

Альдостерон и сердце: до сих пор не изученная взаимосвязь?

Расширенный реферат статьи Catena C., Colussi G., Nait F., et al. Aldosterone and the heart: still an unresolved issue? // Front Endocrinol (Lausanne), 2014 Oct, 14, 5, 168.

Реферат подготовлен А.С. Погореловой

Известно, что в миокардиоцитах экспрессируются рецепторы минералокортикоидных гормонов, и данные, полученные при исследованиях на животных, свидетельствуют о том, что активация этих рецепторов приводит к повреждению сердца вне зависимости от уровня артериального давления. В последние годы на многие вопросы, связанные с эффектами альдостерона на сердце, были получены убедительные ответы. Клинические исследования были сфокусированы на различных состояниях, включая систолическую и диастолическую сердечную недостаточность, аритмию, гипертоническую болезнь и первичный гиперальдостеронизм. Однако по некоторым вопросам необходимо прояснение для лучшего понимания роли блокады альдостероновых рецепторов в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В этой статье представлен обзор последних исследований, изучавших влияние альдостерона на структуру и функцию левого желудочка при гипертонической болезни и первичном гиперальдостеронизме.

Введение

Альдостерон — гормон, секретлируемый клубочковой зоной коры надпочечников и участвующий в регуляции артериального давления, оказывая свои основные эффекты на дистальный отдел нефрона. В этой области альдостерон повышает реабсорбцию натрия и воды, приводя к увеличению объема внеклеточной жидкости. Новые экспериментальные и клинические факты, обнаруженные за последнее десятилетие, показывают, что помимо воздействия на почку и регуляцию объема жидкости в организме и электролитный баланс, альдостерон влияет на множество клеток, где он регулирует различные механизмы преобразования сигнала и клеточного ответа, наиболее существенные из которых могут приводить к воспалению тканей, гипертрофии и фиброзу.

Экспрессия минералокортикоидных рецепторов (МКР) была обнаружена в человеческих кардиомиоцитах и сердечных фибробластах [1]. Известно также, что длительное воздействие повышенного уровня альдостерона приводит к повреждению миокарда в независимости от изменений артериального давления [2]. Продолжительная инфузия альдостерона

с физиологическим раствором у грызунов вызывает воспалительный процесс в миокарде [3], который впоследствии приводит к фиброзу ткани [4]. Важным является то, что фиброз миокарда у этих животных с хронической инфузией альдостерона предотвращается двусторонней адреналэктомией или введением блокаторов МКР [5].

Прошло более десятилетия с тех пор, как были опубликованы два ключевых клинических исследования, которые изучали эффекты антагонистов альдостерона у пациентов с поздней стадией сердечной недостаточности, сообщивших о существенном снижении смертности при использовании этих препаратов в качестве первой линии лечения: в исследовании RALES участвовали пациенты с III–IV классом сердечной недостаточности по классификации NYHA, которых лечили спиронолактоном [6]; в исследовании EPHESUS — пациенты с инфарктом миокарда, осложненным тяжелой левожелудочковой недостаточностью, которых лечили эпреленоном — антагонистом МКР без перекрестного реагирования с рецепторами андрогенов и прогестерона [7]. Впоследствии доказательства положительных эффектов ан-

тагонистов альдостерона были получены в исследовании EPHESUS-HF у пациентов с ранними стадиями сердечной недостаточности [8]. В этом исследовании пациенты с недостаточностью кровообращения II класса по NYHA и фракцией выброса левого желудочка 35 и менее процентов получали до 50 мг в день эпреленона в дополнение к стандартному лечению. Исследование было прервано через два года наблюдения, потому что комбинированный сердечно-сосудистый исход (кардиоваскулярная смерть и госпитализация по поводу недостаточности кровообращения) на 37 % реже встречался в группе пациентов, получавших эпреленон, чем в группе плацебо. Эти исследования систолической сердечной недостаточности свидетельствуют о том, что блокада эффектов альдостерона положительно влияет на сердце. Последние исследования на животных показали, что кардиотоксические эффекты альдостерона опосредуются окислительной активацией мультимольной кальциевым каналом Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназы II, что приводит к разрушению сердца и повышенной смертности после инфаркта миокарда [9].

