

Revijalni članak

NOVA ULOGA SPIRONOLAKTONA U TERAPIJSKOM PRISTUPU REZISTENTNOJ HIPERTENZIJU (Spironolakton u terapiji rezistentne hipertenzije)

Viktorija Dragojević-Simić¹, Nemanja Rančić¹, Dragana Dekanski², Danka Gligorić², Nadežda Ljubojević²

¹Centar za kliničku farmakologiju Vojnomedicinske akademije, Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane u Beogradu, Srbija

²Galenika a.d. Beograd, Srbija

Rad je primljen 8.10.2019, revidiran 25.10.2019, prihvaćen za štampu 28.10.2019.

Sažetak

Spironolakton je kompetitivni neselektivni blokator mineralokortikoidnih receptora koji imaju visok afinitet za aldosteron. Spironolakton se primenjuje u različitim stanjima zbog svog diuretskog i antihipertenzivnog efekta, u tretmanu edema kod kongestivne srčane insuficijencije, ciroze jetre sa ascitom i edemima, nefrotskog sindroma, malignog ascita, teške srčane insuficijencije i kod primarnog hiperaldosteronizma. Danas je spironolakton preporučan za terapiju rezistentne hipertenzije. Cilj narativnog revijalnog rada je da prikaže farmakodinamski i farmakokinetički profil spironolaktona i da obrazloži njegovo mesto u terapiji rezistentne hipertenzije.

Gljučne reči: spironolakton; rezistentna hipertenzija; kardiovaskularni sistem

Istorijat

U vreme kloniranja komplementarne DNK (cDNK) mineralokortikoidnih receptora (MR), 1987. godine, spironolakton je u kliničkoj primeni bio već 30 godina, kao pripadnik prve generacije sintetskih antagonista ovih receptora (MRA)¹. Cilj istraživanja rađenih pedesetih godina prošlog veka bio je sinteza jedinjenja koja su pokazivala antagonističku aktivnost aldosterona (AA) kod životinja i ljudi. Kagava i saradnici su u eksperimentalnim modelima pokazali delovanje

Autor za korespondenciju: Nemanja Rančić, Centar za kliničku farmakologiju Vojnomedicinske akademije, Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane u Beogradu, Crnotravska 17, 11000 Beograd, Srbija, Telefon: +381638524443, E-mail: nece84@hotmail.com

Review article

NOVEL ROLE OF SPIRONOLACTONE IN THE THERAPY OF RESISTANT HYPERTENSION (spironolactone and resistant hypertension)

Viktorija Dragojević-Simić¹, Nemanja Rančić¹, Dragana Dekanski², Danka Gligorić², Nadežda Ljubojević²

¹Centre for Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine of the Military Medical Academy, University of Defence, Belgrade, Serbia

²Galenika a.d. Belgrade, Serbia

Submitted October 8, 2019,

Revision received October 25, 2019, Accepted October 28, 2019.

Summary

Spironolactone is a competitive nonselective mineralocorticoid receptor blocker with high affinity for aldosterone; therefore, it is widely used as a diuretic and antihypertensive. Because of these properties it is used in the treatment of edema in congestive heart failure, liver cirrhosis with ascites and edema, nephrotic syndrome, malignant ascites, severe heart failure and primary hyperaldosteronism. Spironolactone is recommended for the treatment of resistant hypertension. Narrative review aims to present the pharmacodynamic and pharmacokinetic profile of spironolactone, and describe its position in the treatment of resistant hypertension.

Key words: spironolactone; resistant hypertension; cardiovascular system

novih steroidnih jedinjenja koja su sprečila efekte aldosterona i dezoksikortikosterona na zadržavanje soli². Jedno od njih, čija je šifra bila SC-9420, kasnije je nazvano spironolakton. Nakon prekliničkih ispitivanja i niza izveštaja o primeni kod pojedinih pacijenata, spironolakton se pojavio na tržištu Sjedinjenih Američkih Država kao diuretik preporučan za lečenje edema, primarnog aldosteronizma i esencijalne hipertenzije¹. Davne 1960. godine, ukazano je da spironolakton sprečava nastanak inflamacije i fibroznih promena na srcu pacova izazvanih aldosteronom³. Međutim, klinički

Corresponding author: Nemanja Rančić, Centre for Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine of the Military Medical Academy, University of Defence, Crnotravska 17, 11000 Belgrade, Serbia, Telephone: +381638524443, E-mail: nece84@hotmail.com

značaj ovih rezultata je ostao nezapažen decenijama, a spironolakton je primenjivan sa svrhom diuretika koji čuva kalijum.

