

Определение активности ренина плазмы как стратегия выбора и изменения антигипертензивной терапии

Ю.В. Котовская, О.А. Кравцова, Е.А. Павлова

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Котовская Ю.В. — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Российского университета дружбы народов (РУДН); Кравцова О.А. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН; Павлова Е.А. — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН.

Контактная информация: Городская клиническая больница № 64, кафедра пропедевтики внутренних болезней Российской Федерации, ул. Вавилова, д. 61, Москва, Россия, 117292. E-mail: kotovskaya@bk.ru (Котовская Юлия Викторовна).

Резюме

В последние годы вновь возник интерес к определению активности ренина плазмы (АРП) как к возможности влияния на тактику выбора и изменения антигипертензивной терапии. Исследование АРП для определения тактики лечения основывается на понимании взаимодействия между ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) и механизмом поддержания водного баланса в организме посредством всасывания натрия почками и задержки жидкости.

Определение АРП может ответить на вопрос, какая из систем — первичный участник в повышении артериального давления (АД). Если артериальная гипертензия (АГ) связана с задержкой натрия в организме, то уровень АРП составляет $< 0,65$ нг/мл/ч. Эти пациенты относятся к низкорениновой объем-зависимой АГ. Если АРП составляет $0,65$ нг/мл/ч и более, то развитие АГ связано с чрезмерным высвобождением ренина и активацией РААС.

Двойной механизм регуляции АД лежит в основе действия антигипертензивных препаратов, основанного на натрийуретическом эффекте (анти-«объем» препараты) и на противорениновом действии (анти-«ренин» препараты).

Определение АРП у пациентов с АГ может помочь как в выборе, так и в добавлении или прекращении приема гипотензивных препаратов с целью улучшения контроля АД при одновременном уменьшении количества применяемых препаратов и их стоимости.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, активность ренина плазмы, низкорениновая артериальная гипертензия, ренинзависимая артериальная гипертензия.

Plasma renin assessment as the strategy of hypertension management

Yu. V. Kotovskaya, O. A. Kravtsova, E. A. Pavlova

Russian People's Friendship University, Moscow, Russia

Corresponding author: Clinical Hospital № 64, the Department of Internal Diseases Propaedeutics at Russian People's Friendship University, 61 Vavilov st., Moscow, Russia, 117292. E-mail: kotovskaya@bk.ru (Yulia V. Kotovskaya, MD, PhD, Professor at the Department of Internal Diseases Propaedeutics at Russian People's Friendship University).

Abstract

The recent interest to plasma renin activity (PRA) is due to the opportunity of antihypertensive therapy choice that is based on the understanding of the interrelation between renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and mechanisms of water balance mediated by the renal sodium absorption and water retention.

PRA is the way to understand the primary mechanism of blood pressure elevation. $PRA < 0,65$ ng/ml/h indicates the water retention, and hypertension is considered low-renin and «volume-dependent». If PRA is more than $0,65$ ng/ml/h hypertension results from excessive renin secretion and RAAS activation.

Antihypertensive drugs aim at these two main mechanisms of blood pressure regulation, and their action is mediated either by natriuretic (anti-volume drugs) or by anti-renin effects (anti-renin drugs).

PRA assessment can be beneficial in antihypertensive management and drug choice in order to improve blood pressure control and to optimize therapy costs.

Key words: renin-angiotensin-aldosterone system, plasma renin activity, low-renin hypertension, renin-dependent hypertension.

Статья поступила в редакцию: 15.10.13. и принята к печати: 22.10.13.

Введение

Несмотря на широкий спектр антигипертензивных препаратов и наличие международных и национальных рекомендаций по лечению артериальной гипертензии (АГ), показатели контроля АГ остаются далекими от желаемых [1–4]. В последние годы вновь возник интерес к определению активности ренина плазмы (АРП) как возможности влияния на тактику выбора и изменения антигипертензивной терапии [5–10].

