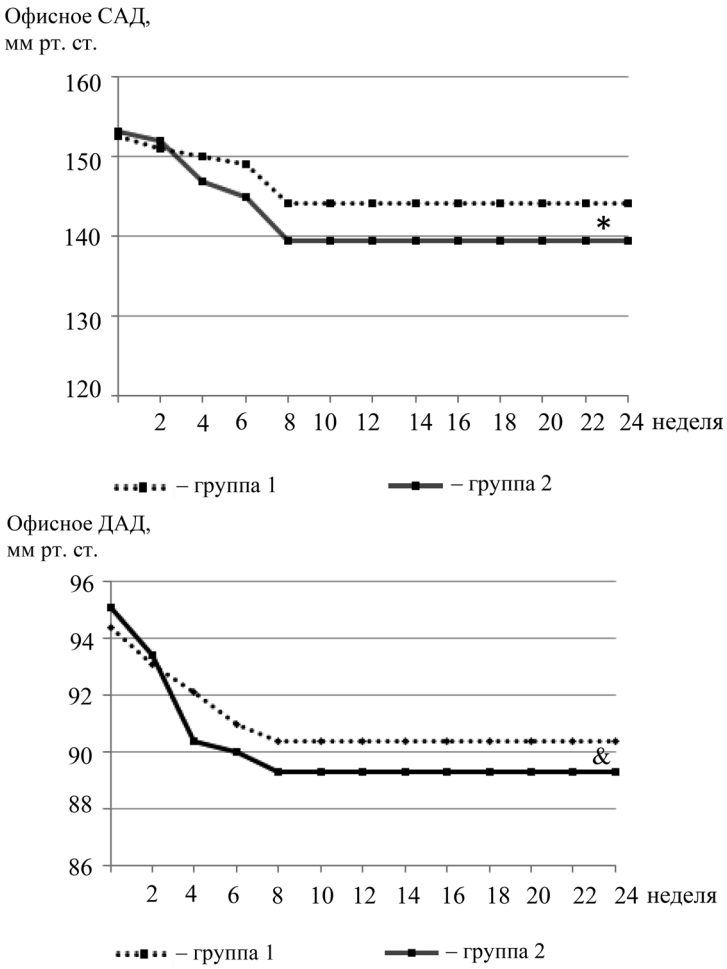


Рис. 3. Динамика офисного АД у пациентов обеих групп за время наблюдения

Полученные результаты не противоречат данным литературы. Так, в работе H. Suzuki и соавт. [9] у лиц с метаболическим синдромом снижение офисного САД на фоне лечения антагонистами МКР (с 144/84 ± 13/12 до 129/76 ± 15/13 мм рт. ст.) было более выраженным ($p < 0,05$), чем у пациентов без него (с 147/85 ± 12/14 до 133/78 ± 13/11 мм рт. ст.). A. S. Bomback и соавт. [10] сообщают, что добавление спиронолактона в дозе 12,5 мг/сут к ингибитору АПФ или антагонисту рецепторов ангиотензина II у 21 пациента с ожирением (средний ИМТ составил 32,4 кг/м^2) приводило к существенному снижению среднего офисного АД, среднесуточного АД и среднего ночного АД. Подобные результаты были получены еще в одном исследовании [11], где монотерапия спиронолактоном в дозе 25–50 мг/сут у 29 пациентов с избыточной массой тела привела к снижению офисного САД и ДАД с 143,5 ± 15,17 до 133,2 ± 17,34 и с 85,2 ± 11,10 до 79,3 ± 11,78 мм рт. ст. соответственно ($p = 0,026$).

На сегодняшний день причины возникновения резистентной АГ до конца не ясны. Анализируя данные литературы, можно предположить, что существенную роль в развитии АГ играют патогенные эффекты альдостерона, обусловленные гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ускользанием секреции этого гормона от эффектов ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II, повышенной экспрессией МКР на поверхности клеток гладких мышц сосудов, вторичным гиперальдостеронизмом и активацией МКР кортизоном [6, 12]. Все перечисленные выше процессы приводят к реализации негативных эффектов альдостерона и, как следствие, к задержке натрия и воды в организме, повреждению клеток эндотелия, миоцитов стенок сосудов, стимуляции периваскулярного воспаления, гипертрофии стенок сосудов и чрезмерному синтезу коллагена. Это сопровождается

увеличением жесткости сосудов, их ремоделированием и в конечном итоге влечет за собой возникновение или прогрессирование АГ [6]. Таким образом, использование антагонистов МКР, продемонстрировавших свою эффективность у пациентов обеих групп, позволило остановить цепь патологических процессов, инициированных избытком альдостерона, и снизить АД.