Mehanizam delovanja spironolaktona

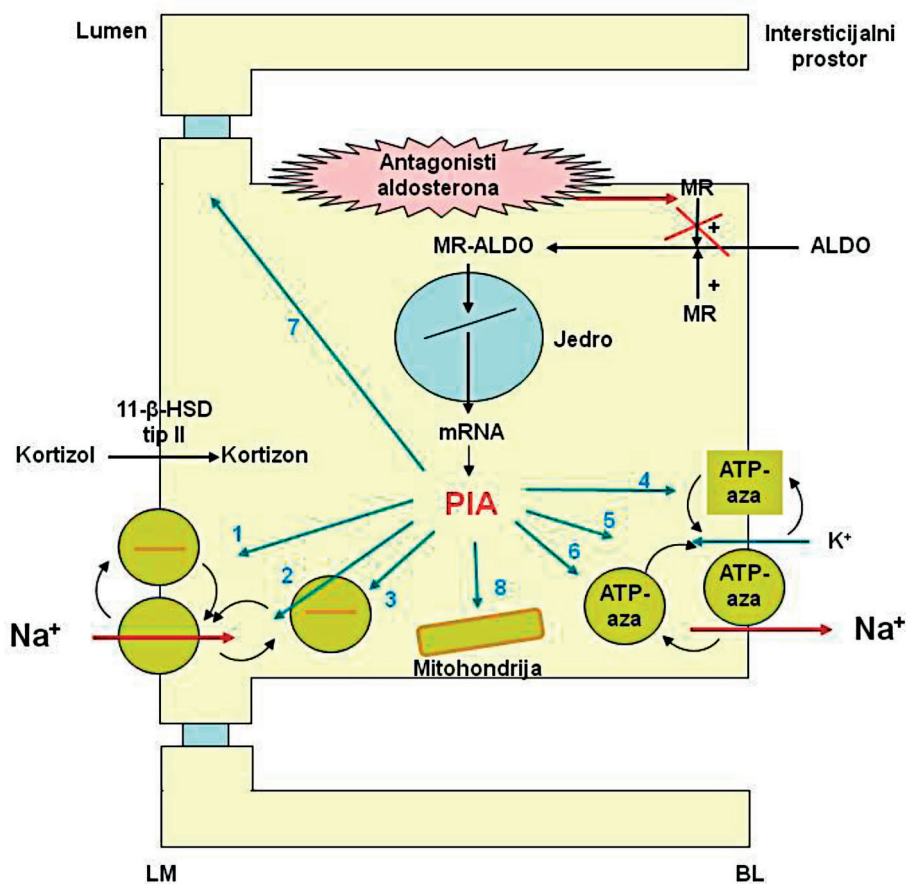
Dejstvo na nivou tubula bubrega

Spironolakton je kompetitivni neselektivni blokator MR koji ima visok afinitet za aldosteron, prevažodno na nivou sabirnog bubrežnog sistema^{4,5}. Sabirni tubuli sadrže glavne ćelije koje su osnovno mesto transporta natrijuma, kalijuma i vode, i dve vrste umetnutih ćelija, od kojih su jedne primarno mesto sekrecije vodonika. Membrane glavnih ćelija imaju odvojene jonske kanale za natrijum i kalijum, dok hloridni joni izlaze iz tubula preko paracelularnih puteva.

Nakon ulaska aldosterona u ćelije preko bazolateralne membrane i vezivanja za MR, transepitelni transport NaCl i negativno naelektrisanje u lumen se povećavaju, što intenzivira sekreciju K i H⁺ u lumen tubula. Aldosteron pomaže reapsorpciju

natrijuma brzim negenomskim dejstvom, stimulacijom Na⁺/H⁺ izmena, delovanjem na membranski aldosteronski receptor, dok se odloženi efekat odigrava preko citozolnih MR. Nakon vezivanja aldosterona za MR, kompleks se translocira u jedro, vezuje za specifične sekvence DNK i reguliše ekspresiju produkata koji su poznati kao „proteini indukovani aldosteronom” (PIA)⁶.

PIA deluju na više načina: aktiviraju Na⁺ kanale vezane za membranu, inhibiraju njihovo otklanjanje sa membrane i dovode do *de novo* sinteza Na⁺ kanala, aktiviraju Na⁺/K⁺-ATP-azu vezanu za membranu, redistribuiraju njene molekule iz citozola u membranu, potenciraju *de novo* sintezu Na⁺/K⁺-ATP-aze, dovode do promena u permeabilnosti spojnicama između tubularnih ćelija i povećavaju mitohondrijalnu produkciju adenozin trifosfata (Slika 1). Aldosteronski antagonist spironolakton kompetitivno inhibiše vezivanje aldosterona za MR i blokira samo određene efekte koji se ostvaruju preko MR, on predstavlja diuretik jedinstven po tome što ne zahteva pristup lumen tubula da bi povećao diurezu.



Slika 1: Mehanizam dejstva aldosterona i antagonista aldosterona (spironolakton)

PIA – proteini indukovani aldosteronom; ALDO – aldosteron; MR – mineralokortikoidni receptor; BL – bazolateralna membrana; LM – luminalna membrana; 11-β-HSD – 11-beta-hidroksisteroid dehidrogenaza; ATP-aza – natrijum-kalijum ATP-aza.

Dejstva spironolaktona na nivou kardiovaskularnog sistema

Posle uspešne primene spironolaktona, kao dodatka terapiji teške srčane insuficijencije u studiji *The Randomized Aldactone Evaluation Study* (RALES)⁷, u kojoj je on primenjen u dozi manjoj od uobičajene diuretičke doze, počeo je da se formira stav o njegovom kardioprotektivnom potencijalu, koji je rezultat antagonizovanja nepovoljnih efekata visokih koncentracija aldosterona, a koje mogu da deluju štetno na kardiovaskularni sistem na više nivoa (Tabela 1)^{8,9,10,11}.

Tabela 1: Patofiziološka dejstva aldosterona koja pokreću povišenje krvnog pritiska i povećavaju kardiovaskularni rizik

– Pojačana ekspresija Na-kanala koja povećava ekscitabilnost i kontraktilnost kardiomiocita
– Povećana retencija Na ⁺ i vode koji stvaraju edeme i povećavaju pritisak punjenja srca
– Gubitak K ⁺ i Mg ⁺ koji deluje aritmogeno i povećava rizik za naprasnu smrt
– Inhibicija transporta noradrenalina koji pojačava efekte na srce i aritmogenezu
– Stimulacija proliferacije fibroblasta prouzrokuje fibrozu miokarda, remodelovanje i delovanje na funkciju srčanih komora
– Direktni efekti na vaskularni sistem izazivaju oksidativni stres, inflamaciju, endotelnu disfunkciju, fibrozu i arterijsko remodelovanje

Efekti aldosterona su posredovani genomskim i negenomskim mehanizmima, zavisno ili nezavisno od MR. Za razliku od kratkotrajnih, negenomskih signalnih puteva, dugotrajno izlaganje aldosteronu dovodi do endotelne disfunkcije i smanjenja biodostupnosti azot-oksida, što je pokazano kod izolovanih endotelijalnih ćelija, eksperimentalnih životinja i u ljudskim mehanizmima u kojima posreduju geni. Kod *Sprague-Dawley* pacova koji su primali infuziju angiotenzina II, spironolakton je snizio krvni pritisak i efekte remodeliranja malih arterija kod kojih postoji povećanje odnosa debljine zida i lumena krvnog suda⁹. Kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom, a koji su primali inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitor) i diuretik, uz dodatak spironolaktona u dozi od 50 mg/dan, u trajanju od mesec dana, zabeležen je povećan odgovor na acetil-holin, po tipu povećanja protoka krvi u podlaktici⁸. Ovakav nalaz

je ukazao na poboljšanje endotelijalne disfunkcije kod pacijenata obuhvaćenih studijom⁸.