Роль натрия и активности ренина плазмы в регуляции артериального давления

Исследование АРП для определения тактики лечения основывается на понимании взаимодействия между ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) и механизмом поддержания водного баланса в организме посредством всасывания натрия почками и задержки жидкости [7]. Содержание натрия в организме определяет объем внеклеточной жидкости (ВКЖ). В то же время объем ВКЖ и артериальное давление (АД) контролируется почками посредством выработки юкстагломерулярным аппаратом протеолитического фермента ренина. Ренин воздействует на ангиотензиноген, в результате чего возникает биологически неактивный ангиотензин I, который под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) подвергается дальнейшему превращению в ангиотензин II, который в свою очередь способствует вазоконстрикции и обеспечению необходимого уровня АД для доставки жидкости и поддержанию сердечно-сосудистого гомеостаза [7]. При низкой концентрации ренина развивается связанная с содержанием натрия в организме объем-зависимая форма АГ, когда увеличение количества натрия в организме приводит к увеличению объема ВКЖ и впоследствии к росту АД. В то же время есть вероятность развития АГ, связанной с умеренным или высоким содержанием ренина (ренин-зависимая форма АГ) в результате выраженного сосудосуживающего действия ренина плазмы.

Долгосрочная регуляция АД обеспечивается взаимодействием механизмов, регулирующих содержание натрия в организме, и сосудосуживающим

действием плазменного ренина. Эта система взаимодействия «объема» и «ренина» отвечает как за поддержание нормального АД, так и за все формы АГ вне зависимости от исходной причины. В такой модели степень РААС-зависимого сужения сосудов пропорциональна уровню АРП. Следовательно, нормальный уровень АД может быть связан с низким, средним или высоким уровнем АРП. С другой стороны, уровень АРП может рассматриваться как показатель того, насколько истощены запасы натрия и имеет место гиповолемия или гиперволемиа. Высокий уровень АРП у человека с нормальным уровнем АД указывает на определенную степень истощения запасов натрия в организме, в то время как низкий уровень АРП указывает на повышенное содержание натрия.

Длительное повышение АД и развитие стабильной АГ связано с тем, что почки не могут обеспечить достаточное снижение АРП в ответ на увеличение концентрации соли в организме. АГ может быть следствием подавления секреции ренина, либо чрезмерного высвобождения ренина, или наличия дефекта в механизме чувствительности отдельных нефронов, в результате чего вырабатывается слишком много ренина.

Фундаментальным подтверждением двойного механизма долгосрочной регуляции АД является тот факт, что все эффективные антигипертензивные препараты понижают АД посредством снижения концентрации натрия в организме или через блокирование сосудосуживающего действия РААС [7]. Это соответствует патофизиологическим данным, что все антигипертензивные препараты основаны либо на натрийуретическом действии, направленном на уменьшение соли и натрия в организме (анти-«объем» препараты), или на противорениновом действии, направленном на уменьшение или блокирование активности РААС (анти-«ренин» препараты) [7, 9]. К натрийуретическим препаратам относят диуретики, блокаторы альдостероновых рецепторов, α -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов [11, 12], в то время как к противорениновым препаратам относят ингибиторы АПФ (ИАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (БРА), прямые ингибиторы ренина, а

также β -блокаторы и препараты центрального действия. Такая классификация антигипертензивных препаратов позволяет упростить выбор препарата для лечения АГ.

Определение АРП при выборе антигипертензивного препарата у пациентов с АГ может помочь как в выборе, так и в добавлении или прекращении приема анти-объемных или анти-рениновых антигипертензивных препаратов с целью улучшения контроля АД при одновременном уменьшении количества применяемых препаратов и их стоимости [9].

Классификация АГ на основании определения АРП

Итак, АРП определяет изменение баланса в организме, вызванного либо чрезмерной активацией РААС, либо задержкой жидкости [6]. Поэтому определение АРП может ответить на вопрос, какая из систем — первичный участник в повышении АД [7]. Если АГ связана с задержкой натрия в организме, то высвобождение ренина подавлено и уровень АРП составляет $< 0,65$ нг/мл/ч [6, 7]. Эти пациенты относятся к низкорениновой объем-зависимой АГ. Если АРП составляет $0,65$ нг/мл/ч и более, то развитие АГ связано с чрезмерным высвобождением ренина и активацией РААС. Пациенты с уровнем АРП $> 0,65$ нг/мл/ч подразделяются на среднерениновую АГ с уровнем АРП $0,65$ – $6,5$ нг/мл/ч и высокорениновую АГ с уровнем АРП $> 6,5$ нг/мл/ч.

До 30 % пациентов относятся к объем-зависимой низкорениновой АГ, в то время как 70 % имеют ренин-зависимую АГ [7]. Эти данные подтверждает исследование ALLHAT, в котором более чем у половины пациентов АГ контролировалась приемом одного АГ препарата (либо тиазидного диуретика, либо ИАПФ) [13, 14]. По данным исследования Dietary Approaches to Stop Hypertension, только одна треть пациентов с АГ сочувствительна и способна реагировать на ограничение поступления натрия [15].