В течение последних двух десятилетий были получены соответствующие разъяснения на некоторые вопросы, связанные с кардиальными эффектами альдостерона. Многочисленные исследования взаимосвязи между альдостероном и сердечно-сосудистой системой были посвящены многим вопросам, начиная с систолической сердечной недостаточности, заканчивая другими клиническими состояниями, такими как диастолическая сердечная недостаточность, аритмия, гипертоническая болезнь и первичный гиперальдостеронизм. Дополнительного изучения требует потенциальная роль блокады альдостероновых рецепторов в профилактике и лечении различных сердечно-сосудистых заболеваний. В этом обзоре суммируются результаты последних доклинических исследований на животных и человеке, изучавших влияние циркулирующего альдостерона и активацию МКР на структуру и функцию сердца при артериальной гипертензии.

Альдостерон и сердце: исследования на животных

Как было сказано выше, выявлена высокая аффинность МКР в кардиомиоцитах и фибробластах [1]. Их активация может привести к разрушению миокарда с помощью механизмов, независимых от повышения артериального давления [2]. Эксперименты Landmark продемонстрировали, что длительная инфузия альдостерона вызывает фиброз миокарда у крыс, получавших пищу с повышенным содержанием соли [4]. В серии более поздних экспериментов, проведенных Rocha et al., было доказано, что воспаление периваскулярной ткани является предиктором альдостерон-индуцированного фиброза миокарда [3] и что эффективная профилактика как воспаления, так и фиброза ткани может быть осуществлена с помощью удаления надпочечников или применения антагонистов альдостерона [5]. Было показано,

что повышение альдостерона вызывает изменения миокарда и соответствующее нарушение функции сердца с помощью различных механизмов, включая активацию оксидативного стресса [10, 11]. Доказательством этих данных является тот факт, что уменьшение фиброза миокарда при применении антагонистов альдостерона [12] сопровождается снижением оксидативного стресса в кардиомиоцитах [13], а также результаты более поздних исследований, полученных в экспериментах на генетически модифицированных моделях.

Изменения, происходящие в желудочках сердца, изучались на мышцах с инактивацией МКР кардиомиоцитов [МКР(MLCcre)] после экспериментального инфаркта миокарда [14]. Структура и функция сердца у этих мышей оценивались спустя 8 недель после лигирования коронарной артерии. В результате выявлено, что желудочковая дилатация и систолическая дисфункция выражены в значительно меньшей степени по сравнению с контрольной группой. Сохранение объема желудочков и систолической функции у мышей с инактивированными МКР было обусловлено пониженным образованием реактивных форм кислорода и лучшим кровоснабжением зоны инфаркта. В другом исследовании, проводившемся на трансгенных животных моделях [*mRen2*]²⁷ крысы с хроническим повышением тканевого ангиотензина II и циркулирующего альдостерона [15], блокада МКР приводила к улучшению функции сердца. Этих трансгенных животных, имеющих повышенное артериальное давление и нарушение диастолического расслабления сердца, сопровождающегося гипертрофией желудочков и фиброзом, в течение трех недель лечили либо гипотензивными, либо не влияющими на артериальное давление дозами спиронолактона, сравнивая с группой плацебо. При неинвазивном обследовании животных было обнаружено, что спиронолактон в обеих дозах улучшал диастолическую функ-

цию левого желудочка. Тем временем в группе плацебо выявлено повышение образования реактивных форм кислорода и уровня биохимических маркеров фиброза, отсутствующее в группе лечения антагонистами альдостерона в обеих дозах.

Таким образом, имеющиеся данные исследований животных, получавших антагонисты альдостерона или моделей с генетически измененными МКР, свидетельствуют о способности альдостерона вызывать систолическую и диастолическую дисфункцию сердца с помощью механизмов, опосредованных активацией оксидативного стресса. Помимо влияния на структуру и функцию миокарда, альдостерон вызывает электрофизиологическую реорганизацию кардиоцитов, что вызвано изменениями в транспортных системах сарколеммы и могло бы объяснить аритмогенный эффект гормона [16, 17].