Farmakokinetika spironolaktona

Spironolakton se dobro resorbuje iz gastrointestinalnog trakta (GIT) nakon oralne primene i njegova biološka raspoloživost je u rasponu od 60 do 90%^{12,13}. Maksimalna koncentracija leka nakon oralne primene jedne doze postiže se unutar jednog do tri sata od primene, a njegovih glavnih metabolita unutar 2 do 4,5 h. Početak delovanja leka nastaje nakon 2-3 h, maksimalan efekat nakon jedne doze

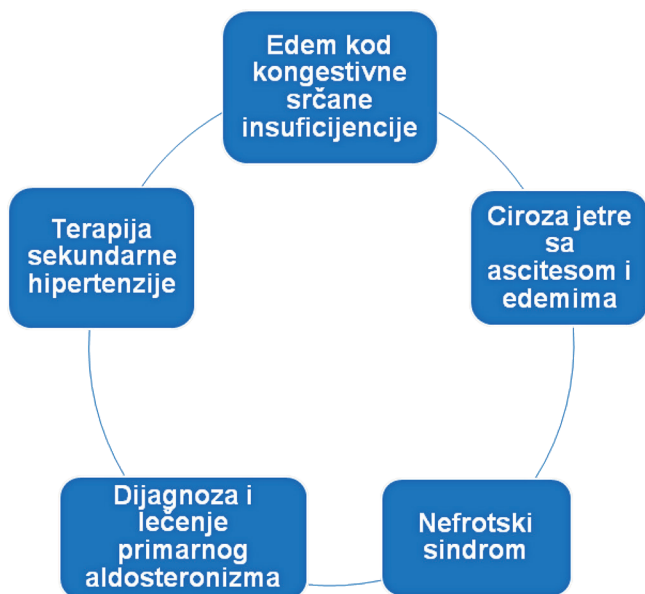
se postiže nakon 7 h, a posle višestrukog doziranja nakon 2 do 3 dana¹³. Odložen početak terapije nastaje kao rezultat vremena potrebnog da se adekvatne koncentracije leka i metabolita akumuliraju. Kada se primeni zajedno sa tiazidima, odgovarajuća diureza se postiže već prvog dana terapije.

Spironolakton i metabolit kanrenon se više od 90% vezuju za proteine plazme¹². Oni prolaze placentu i izlučuju se putem mleka. Lek se brzo i opsežno metaboliše u jetri, već prilikom prvog prolaza, nakon čega dolazi do enerohepatičke recirkulacije. Metaboliti spironolaktona su kanrenon (C), 7 α -tiometilspironolakton (glavni metabolit, TS) i 6 β -hidroksi-7 α -tiometilspironolakton^{6,12}. Nakon primene jedne doze, kod zdravih osoba je poluvreme eliminacije spironolaktona od 1,3 do 2 h, TS oko 2,8 h, a C od 13 do 24 h. Poluvreme eliminacije je produženo kod pacijenata sa cirozom jetre. Metaboliti leka se ekskretuju putem urina, ali i fecesom, kao rezultat bilijarne ekskrecije. Ma-

nje od 1% leka se eliminiše urinom nepromenjen. Spironolakton povećava plazmatsku koncentraciju digoksina i do 25%¹².

Terapijska primena spironolaktona

Spironolakton je dobro poznat diuretik koji šteti kalijum i široko se koristi zbog svog diuretskog i antihipertenzivnog efekta, a najznačajnije indikacije date su na slici 2^{4,6,12,14,15}.



Slika 2: Indikacije za primenu spironolaktona

Od relativno marginalne uloge u terapiji, kao diuretika koji čuva kalijum, postepeno je pokazano da je spironolakton izuzetno efikasan pomoćan lek u terapiji progresivnog zatajenja srca. U studiji RALES⁷, spironolakton je primenivan u dozi od 25 mg dnevno, kao dodatak standardnoj terapiji koja se sastojala od ACE inhibitora, beta blokatora, diuretika koji deluju na nivou Henleove petlje i eventualno digoksina, pacijentima sa hroničnom srčanom insuficijencijom (bolesnici iz NYHA III i IV klase) i ejectionom frakcijom ispod 35%. U poređenju sa placebo grupom, spironolakton je značajno snizio mortalitet pacijenata, kao i dužinu trajanja hospitalizacije zbog pogoršanja insuficijencije srca. Ovo kliničko ispitivanje i niz eksperimentalnih istraživanja doprineli su stvaranju novog koncepta koji se odnosi na ulogu aldosterona i MR u procesima razvoja hipertenzije i oštećenja miokarda. Naime, aldosteron je samo jedan od liganada za MR, jer u uslovima kao što su kongestivna srčana insuficijencija i esencijalna hipertenzija kortizol aktivira MR.

Iako je efekat aldosterona na zadržavanje natrijuma od značaja za održavanje homeostaze u uslovima hipovolemije, studije su pokazale da aldosteron i aktivacija MR podižu krvni pritisak delovanjem na krvne sudove i centralni nervni sistem¹⁴. Smatra se da spironolakton ne deluje kao antagonist aldosterona u srcu, već da su MR receptori u srcu zauzeti kortizolom koji je u fiziološkim uslovima antagonista na ovim receptorima¹⁶. Međutim, u uslovima ishemijsko-reperfusionog oštećenja miokarda, kortizol postaje agonista na MR receptorima i izaziva stvaranje reaktivnih vrsta kiseonika i oštećenja miokarda¹⁷, pa to objašnjava nizak nivo aldosterona nađen kod pacijenata u RALES studiji i potrebu da se termin aldosteronski antagonist „izbriše” iz kardiološkog rečnika.

Eksperimenti na životinjama su pokazali da je u oblasti oštećenja miokarda spironolakton smanjio infarktenu zonu, štiteći ćelije od oštećenja po tipu apoptoze u iznenađujuće malim dozama¹⁸. Spironolakton ostvaruje ovaj efekat ne kao jednostavni antagonist koji sprečava pristup steroida MR, nego kao inverzni agonista u koncentracijama u kojima bi samo manji broj MR vezivala ovaj lek¹⁸. Ova činjenica ukazuje na to da su terapijske koncentracije spironolaktona očigledno postignute čak i pri malim dozama leka koje su davane u studijama, tako da je efekat bio klinički vidljiv.