Не совсем понятна и причина большей эффективности спиронолактона в снижении АД у пациентов 2-й группы. С нашей точки зрения, это можно аргументировать вторичной гиперальдостеронемией, сопровождающей лишний вес. Косвенные доказательства подобной взаимосвязи прослеживаются в исследованиях по снижению избыточной массы тела, где уменьшение веса влечет за собой снижение концентрации альдостерона в крови и снижение АД [13, 14]. С открытием тканевой РААС было выявлено, что жировая ткань действительно является важным источником синтеза альдостерона. Повышение его локальной (вследствие гиперактивации РААС) и системной (вследствие стимуляции надпочечников адипокинами, окисленными свободными жирными кислотами и др.) концентрации у лиц с избыточным весом приводит к активации патогенных эффектов этого гормона и к запуску всех вышеупомянутых механизмов формирования АГ [6, 15–17]. Активация большого количества МКР, находящихся на поверхности адипоцитов, еще больше стимулирует адипогенез и лишь усиливает синтез альдостерона жировой тканью, замыкая тем самым порочный круг.

Таким образом, более выраженное гипотензивное действие спиронолактона у пациентов с избытком жировой ткани, по нашему мнению, может объясняться более полной блокадой эффекторов РААС и прерыванием бесконечной цепи взаимодействий альдостерона и адипоцитов. Это, по-видимому, позволяет предотвратить или замедлить прогрессирование резистентной АГ, довольно часто сопровождающей ожирение.

Заключение. Добавление антагонистов МКР к комплексному лечению пациентов с резистентной АГ приводит к снижению АД, особенно у лиц с избыточной массой тела и ожирением.

Список использованной литературы

1. *Сіренко, Ю. М.* Виконання Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні (1999–2007 роки) / Ю. М. Сіренко // Артериальная гипертензия. – 2008. – № 2 (2). – С. 30–35.

2. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment – a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Pressure Research / D. A. Calhoun [et al.] // Hypertension. – 2008. – Vol. 51. – P. 1403–1419.

3. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia / C. D. Brown [et al.] // Obes. Res. – 2000. – Vol. 8 (9). – P. 605–619.

4. *Krug, A. W.* Aldosterone and metabolic syndrome: is increased aldosterone in metabolic syndrome patients an additionalrisk factor? / A. W. Krug, M. Ehrhart-Bornstein // Hypertension. – 2008. – Vol. 51 (5). – P. 1252–1258.

5. Первичный альдостеронизм (синдром Конна): основные сведения и собственное наблюдение / Н. Т. Ватутин [и др.] // Укр. кардиол. журн. – 2013. – № 4. – С. 61–66.

6. Роль гиперальдостеронизма и перспективы применения антагонистов альдостерона при резистентной артериальной гипертензии / Н. Т. Ватутин [и др.] // Журн. нац. акад. мед. наук. – 2014. – Т. 20, № 1. – С. 43–52.

7. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons / R. S. Vasan [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 33–41.

8. Obesity: preventing and managing the global epidemic Report of a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894) // World Health Organ. Tech. Rep. Ser. – 2000. – Vol. 894. – 253 p.

9. Eplerenone, an aldosterone blocker, is more effective in reducing blood pressure in patients with, than without, metabolic syndrome / H. Suzuki [et al.] // Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. – 2012. – Vol. 6 (4). – P. 141–147.

10. Low-dose spironolactone, added to long-term ACE inhibitor therapy, reduces blood pressure and urinary albumin excretion in obese patients with hypertensive target organ damage / A. S. Bomback [et al.] // Clin. Nephrol. – 2009. – Vol. 72 (6). – P. 449–456.

11. Spironolactone reduces blood pressure and albuminuria of obese hypertensive patients with metabolic syndrome / D. G. Ezequiel [et al.] // J. Bras. Nefrol. – 2013. – Vol. 35 (1). – P. 69–72.

12. Blockade of mineralocorticoid receptor reverses adipocyte dysfunction and insulin resistance in obese mice / A. Hirata [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2009. – Vol. 84. – P. 164–172.

13. *Calhoun, D. A*. The role of aldosteronism in causing obesity-related cardiovascular risk / D. A. Calhoun, K. Sharma // Cardiol. Clin. – 2010. – Vol. 28 (3). – P. 517–527.

14. Association of adrenal steroids with hypertension and the metabolic syndrome in blacks / S. Kidambi [et al.] // Hypertension. – 2007. – Vol. 49. – P. 704–711.

15. Spironolactone impairs endothelial function and heart rate variability in patients with type 2 diabetes / J. I. Davies [et al.] // Diabetologia. – 2004. – Vol. 47 (10). – P. 1687–1694.

16. A novel adipokine CTRP1 stimulates aldosterone production / J. H. Jeon [et al.] // FASEB J. – 2008. – Vol. 22 (5). – P. 1502–1511.

17. *Paula, R. B.* Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration / R. B. Paula, A. A. Silva, J. E. Hall // Hypertension. – 2004. – Vol. 43 (1). – P. 41–47.

Поступила в редакцию 21.10.2015