Помимо прямого действия на миокард, неблагоприятные эффекты альдостерона на сердце могут быть обусловлены воздействием гормона на артериальные сосуды, в особенности на коронарные артерии. Выраженная гипертрофия [18] и фиброз [19] аорты были выявлены у животных моделей с гипертензией и высоким уровнем циркулирующего альдостерона. Было доказано, что введение эплеренона корректирует эти нарушения [20]. Наиболее важно, что экспрессия МКР обнаружена в гладкомышечных и эндотелиальных клетках человеческих коронарных артерий [21], что может свидетельствовать о роли альдостерона в регуляции коронарного кровотока. Подтверждением этой теории являются результаты недавних исследований, сообщивших об участии альдостерона и МКР в регуляции сосудистого тонуса. Во-первых, усиление сосудистой реакции в ответ на действие различных вазоконстрикторов было отмечено у трансгенных мышей с повышенной экспрессией МКР в эндотелиальных клетках [22]. Во-вторых, альдостерон снижает деятель-

ность активируемых кальцием калиевых каналов большой проводимости (BKCa) в гладкомышечных клетках коронарных артерий [23] и участвует в регуляции функционального коронарного резерва. В-третьих, исследования эндотелий-зависимой регуляции коронарного кровообращения на генетически модифицированных моделях животных с повышенной экспрессией МКР показали, что вызванная ацетилхолином коронарная вазодилатация существенно снижена [24]. Большое значение имеет тот факт, что у этих мышей нарушенная эндотелий-зависимая коронарная вазодилатация предотвращалась введением антагонистов альдостерона или антиоксидантами, что еще раз подтверждает, что повышенное образование реактивных форм кислорода опосредует эффекты альдостерона и активации МКР на сердце и сосуды.

Альдостерон и изменения левого желудочка при гипертонической болезни

Имеющиеся клинические данные свидетельствуют о роли гипертрофии левого желудочка в повышении кардиоваскулярного риска у пациентов с артериальной гипертензией [25], а также о том, что антигипертензивные препараты, приводящие к регрессу гипертрофии, снижают этот риск [26]. По этой причине важно понимать, могут ли альдостерон и опосредованные МКР механизмы вызывать желудочковую гипертрофию и сопутствующие изменения функции сердца при гипертонической болезни. В результате многих клинических исследований была обнаружена специфическая способность блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) уменьшать вызванную гипертензией гипертрофию левого желудочка [27, 28]. Однако у большого числа пациентов с артериальной гипертензией и желудочковой гипертрофией, принимающих ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокато-

ры ангиотензиновых рецепторов, уменьшения массы желудочков в результате лечения не происходит. Этот факт, хотя бы частично, можно объяснить «ускользанием» продукции альдостерона от ингибирующего влияния этих препаратов [29], что было подтверждено в исследовании, где отмечалось снижение массы желудочков при применении блокаторов РАС только у пациентов с длительным низким уровнем альдостерона плазмы [30]. С данным наблюдением согласуются результаты двух исследований [31, 32], которые проводились на пациентах с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка. Они показали, что добавление антагонистов МКР к ингибиторам РАС привело к существенному снижению массы желудочков, несмотря на отсутствие значимых изменений артериального давления.

Для сравнения эффективности эналаприла, эплеренона или комбинации этих двух препаратов для лечения вызванной гипертензией гипертрофии левого желудочка было проведено исследование «4-E» [33]. Через 9 месяцев наблюдения снижение массы желудочка было сопоставимо у пациентов в группах лечения эплереноном и эналаприлом, а комбинация двух препаратов оказала более существенный эффект в отношении уменьшения массы левого желудочка, чем каждый из них в отдельности. В другом исследовании с участием пациентов с артериальной гипертензией и диастолической дисфункцией левого желудочка было продемонстрировано достоверное восстановление диастолической функции при лечении малыми дозами спиронолактона (25 мг/сут) в отличие от плацебо [34]. В конечном итоге в исследовании с участием пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией к лечению был добавлен спиронолактон в дозе 25–50 мг/сут [35]. В результате выявлено, что применение спиронолактона привело к значительному снижению артериального давления и массы левого желу-

дочка. Степень выраженности последнего была выше у пациентов с изначально повышенным уровнем альдостерона плазмы.

Имеющиеся данные были в основном получены с использованием антагонистов МКР и в значительной мере свидетельствуют о роли альдостерона как определяющего фактора в развитии гипертрофии левого желудочка и диастолической дисфункции при гипертонической болезни и важности их применения в лечении этих состояний. Также важно заметить, что положительные эффекты антагонистов МКР на структуру и функцию левого желудочка могут иметь место не только у пациентов с повышением уровня альдостерона плазмы, но также у пациентов без признаков избытка альдостерона [36].