RALES studija je omogućila uvid u neželjene efekte spironolaktona, uključujući višu prevalencu hiperkalijemije. Hiperkalijemija je problem kombinovanja spironolaktona sa ACE inhibitorima ili blokatorima angiotenzin II receptora (BAR)^{4,12}. Ovaj efekat je doznao zavisao sa 13,5% rizika od hiperkalijemije ($K > 5,5$ mmol/L) kod pacijenata koji primaju 25 mg spironolaktona, a do 41,4% rizika kad se doza poveća na 50 mg^{7,19}. Kod starijih pacijenata i pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom ili dijabetesom, koji su izloženi većem riziku od hiperkalijemije, terapija hipertenzije treba da bude započeta nižim dozama, od 12,5 mg/dan, dok preparate kalijuma i nesteroidne antiinflamatorne lekove treba obustaviti, a bubrežnu funkciju pažljivo pratiti²⁰.

Kod pacijenata sa prethodno opisanim karakteristikama mogla bi da se koristi supstanca koja veže kalijum – patiromer, a sa kojom su u kliničkim studijama dobijeni pozitivni rezultati^{21,22,23}. U prvoj studiji sa patiromerom je pokazano da je učestalost hiperkalijemije bila značajno niža (7,3%) u

grupi koja je dobijala spironolakton i ovaj lek u odnosu na grupu koja je primala spironolakton i placebo (24,5%)²¹, te su istraživanja sa patiromerom nastavljena. Stoga su pokrenute studije organizovane kao kontrolisana ispitivanja, kako bi se evaluirala primena patiromera kao dodatne terapije spironolaktonu kod pacijenata sa rezistentnom hipertenzijom (RH) i hroničnim oboljenjem bubrega, a u cilju sniženja rizika od razvoja hiperkalijemije. Time bi se olakšala primena spironolaktona, kao dodatne terapije prethodno uvedenom trostrukom tretmanu, i poboljšala kontrola krvnog pritiska²².

U randomizovanom, duplo-slepom, placebo kontrolisanom ispitivanju²³ uključeno je 574 pacijenata koji su imali hronično oboljenje bubrega, sa procenjenom glomerularnom filtracijom bubrega od 25 do 45 mL/min/1,73 m². Nakon 12 nedelja, 66% pacijenata u placebo grupi i 86% u grupi koja je primala patiromer moglo je da nastavi da prima spironolakton (razlika između grupa je bila 19,5%, 95%, a interval poverenja je bio 10–29; $p < 0,001$). Blagi ili umereni neželjeni efekti pojavili su se kod 53% pacijenata u placebo grupi i 56% u patiromerskoj grupi. Neželjeni efekti koji su doveli do prekida terapije su zabeleženi kod 14% pacijenata u placebo grupi i 7% u patiromerskoj grupi, a hiperkalijemija u 9, odnosno 6%. Zaključak je bio da kod pacijenata sa RH i hroničnim oboljenjem bubrega patiromer omogućava da više pacijenata nastavi sa tretmanom spironolaktonom, sa manje izraženim povišenim vrednostima kalijuma. Obezbeđivanje bezbedne primene spironolaktona u ovoj populaciji pacijenata ima klinički značaj za lečenje RH. Sa druge strane, zbog ovog efekta, da štedi kalijum, spironolakton je terapija izbora za hipokalijemiju kod pacijenata na peritonealnoj dijalizi²⁴.

Prevalencija ginekomastije je bila 10% kod pacijenata na spironolaktonu, u odnosu na 1% kod onih koji su primali placebo, što je bilo statistički značajno⁷. Spironolakton je progesteronski derivat koji sa progesteronom deli visok stepen vezivanja za plazmatske proteine, ali u odnosu na njega ima smanjen afinitet za progesteronske receptore, mada ipak može da dovede do progestin-sličnih efekata, kao što su mastodinija i poremećaji menstrualnog ciklusa kod žena²⁵. U humanoju populaciji, MR dele znatnu homologiju sa glikokortikoidnim, progesteronskim i androgenim receptorima, a neželjeni efekti spironolaktona su u skladu sa relativno visokom homologijom u ligand-vezujućem domenu

mineralokortikoidnih, glikokortikoidnih, progesteronskih i androgenih receptora. Endokrinološki neželjeni efekti stoga mogu da se jave u vidu ginekomastije, smanjenog libida i impotencije kod muškarca i amenoreje, poremećaja menstrualnog ciklusa, postmenopauzalnog krvarenja i povećane osetljivost u predelu dojki kod žena. Hirzutizam se takođe javljao kao neželjeni efekat.

Drugi primeri efikasnosti spironolaktona u pretkliničkim modelima moždanog udara i malim kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa hroničnim oboljenjem bubrega su čak naveli autore da ga nazovu „renalni aspirin”²⁶ ili „Sveti gral”²⁷. Kod pacijenata na hemodijalizi je pokazano da spironolakton u dnevnoj dozi od 25 mg, iako nije imao efekat na visinu krvnog pritiska, značajno snižava kardiovaskularnu i cerebrovaskularnu smrtnost i prijem u bolnicu za 60%²⁸. Niska incidenca hiperkalijemije u ovom ispitivanju (1,9%) u skladu je sa podacima dobijenim iz metaanalize koja je obuhvatila pacijente na hemodijalizi²⁹. Tvrdnjama koje su do sada iznesene, a vezane su za pozitivne efekte primene spironolaktona, nezavisno od efekata na krvni pritisak, idu u prilog mogućnosti ovog leka da smanji proteinuriju za 61% kod oboljenja bubrega praćenim proteinurijom³⁰, da redukuje albuminuriju za 60% kod pacijenata sa diabetes melitusom tip 1³¹ i da spreči simpatičku aktivaciju izazvanu hlortalidonom i insulinsku rezistenciju kod pacijenata sa hipertenzijom³².