Альдостерон и изменения левого желудочка при первичном гиперальдостеронизме

Первичный гиперальдостеронизм является эндокринным расстройством, сопровождающимся артериальной гипертензией, гипокалиемией, метаболическим алкалозом, подавлением активности ренина плазмы и неадекватным повышением секреции альдостерона, вызванным аденомой надпочечника или двусторонней гиперплазией надпочечников. Ранние описания клинических случаев первичного гиперальдостеронизма свидетельствовали о низкой распространенности сердечно-сосудистых осложнений [37], что в основном объяснялось подавлением уровня циркулирующего ангиотензина II в результате увеличения объема внеклеточной жидкости [38]. Более современные обзоры четко указывают, что длительное воздействие повышенного уровня циркулирующего альдостерона приводит к значительному повреждению сердца вне зависимости от уровня артериального давления [40]. Первичный гиперальдостеронизм является уникальным клиническим состоянием, позволяющим изучить

действие альдостерона на органы-мишени, так как при этом эффекты альдостерона изолированы от влияния ренин-ангиотензиновой системы.

Хорошо известно, что артериальная гипертензия приводит к развитию патологии сердца, в том числе при первичном гиперальдостеронизме. Действительно, большинство ультразвуковых исследований сердца, выполненных у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, выявили значительно большую массу левого желудочка, чем при других причинах артериальной гипертензии [40, 41]. При первичном гиперальдостеронизме увеличенные распространенности неадекватно повышенной массы левого желудочка выявлялось даже при отсутствии его гипертрофии [42]. Это означает, что длительное воздействие высокого уровня альдостерона увеличивает массу желудочка сверх того, что требуется для компенсации сердечной нагрузки вследствие артериальной гипертензии. Систолическая функция левого желудочка при первичном гиперальдостеронизме в основном не отличается от таковой при других заболеваниях, сопровождающихся артериальной гипертензией, часто обнаруживается аномальный паттерн наполнения левого желудочка, свидетельствующий о диастолической дисфункции [43, 44]. Патологическое наполнение сопровождается аномальными паттернами левого желудочка при ультразвуковой денситометрии [43], что свидетельствует о фиброзе тканей.

В дополнение к данным перекрестных исследований, значительная информация об эффектах альдостерона на сердце у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом может быть получена из исследований, проводившихся после лечения этого эндокринного расстройства. Большинство этих работ были краткосрочными эхографическими исследованиями на пациентах после односторонней адреналэктомии, продемонстрировавшими нормализацию массы

левого желудочка и диастолического наполнения [43, 44]. По данным первого длительного проспективного исследования, эхографическое исследование пациентов после операции или лечения спиролактоном показало сравнительное уменьшение массы левого желудочка, хотя эти изменения происходили быстрее в группе пациентов после адреналэктомии [45]. Важно, что выраженность изменений массы желудочка в результате обоих видов лечения была напрямую связана с уровнями альдостерона плазмы до лечения [41]. Позже, в других исследованиях, ретроспективно проанализировавших долгосрочные кардиальные исходы хирургического и медикаментозного лечения первичного гиперальдостеронизма, были получены противоречивые результаты [46–48]. Действительно, в то время, как было выявлено, что после адреналэктомии почти одинаково быстро уменьшалась масса левого желудочка, результаты лечения антагонистами МКР были неоднозначными. Помимо других факторов, различие в полученных данных могут быть объяснены разной длительностью периода наблюдения, так как уменьшение массы левого желудочка может потребовать больше времени при лечении антагонистами МКР, чем в случае операции. Таким образом, влияние медикаментозной терапии первичного гиперальдостеронизма на массу левого желудочка остается дискуссионным, и этот вопрос требует дальнейшего изучения с помощью кумулятивного мета-анализа, позволяющего повысить статистическую мощность каждого из исследований в отдельности.

В недавнем исследовании проводилось сравнение пациентов с альдостерон-продуцирующей аденомой в результате соматических мутаций в КСНУ5 калиевом канале с пациентами без таких мутаций [49]. Несмотря на то что уровни артериального давления и потребность в антигипертензивных препаратах были сопоставимы у пациентов с КСНУ5 мутацией и без

таковой, в первой группе были значительно выше уровни альдостерона плазмы и масса левого желудочка. Однако удаление аденомы вызывало значительное и сопоставимое уменьшение массы желудочка у пациентов в обеих группах. Данное наблюдение означает, что различия в механизмах развития аденомы надпочечника могут повлиять на степень кардиальных изменений при первичном гиперальдостеронизме, но не на потенциальный эффект от лечения.

Итак, существуют веские доказательства роли альдостерона в развитии гипертрофии миокарда, выраженной в большей степени, чем в развитии артериальной гипертензии. Как было показано во многих работах [50–53], среди пациентов с первичным гиперальдостеронизмом выше распространенность ишемической и цереброваскулярной болезней, застойной сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий, чем среди соответствующей группы пациентов с гипертонической болезнью. В связи со значимостью гипертрофии желудочков в оценке сердечно-сосудистого риска, ее обратное развитие может привести к существенному предотвращению сердечно-сосудистых событий даже у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом. Этот вопрос должен в дальнейшем быть изучен в надлежащим образом спланированных исследованиях.

Заключение

Достоверные экспериментальные и клинические данные показывают, что альдостерон независимо от эффектов на артериальное давление может вызвать деструкцию миокардиоцитов, включая их гипертрофию и фиброз. Основную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных повышением уровня альдостерона и активацией МКР, вероятно, играет повышенное образование реактивных форм кислорода. В обоих случаях, как при гипертонической болезни, так и при первичном гиперальдостеро-

низме, альдостерон способствует развитию и прогрессированию гипертрофии левого желудочка и, следовательно, повышению риска сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, основой улучшения кардиоваскулярных исходов при артериальной гипертензии является способность антагонистов МКР уменьшать массу левого желудочка.

Несмотря на то что в последние годы был достигнут значительный прогресс в изучении влияния альдостерона на сердце, остается множество вопросов, на которые необходимо получить исчерпывающие ответы. Потребуется дополнительное исследование для уточнения потенциальной эффективности блокады альдостероновых рецепторов при кардиоваскулярных заболеваниях.