Spironolakton u terapiji rezistentne hipertenzije

Kliničke studije koje su izučavale efekat spironolaktona u terapiji rezistentne hipertenzije

Uabaid-Giroli i saradnici³³ su izveli prvu studiju u kojoj su istovremeno ispitivani dugotrajni efekti spironolaktona na krvni pritisak, hipertrofiju leve komore, dijastolnu funkciju i endotelnu funkciju. Nakon procene stanja pre primene spironolaktona, ovaj lek je dodavan u dozi od 25 mg na već postojeću terapiju pacijentima sa RH, onima koji su imali regulisanu hipertenziju (RGH), dok je kontrolna grupa zdravih dobrovoljaca primala placebo. Kod obe grupe pacijenata je postignuta redukcija krvnog pritiska ($p < 0,001$), smanjenje hipertrofije leve komore ($p < 0,001$), poboljšanje

dijastolne funkcije i povećanje u koncentraciji aldosterona ($p < 0,05$), dok je u RH grupi poboljšana i endotel-zavisna ($p < 0,001$) i endotel-nezavisna ($p = 0,007$) funkcija krvnih sudova. Stoga je zaključeno da je dodatak spironolaktona u minimalnim dozama već postojećoj terapiji ne samo regulisao krvni pritisak, nego je i poboljšao endotelnu i dijastolnu funkciju i hipertrofiju leve komore, uprkos značajnom povećanju koncentracije aldosterona u krvi. Iako je došlo do značajnog povećanja nivoa kalijuma u krvi u grupi pacijenata sa RH, što nije bio slučaj u grupi sa RHG, nijedan od pacijenata nije imao vrednost kalijuma veću od 6 mEq/L ili elektrokardiografske promene koje bi opravdale prekid tretmana spironolaktonom. Svi dobijeni podaci su ukazali da bi spironolakton trebalo šire da se koristi u tretmanu RH.

Nakon toga, realizovana je *Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension* (ASPIRANT) studija, prva randomizovana studija koja je trebalo da proceni antihipertenzivni efekat niske doze spironolaktona kod pacijenata sa „pravom” hipertenzijom rezistentnom na lekove³⁴. Rezistentna hipertenzija je definisana kao praćenje vrednosti krvnog pritiska merenog u ordinaciji lekara sa vrednostima $\geq 140/90$ mmHg, uprkos tretmanu sa najmanje tri antihipertenziva u punim dozama, uključujući diuretik³⁴. Studija koja je dizajnirana kao prospektivna, multicentrična, duplo-slepa, placebo kontrolisana, sa paralelnim grupama, uključila je pacijente koji su randomizovani u odnosu 1:1 da prime spironolakton u dozi od 25 mg/dan ili placebo, ujutru, kao dodatak postojećoj antihipertenzivnoj terapiji. Meren je krvni pritisak u ambulanti, klasičnim aparatom za merenje, ali i kontinuirano, tokom 24 h, holter aparatom, pre uvođenja dodatne terapije i 8 nedelja nakon toga. Zapažena je značajno veća redukcija sistolnog krvnog pritiska kod svih zabeleženih sistolnih parametara, kao i redukcija pulsog pritiska u svim kontinuiranim merenjima, dok nije bilo razlike u dijastolnim vrednostima krvnog pritiska između grupa koje su primale spironolakton i placebo. Učestalost neželjenih efekata, uključujući i one ozbiljne, nije se razlikovala među grupama. Serumski sadržaj natrijuma nije se znatno razlikovao, srednji serumski kalijum se povećao od vrednosti 4,15 do 4,52 mmol/L u grupi koja je primala spironolakton, a najviša vrednost K^+ postignuta nakon 8 nedelja je bila 5,53 mmol/L.

Dodatni doprinos u ovoj oblasti dala je PAT-HWAY-2 studija³⁵, prva randomizovana, kontrolisana studija u kojoj se poredio efekat spironolaktona sa drugim lekovima za sniženje pritiska u dobro definisanoj populaciji pacijenata sa RH. U ispitivanju su učestvovali pacijenti starosti od 18 do 79 godina, sa vrednostima sistolnog krvnog pritiska od 140 mmHg ili većih (ili ≥ 135 mmHg za one sa dijabetesom), dok su vrednosti pritiska koji je meren kod kuće (18 očitavanja u toku 4 dana) trebalo da budu 130 mmHg ili veće, uprkos tretmanu koji je prethodno trajao bar 3 meseca sa nekim od pretstavnik ACE inhibitora ili BAR, uz blokator kalcijumskih kanala i diuretik. Nakon mesec dana praćenja, pacijenti koji su bili na placebo, uz već navedenu terapiju, smenjivali su se kroz 4 ciklusa, jedan za drugim, randomizovano, u okviru kojih su jednom dnevno *per os* primali 25–50 mg spironolaktona, 4–8 mg doksazosina sa modifikovanim oslobađanjem, 5–10 mg bisoprolola i placebo, u toku 12 nedelja trajanja svakog tretmana posebno. Primarna ciljna merenja su bila prosečan sistolni krvni pritisak meren kod kuće (SKP), meren ujutru i uveče u triplikatu, 4 uzastopna dana pre vizita, i vrednosti krvnog pritiska merenog u ambulanti (ASP), dva merenja prosečno. Prosečno smanjenje SKP kroz ceo ciklus tretmana sa spironolaktonom je bilo nadmoćno u odnosu na placebo, srednju vrednost dva aktivna tretmana i svaki od dva druga individualna tretmana, doksazosin i bisoprolol. Sve aktivne tretmane pacijenti su dobro tolerisali, sa sličnom niskom učestalošću neželjenih događaja i odustajanja zbog njih. Prekida u studiji zbog poremećaja rada bubrega i hiperkalijemije nije bilo značajno više u grupi sa spironolaktonom u odnosu na druge tretmane i placebo, a slučajevi ginekomastije nisu zabeleženi. Samo 6 (2%) od 285 pacijenata koji su primali spironolakton su imali serumski kalijum u jednom merenju veći od 6,0 mmol/L, sa maksimalnom vrednošću od 6,5 mmol/L.

Tri godine nakon objavljivanja pomenute studije, publikovani su rezultati 3 podstudije koje su realizovane u isto vreme³⁶. Cilj podstudije 1 je bio da se ispita i uporedi mogućnost merenja plazma aldosterona, renina i aldosteron/renin odnos (ARR), da bi se predvidelo postizanje korekcije krvnog pritiska na svaki lek i ispitala uloga aldosterona kod pacijenata sa RH. Podstudija 2 je procenjivala efekat spironolaktona, bisoprolola i doksazosina na količinu torakalne tečnosti, srčani indeks i sistem-

sku vaskularnu rezistenciju, koji je lek bio najefikasniji i da li se to moglo predvideti iz merenih parametara. U podstudiji 3, organizovanoj kao otvoreno ispitivanje, cilj je bio da se ispita da li amilorid kao i spironolakton ima sličan nadmoćan efekat u odnosu na druge lekove i ako je to tako, da li bi to opravdalo prelazak sa spironolaktoma na amilorid u slučaju njegove loše podnošljivosti. Glavni nalaz ovih podstudija je potvrda nalaza primarne studije da je korist od propisivanja spironolaktoma kao antihipertenziva u stanjima RH u značajnoj vezi sa njegovim natriuretskim i diuretskim efektom, tj. postavljenom hipotezom da je RH stanje predominantno izazvano zadržavanjem Na^+ , često izazvano primarnim ili sekundarnim aldosteronizmom.

Lekari koji oklevaju da propišu spironolakton za hipertenziju, bilo zbog toga što to nije univerzalno odobrena indikacija za njega ili zbog bojazni od nepodnošljivosti vezane za njihova antiandrogena svojstva, mogu da budu ohrabreni dodatnim nalazom da amilorid u dozi od 10 do 20 mg postiže slične rezultate u snižavanju krvnog pritiska, sa sličnim promenama u elektrolitnom statusu. Naime, nalaz pokazuje da je amilorid bio isto toliko efikasan kao i spironolakton, ako se primenjuje kao četvrti lek za lečenje RH³⁶. Šest nedelja od početka primene, amilorid u dozi od 10 mg/dan je snizio sistolni krvni pritisak meren u zdravstvenoj ustanovi za 20,4 mmHg (95% interval poverenja 18,3–22,5) u poređenju sa redukcijom od 18,3 mmHg (95% interval poverenja 6,2–20,5) sa spironolaktonom u dozi od 25 mg/dan³⁶. Predloženo je da spironolakton ili amilorid, ako se spironolakton loše podnosi, treba da budu lekovi prve linije za tretman RH, uz ACE inhibitor ili BAR, blokator kalcijumskih kanala i diuretik, kod pacijenata sa procenjenom glomerularnom filtracijom većom od 45 mL/min/1,73m² i serumskim Na^+ unutar normalnog opsega³⁶.

Značajan doprinos preporukama da se spironolakton uvrsti u lekove izbora za RH bila je i meta-analiza publikovana 2017. godine 37. Ona je nakon selekcije obuhvatila 5 randomizovanih kontrolisanih ispitivanja sa ukupno 662 pacijenata i evaluirala efikasnost spironolaktoma koji je primenjivan u dozi od 25 do 50 mg/dan kod pacijenata sa RH. U tri studije vršeno je poređenje efikasnosti spironolaktoma sa placebo, u četvrtoj sa doksazosinom sa modifikovanim oslobađanjem (4-8 mg) i bisoprololom (5-10 mg), a petoj

su poredbeni lekovi bili kandesartan (8 mg), atenolol (100 mg) i alfa-metil-dopa (750 mg). Period praćenja je bio od 4 do 18 nedelja, a istraživači su evaluirali promene u krvnom pritisku pacijenata u ambulanti lekara, tokom dvadesetčetvorčasovnog kontinuiranog praćenja, kao i merenja izvedena u kućnim uslovima. Autori su kompletirali odvojene analize kao združene podatke za spironolakton u poređenju sa placebo grupama i spironolakton u poređenju sa alternativnim tretmanima. Spironolakton je značajno snizio sistolni i dijastolni krvni pritisak u poređenju sa placebo grupom. U poređenju sa alternativnim lekovima, uključujući beta blokatore, kandesartan ili alfa-metil-dopu, spironolakton je značajno snizio vrednosti sistolnog krvnog pritiska merenog kod kuće. Dakle, dodatak spironolaktoma pacijentima koji se leče od RH je obezbedio korisne efekte za regulisanje krvnog pritiska, a ovi podaci su umnogome doprineli „ulasku” spironolaktoma u aktuelne vodiče za lečenje hipertenzije.

Mesto spironolaktoma u vodičima za lečenje hipertenzije

Nacionalni institut izvrsnosti u oblasti zdravstvene zaštite (*National Institute for Health and Care Excellence – NICE*) Velike Britanije u svom najnovijem vodiču, koji se odnosi na dijagnozu i terapiju hipertenzije kod odraslih, sadrži preporuke o primeni spironolaktoma³⁸. Spironolakton u dozi od 25 mg/dan se preporučuje za lečenje RH, ako pacijent ima nivo kalijuma u krvi ispod 4,5 mmol/L, a krvni pritisak iznad 140/90 mmHg, uprkos tretmanu sa optimalnim dozama ili dozama koje se najbolje tolerišu kod sledećih kombinacija: ACE inhibitori ili BAR uz blokatore kalcijumskih kanala i uz diuretik³⁸.

U vodiču Američkog udruženja kardiologa (*American College of Cardiology*) za prevenciju, detekciju, evaluaciju i lečenje visokog krvnog pritiska kod odraslih iz 2017. godine, spironolakton se preporučuje za primenu u jednoj dnevnoj dozi od 25 do 100 mg, kao prioritetan diuretik za terapiju primarnog aldosteronizma i RH, kod koje je uobičajen dodatan medikament drugim, već pominjanim lekovima³⁹. U cilju pravilnog tretmana i dobijanja optimalnih rezultata, preporučuje se izbegavanje kombinacije spironolaktoma sa suplementima kalijuma, drugim diureticima

koji „štede” kalijum i kod pacijenata sa značajnom renalnom disfunkcijom³⁹. Ovom stavu se pridružuju i vodeći evropski vodič za hipertenziju, koji predstavlja najnovije preporuke Evropskog udruženja kardiologa (*European Society of Cardiology*) i Evropskog udruženja za hipertenziju (*European Society of Hypertension*), a po kome, ukoliko krvni pritisak nije kontrolisan kombinacijama predstavnika pomenutih grupa lekova, pacijentu treba dodati prioritarno spironolakton⁴⁰. Ako se ovaj lek dobro ne toleriše, treba koristiti druge diuretike, kao što je amilorid ili visoke doze drugih diuretika, beta blokatora ili alfa blokatora (Klasa preporuke I, nivo dokaza B).

Zbog veličine terapijskog problema i posledica koje nosi nedovoljno kontrolisana i lečena stanja koja se svrstavaju u RH, Američko udruženje za srce (*American Heart Association*) izdalo je vodič za samu RH⁴¹. Prema njemu, tretmanu RH mora da se pristupi najpre isključivanjem drugih uzroka hipertenzije, uključujući sekundarne uzroke, efekat „belog mantila” i neadherenciju sa već propisanom terapijom. Pored toga, treba da se obezbedi nizak unos soli (manje od 2400 mg/dan), sa obaveznim preporukama vezanim za smanjenje telesne mase, fizičku aktivnost i san duži od šest sati u kontinuitetu.