Литература

- Lombes M, Alfaidy N, Eugene E, Lessana A, Farman A, Bonvalet JP. Prerequisite for cardiac aldosterone action: mineralocorticoid receptor and 11-hydroxysteroid dehydrogenase in the human heart // *Circulation*, 1995, 92, 175–182.
- Marney AM, Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage // *Clinical Science*, 2007, 113, 267–268.
- Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE, Nachowiak DA, Kekec BK, Blomme EA, et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart // *American Journal of Physiology — Heart and Circulation Physiology*, 2002, 283, H1802–810.
- Brilla CG, Weber KT. Mineralocorticoid excess, dietary sodium, and myocardial fibrosis // *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 1992, 120, 893–901.
- Martinez DV, Rocha R, Matsumura M, Oestricher E, Ochoa-Maya M, Roubansathisuk W, et al. Cardiac damage prevention by eplerenone: comparison with low sodium diet or potassium loading // *Hypertension*, 2002, 39, 614–618.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators // *New England Journal of Medicine*, 1999, 341, 709–717.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // *New England Journal of Medicine*, 2003, 348, 1309–1321.
- Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms // *New England Journal of Medicine*, 2011, 364, 11–21.
- He BJ, Joiner ML, Singh MV, Lukzak ED, Swaminathan PD, Koval OM, et al. Oxidation of CaMKII determines the cardiotoxic effects of aldosterone // *Natural Medicine*, 2011, 17, 1610–1618.
- Mohammed SF, Ohatani T, Korinek J, Lam CS, Larsen K, Simari RD, et al. Mineralocorticoid accelerates transition to heart failure with preserved ejection fraction via “nongenomic” effects // *Circulation*, 2010, 122, 378–379.
- Ohtani T, Ohta M, Yamamoto K, Mano T, Sakata Y, Nishio M, et al. Elevated cardiac tissue level of aldosterone and mineralocorticoid receptor in diastolic heart failure: beneficial effects of mineralocorticoid receptor blocker // *American Journal of Physiology — Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 2007, 292, R954–964.
- Kobayashi N, Yoshida K, Nakano S, Ohno T, Honda T, Tsubokou Y, et al. Cardioprotective mechanisms of eplerenone on cardiac performance and remodeling in failing rat hearts // *Hypertension*, 2006, 47, 671–679.
- Stas S, Whaley-Connell A, Habibi J, Appesh L, Hayden MR, Karuparthi PR, et al. Mineralocorticoid receptor blockade attenuates chronic overexpression of the renin-angiotensin-aldosterone system stimulation of NADPH oxidase and cardiac remodeling // *Endocrinology*, 2007, 148, 3773–3780.
- Fraccarollo D, Berger S, Galuppo P, Kneitz S, Hein L, Schutz G, et al. Deletion of cardiomyocyte mineralocorticoid receptor ameliorates adverse remodeling after myocardial infarction // *Circulation*, 2011, 123, 400–408.
- Habibi J, De Marco VG, Ma L, Pulakat L, Rainey WE, Whaley-Connell AT, et al. Mineralocorticoid receptor blockade improve diastolic function independent of blood pressure reduction in a transgenic model of RAAS overexpression // *American Journal of Physiology — Heart and Circulation Physiology*, 2002, 300, H1484–1491.
- Mihailidou AS, Bundgaard H, Mardini M, Hansen PS, Kjeldsen K, Rasmussen HH. Hyperaldosteronemia in rabbits inhibits the sarcolemmal Na(+) — K(+) pump // *Circulation Research*, 2000, 86, 37–42.
- Muto T, Ueda N, Opthof T, Ohkusa T, Nagata K, Suzuki S, et al. Aldosterone modulates I(f) current through gene expression in cultured neonatal rat ventricular myocytes // *American Journal of Physiology*, 2007, 293, H2710–2718.
- Lacolley P, Labat C, Pujol A, Delcayre C, Benetos A, Safar M. Increased carotid wall elastic modulus and fibronectin in aldosterone-salt treated rats: effects of eplerenone // *Circulation*, 2002, 106, 2848–2853.
- Neves MF, Amiri F, Virdis A, Diep QN, Schiffrin EL. CIHR Multidisciplinary Research Group on Hypertension. Role of aldosterone in angiotensin II-induced cardiac and aortic inflammation, fibrosis, and hypertrophy // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 2005, 83, 999–1006.
- Cachofeiro V, Miana M, de Las Heras N, Martin-Fernandez B, Ballesteros S, Fernandez Tresguerres J, et al. Aldosterone and the vascular system // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2008, 109, 331–335.
- Jaffe IZ, Mendelsohn ME. Angiotensin II and aldosterone regulate gene transcription via functional mineralocorticoid receptors in human coronary artery smooth muscle cell // *Circulation Research*, 2005, 96, 643–650.
- Nguyen Dinh Cat A, Griol Charhbili V, Loufrani L, Labat C, Benjamin L, Farman N, et al. The endothelial mineralocorticoid receptor regulates vasoconstrictor tone and blood pressure // *The FASEB Journal*, 2010, 24, 2454–2463.
- Benard L, Milliez P, Ambroisine ML, Messaoudi S, Samuel JL, Delcayre C. Effects of aldosterone on coronary function // *Pharmacological Reports*, 2009, 61, 58–66.
- Favre J, Gao J, Zhang AD, Remy-Jouet I, Ouvrard-Pascaud A, Dautreux B, et al. Coronary endothelial dysfunction after cardiomyocyte — specific mineralocorticoid receptor overexpression // *American Journal of Physiology — Heart and Circulation Physiology*, 2011, 300, H2035–2043.
- Frohlich ED. Left ventricular hypertrophy: an independent risk factor // *Cardiovascular Clinics*, 1990, 20, 85–94.
- Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment in hypertension // *JAMA*, 2004, 292, 2350–2356.
- Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertension: a metaanalysis of randomized double-blind studies // *JAMA*, 1996, 275, 1507–1513.
- Cuspidi C, Negri F, Zanchetti A. Angiotensin II receptor blockers and cardiovascular protection: focus on left ventricular hypertrophy regression and atrial fibrillation prevention // *Journal of Vascular Health and Risk Management*, 2008, 4, 67–73.
- Staessen J, Lijnen P, Fagard R, Verschueren LJ, Amery A. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression // *Journal of Endocrinology*, 1981, 91, 457–465.