Rezistentna hipertenzija može da bude povezana i sa komedikacijom koja se sprovodi kod ovih pacijenata, kao što je uzimanje nesteroidnih antiinflamatornih lekova, oralnih kontraceptiva i

preparata za nadoknadu hormona, simpatikomimetika, imunosupresivnih lekova, eritropoetina, inhibitora tirozin kinaze, antidepresiva, kokaina i amfetamina. No ono što je od posebno velike važnosti je optimizacija postojećeg doznog režima (obezbediti što je moguće veću kontrolu adekvatne primene lekova iz preporučenog trostrukog režima antihipertenzivne terapije). U drugom koraku se već korišćeni diuretik zamenjuje indapamidom, ako je klirens kreatinina veći od 30 ml/min, ili hlortalidonom ili nekim drugim lekom iz grupe tiazidu-sličnih diuretika. Ako se ne uspostavi odgovarajuća kontrola krvnog pritiska, kao četvrti lek se dodaje antagonist mineralokortikoidnih receptora, spironolakton ili eplerenon^{41,42}. Sumiran prikaz pozicije spironolaktona u ovim vodičima je dat u tabeli 2.

Spironolakton u terapiji hipertenzije: kuda dalje?

Pored toga što je bezbedan, uz pridržavanje preporuka, i što ima jedinstven vazoprotektivni efekat u esencijalnoj hipertenziji, spironolakton je bio i izrazito efikasan u smislu sniženja krvnog pritiska u RH. Studije u kojima je korišćen su dokazale značajan pad krvnog pritiska (od 15 do 30 mmHg vrednosti sistolnog pritiska i 10–20 mmHg dijastolnog pritiska) prilikom primene u niskim dozama. Smatra se da se u 20% slučajeva RH kod pacijenata dijagnostikuje postojanje primarnog aldosteroni-

Tabela 2: Pozicija spironolaktona u savremenim vodičima za lečenje hipertenzije

Vodiči stručnih udruženja za preporuke za lečenje hipertenzije	Preporuka
National Institute for Health and Care Excellence – NICE (2019) ³⁸	Pritisak iznad 140/90 uprkos tretmanu sa maksimalnim dozama 3 leka za hipertenziju, $K^+ < 4,5$ mmol/L
American College of Cardiology (2017) ³⁹	Preporučuje se za primenu u jednoj dnevnoj dozi od 25 do 100 mg, kao prioritetan diuretik za terapiju primarnog aldosteronizma i RH, kod koje je uobičajen dodatan medikament
European Society of Cardiology / European Society of Hypertension (2018) ⁴⁰	Ukoliko hipertenzija nije kontrolisana kombinacijama 3 leka u maksimalnim dozama treba da se doda prioritarno spironolakton; klasa preporuke I, nivo dokaza B
American Heart Association (2018) ⁴¹	Ako se ne uspostavi odgovarajuća kontrola krvnog pritiska, kao četvrti lek se dodaje spironolakton ili eplerenon

RH – rezistentna hipertenzija; za detalje o trojnoj terapiji na koju se dodaje spironolakton po preporukama svih vodiča, vidi tekst

zma, ali kako takvi pacijenti na spironolakton ne odgovaraju drugačije od ostalih koji nemaju povišen nivo aldosterona, to sugeriraju da aktivacija MR može da bude od podjednake značaja kod pacijenata sa i bez ustanovljene dijagnoze primarnog aldosteronizma²⁵. Pored toga, prevalencija primarnog aldosteronizma, kao uzroka svih hipertenzija, iznosi čak 10% i to je značajan i možda rastući procenat hipertenzije sa povećanim profilom rizika⁴³.

Prednosti upotrebe spironolaktona leže, između ostalog, u činjenicama da je široko dostupan, jeftin i već decenijama dobro poznat lek. Buduće studije na značajno većem broju pacijenata trebalo bi da ispituju mogući raniji početak terapije spironolaktonom, a ne tek nakon uvođenja trostruke terapije koja nije dala adekvatne efekte, dok ima zagovornika tvrdnje da ovaj lek treba da bude prva linija terapije za sve osobe sa hipertenzijom koje imaju očuvanu funkciju bubrega i normalan serumski nivo kalijuma^{25,41}. Adekvatna primena treba da osigura da se spironolakton primenjuje u maloj dozi i time se snizi mogućnost neželjenih efekata kod pacijenata sa nekomplikovanom esencijalnom hipertenzijom.

Zahvalnica: Rad je nastao u sklopu projekata broj 175014 i 175093 Ministarstva nauke, prosvete i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Izjava vezana za sukob interesa: Autori ovoga rada nisu finansijski podržani od strane bilo koje farmaceutske kompanije.

Literatura:

- Kolkhof P, Bärfacker L. 30 years of the mineralocorticoid receptor: Mineralocorticoid receptor antagonists: 60 years of research and development. *J Endocrinol* 2017; 234(1):T125–40.
- Kagawa CM, Sturtevant FM, Van Arman CG. Pharmacology of a new steroid that blocks salt activity of aldosterone and desoxycorticosterone. *J Pharmacol Exp Ther* 1959; 126(2):123–30.
- Selye H. Protection by a steroid-spirolactone against certain types of cardiac necroses. *Proc Soc Exp Biol Med* 1960; 104:212–3.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 7th edition. Elsevier Churchill Livingstone, Edinburgh, 2012.
- Yang J, Young MJ. Mineralocorticoid receptor antagonists-pharmacodynamics and pharmacokinetic differences. *Curr Opin Pharmacol* 2016; 27:78–85.
- Reilly R, Jackson KE. Regulation of Renal Function and Vascular Volume. In: Brunton LL, Chabner B, Knollman B. (eds). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th edition. McGraw-hill, New York, 2011:671–719.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341(10):709–17.
- Farquharson CA, Struthers AD. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101(6):594–7.
- Viridis A, Neves MF, Amiri F, Viel E, Touyz RM, Schiffrin EL. Spironolactone improves angiotensin-induced vascular changes and oxidative stress. *Hypertension* 2002; 40(4):504–10.
- Briet M, Schiffrin E. Vascular Actions of Aldosterone. *J Vasc Res* 2013; 50(2):89–99.
- Toda N, Nakanishi S, Tanabe S. Aldosterone affects blood flow and vascular tone regulated by endothelium-derived NO: therapeutic implications. *Br J Pharmacol* 2013; 168(3):519–33.
- McEvoy GK. (ed). AHFS Drug information 2016. American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, 2016.
- Carone L, Oxberry SG, Twycross R, Charlesworth S, Mihalyo M, Wilcock A. Spironolactone. *J Pain Symptom Manage* 2017; 53(2):288–92.
- Epstein M, Calhoun DA. Aldosterone blockers (mineralocorticoid receptor antagonism) and potassium-sparing diuretics. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13(9):644–8.
- Roush GC, Sica DA. Diuretics for Hypertension: A Review and Update. *Am J Hypertens* 2016; 29(10):1130–7.
- Qin W, Rudolph AE, Bond BR, Rocha R, Blomme EA, Goellner JJ, Funder JW, McMahan EG. A transgenic model of aldosterone-driven cardiac hypertrophy and heart failure. *Circ Res* 2003; 93(1):69–76.
- Mihailidou AS, Loan Le TY, Mardini M, Funder JW. Glucocorticoids activate cardiac mineralocorticoid receptors during experimental myocardial infarction. *Hypertension* 2009; 54(6):1306–12.
- Loan Le TY, Mardini M, Howell VM, Funder JW, Ashton AW, Mihailidou AS. Low dose spironolactone prevents apoptosis repressor with caspase recruitment domain degradation during myocardial infarction. *Hypertension* 2012; 59(6):1164–9.
- Vardeny O, Claggett B, Anand I, Rossignol P, Desai AS, Zannad F, Pitt B, Solomon SD. Incidence, predictors, and outcomes related to hypo- and hyperkalemia in patients with severe heart failure treated with a mineralocorticoid receptor antagonist. *Circ Heart Failure* 2014; 7(4):573–9.
- Marrs JC. Spironolactone management of resistant hypertension. *Ann Pharmacother* 2010; 44(11):1762–9.
- Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang I-Zu, on behalf of the PEARL-HF investigators. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder in a double-blind placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J* 2011; 32(7):820–8.
- Epstein M. Reduction of cardiovascular risk in chronic kidney disease by mineralocorticoid receptor antagonism. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(12):993–1003.

23. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S, Ma J, White WB, Williams B. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019. pii: S0140-6736(19)32135-X.
24. Langote A, Hiremath S, Ruzicka M, McCormick BB. Spironolactone is effective in treating hypokalemia among peritoneal dialysis patients. *PLoS One* 2017; 12(11):e0187269.
25. Funder JW. Mineralocorticoid receptor antagonists: emerging roles in cardiovascular medicine. *Integr Blood Press Control* 2013; 6:129–38.
26. Bomback AS, Kshirsagar AV, Klemmer PJ. Renal aspirin: will all patients with chronic kidney disease one day take spironolactone? *Nat Clin Pract Nephrol* 2009; 5(2):74–5.
27. Dorrance AM 2008 Stroke therapy: is spironolactone the holy grail? *Endocrinology* 2008; 149(8):3761–3.
28. Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S, Arihara K, Sugiyama T, Ohmura H, Yakushigawa T, Sugiyama H, Shimada Y, Nojima Y, Shio N. Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(6):528–36.
29. Baker WL, White WB. Safety of mineralocorticoid receptor antagonists in patients receiving hemodialysis. *Ann Pharmacother* 2012; 46(6):889–94.
30. Morales E, Millet VG, Rojas-Rivera J, Huerta A, Gutiérrez E, Gutiérrez-Solís E, Egido J, Praga M. Renoprotective effects of mineralocorticoid receptor blockers in patients with proteinuric kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(2):405–12.
31. Nielsen SE, Persson F, Frandsen E, Sugaya T, Hess G, Zdunek D, Shjoedt KJ, Parving HH, Rossing P. Spironolactone diminishes urinary albumin excretion in patients with type 1 diabetes and microalbuminuria: a randomized placebo-controlled crossover study. *Diabet Med* 2012; 29(8):e184–90.
32. Raheja P, Price A, Wang Z, Arbiqúe D, Adams-Huet B, Auchus RJ, Vongpatanasin W. Spironolactone prevents chlorthalidone-induced sympathetic activation and insulin resistance in hypertensive patients. *Hypertension* 2012; 60(2):319–25.
33. Ubaid-Girioli S, Adriana de Souza L, Yugar-Toledo JC, Martins LC, Ferreira-Melo S, Coelho OR, Sierra C, Coca A, Pimenta E, Moreno H. Aldosterone excess or escape: Treating resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009; 11(5):245–52.
34. Václavík J, Sedlák R, Plachy M, Navrátil K, Plásek J, Jarkovsky J, Václavík T, Husár R, Kociánová E, Táborský M. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension* 2011; 57(6):1069–75.
35. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Salisbury J, Mackenzie I, Padmanabhan S, Brown MJ; British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386(10008):2059–68.
36. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Padmanabhan S, Mackenzie IS, Salisbury J, Brown MJ. British Hypertension Society programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based Therapy (PATHWAY) Study Group. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(6):464–75.
37. Liu L, Xu B, Ju Y. Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Hypertens* 2017; 39(3):257–63.
38. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in adults: diagnosis and management. Clinical guideline [NG1367]. August 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136/chapter/Recommendations#diagnosing-hypertension>. Accessed October 5, 2019.
39. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Oviagele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71(6):e13–e115.
40. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(33):3021–104.
41. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Dagherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, Egan BM, Flack JM, Gidding SS, Judd E, Lackland DT, Laffer CL, Newton-Cheh C, Smith SM, Taler SJ, Textor SC, Turan TN, White WB; American Heart Association Professional/Public Education and Publications Committee of the Council on Hypertension; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2018; 72(5):e53–e90.
42. Lyon C, Utter B, DeSanto K. How effective is spironolactone for treating resistant hypertension? *J Fam Pract* 2019; 68(5):E11–E3.
43. Kaplan N. Primary aldosteronism: evidence against a second epidemic. *J Hypertens* 2012; 30(10):1899–902.