30. Sato A, Saruta T. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy // *Journal of Internal Medicine Research*, 2001, 29, 13–21.
31. Sato A, Hayashi M, Saruta T. Relative long-term effects of spironolactone in conjunction with an angiotensin-converting enzyme inhibitor on left ventricular mass and diastolic function in patients with essential hypertension // *Hypertension Research*, 2002, 25, 837–842.
32. Taniguchi I, Kawai M, Date T, Yoshida S, Seki S, Taniguchi M, et al. Effects of spironolactone during an angiotensin II receptor blocker treatment on the left ventricular mass reduction in hypertensive patients with concentric left ventricular hypertrophy // *Circulation Journal*, 2006, 70, 995–1000.
33. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA, Roniker B, 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, 1831–1838.
34. Mottram PM, Haluska B, Leano R, Cowley D, Stowasser M, Marwick TH. Effect of aldosterone antagonism on myocardial dysfunction in hypertensive patients with diastolic heart failure // *Circulation*, 2004, 110, 558–565.
35. Gaddam K, Corros C, Pimenta E, Ahmed M, Denney T, Aban I, 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, 1137–1142.
36. Sechi LA, Colussi GL, Catena C. Hyperaldosteronism and left ventricular hypertrophy // *Hypertension*, 2010, 56, e26.
37. Conn JW, Knopf RF, Nesbit RM. Clinical characteristics of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases // *American Journal of Surgery*, 1964, 107, 159–172.
38. Laragh JH. Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: the use of renin and aldosterone profiles // *American Journal of Medicine*, 1973, 55, 261–274.
39. Sechi LA, Colussi GL, Di Fabio A, Catena C. Cardiovascular and renal damage in primary aldosteronism: outcomes after treatment // *American Journal of Hypertension*, 2010, 23, 1253–1260.
40. Catena C, Colussi G, Marzano L, Sechi LA. Aldosterone and the heart: from basic research to clinical evidence // *Hormone and Metabolic Research*, 2012, 44, 181–187.
41. Catena C, Colussi GL, Marzano L, Sechi LA. Predictive factors of left ventricular mass changes after treatment of primary aldosteronism // *Hormone and Metabolic Research*, 2012, 44, 188–193.
42. Muesan ML, Salvetti M, Paini A, Agabiti-Rosei C, Monteduro C, Galbassini G, et al. Inappropriate left ventricular mass in patients with primary aldosteronism // *Hypertension*, 2008, 52, 529–534.
43. Rossi GP, Di Bello V, Ganzaroli C, Sacchetto A, Cesari M, Bertini A, et al. Excess aldosterone is associated with alterations of myocardial texture in primary aldosteronism // *Hypertension*, 2002, 40, 23–27.
44. Catena C, Colussi GL, Di Fabio A, Valeri M, Marzano L, Uzzau A, et al. Mineralocorticoid antagonists versus surgery in primary aldosteronism // *Hormone and Metabolic Research*, 2010, 42, 440–445.
45. Catena C, Colussi G, Lapenna R, Nadalini E, Chiuch A, Gianfagna P, et al. Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism // *Hypertension*, 2007, 50, 911–918.
46. Rossi GP, Cesari M, Cuspidi C, Maiolino G, Cicala MV, Bisogni V, et al. Long-term control of arterial hypertension and regression of left ventricular hypertrophy with treatment of primary aldosteronism // *Hypertension*, 2013, 62, 62–69.
47. Giacchetti G, Ronconi V, Turchi F, Agostinelli L, Mantero F, Rilli S, et al. Aldosterone as a key mediator of the cardiometabolic syndrome in primary aldosteronism: an observational study // *Journal of Hypertension*, 2007, 25, 177–186.
48. Bernini G, Bacca A, Carli V, Carrara D, Materazzi G, Berti P, et al. Cardiovascular changes in patients with primary aldosteronism after surgical or medical treatment // *Journal of Endocrinological Investigation*, 2012, 35, 274–280.
49. Rossi GP, Cesari M, Letizia C, Seccia TM, Cicala MV, Zinnamosca L, et al. KCNJ5 gene somatic mutations affect remodelling but do not preclude cure of high blood pressure and regression of left ventricular hypertrophy in primary aldosteronism // *Journal of Hypertension*, 2014, 32, 1514–1522.
50. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism // *Journal of American College Cardiology Foundation*, 2005, 45, 1243–1248.
51. Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment // *Archives of Internal Medicine*, 2008, 168, 80–85.
52. Born-Frontsberg E, Reincke M, Rump LC, Hahner S, Diederich S, Lorenz R, et al. Participants of the German Conn's Registry. Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2009, 94, 1125–1130.
53. Mulatero P, Monticone S, Bertello C, Viola A, Tizzani D, Iannaccone A, et al. Long-term cardio- and cerebro-vascular events in patients with primary aldosteronism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2013, 98, 4826–4833.