По данным, полученным в клинике внутренних болезней Российского университета дружбы народов, при оценке АРП у 83 больных неосложненной, ранее не леченной АГ [39 (47 %) мужчин, средний возраст — 57 лет, уровень клинического АД — $154,6 \pm 13,0 / 100,8 \pm 3,7$ мм рт. ст.] частота объем-зависимой низкорениновой АГ составила 69 %. Установлена ассоциация низкой АРП со старшим возрастом, с высоким уровнем систолического АД (САД) и более высокой артериальной ригидностью, определенной по индивидуальным критериям с учетом возраста и степени АГ. АРП обратно коррелировала с САД и пульсовым давлением в аорте, ин-

дексом аугментации и скоростью распространения пульсовой волны, причем значимость взаимосвязи сохранялась после коррекции по возрасту и уровню периферического АД.

Влияние антигипертензивных препаратов на АРП

Понимание эффектов препаратов в отношении АРП очень важно при интерпретации антигипертензивных эффектов. Анти-объемные препараты, особенно диуретики, приводят к реактивному увеличению АРП в связи с увеличением высвобождения ренина в ответ на выведение ионов натрия с мочой или на уменьшение объема жидкости [23, 24]. Поэтому эффективность анти-объемных препаратов может быть ограничена реактивным увеличением ренина. Анти-рениновые препараты обладают разными эффектами на АРП [7]. ИАПФ и БРА вызывают увеличение высвобождения ренина как следствие подавления образования или активности ангиотензина II по механизму обратной связи [7, 16, 25, 26]. Следует отметить, что они блокируют только около 90 % активности РААС [17, 18]. В связи с этим при значительном повышении уровня АРП не происходит полной блокады РААС.

Представляет интерес использование «эффективных» уровней АРП (эАРП) в качестве оценки степени блокады РААС у пациентов, принимающих ИАПФ или БРА. Фактически сосудосуживающее действие РААС составляет только одну десятую от уровня АРП. Таким образом, хотя ИАПФ и БРА могут вызвать ответное увеличение АРП, они в то же время уменьшают активность РААС *in vivo*. Поэтому можно оценить, какое количество АРП остается *in vivo* во время приема ИАПФ или БРА, так как установлено, что противорениновые препараты блокируют АРП примерно на 90 % *in vivo*, а сосудосуживающее действие начинается при достижении уровня АРП $> 0,65$ нг/мл/ч [17, 18]. Ввиду этого фактически эАРП *in vivo* составляет только одну десятую от измеренного АРП. Например, если АРП составляет $2,0$ нг/мл/ч, то уровень эАРП близок к $0,2$ нг/мл/ч, что указывает в данном случае на полную блокаду сосудосуживающего действия АРП [17]. Если уровень АРП составляет 9 (эАРП $0,9$ нг/мл/ч), то можно говорить о неполной блокаде РААС. Это значение может использоваться для идентификации пациентов, у которых АРП была эффективно заблокирована приемом ИАПФ или БРА *in vivo*.

Высокий уровень АРП наблюдается у значительного количества пациентов с АГ в ходе проводимого лечения. Так, в исследовании на 7 887 пациентах с АГ были назначены ИАПФ или БРА, однако у 13 %

пациентов во время лечения уровень АРП превышал 6,5 нг/мл/ч [19]. Это подтверждает способность этих препаратов вызывать активное увеличение АРП через блокирование секреции ренина при изменении АД. Антигипертензивными препаратами, которые действительно подавляют АРП, являются β -блокаторы и препараты центрального действия (агонисты α_2 -адренергических рецепторов), такие как клонидин, резерпин и гуанфацин [20–22].

Данные, полученные в нашей клинике, подтверждают разное влияние препаратов, блокирующих РААС, в отношении АРП: при назначении ИАПФ или БРА происходило увеличение АРП с $0,6 \pm 1,1$ до $3,4 \pm 6,2$ нг/мл/ч ($p < 0,01$), в то время как на фоне терапии прямого ингибитора ренина алискирена АРП значительно снижалась с $1,1 \pm 1,9$ до $0,7 \pm 1,3$ нг/мл/ч ($p < 0,05$).

Практические алгоритмы выбора препаратов на основании определения АРП

Классическими работами, посвященными выбору антигипертензивных препаратов на основании определения АРП стали работы группы ученых во главе с профессором J. Lagagh [5–7, 45, 51] (рис. 1, 2). Изначально определение АРП представляло интерес только для первоначального выбора антигипертензивного препарата [2] (рис. 1). Затем определение АРП во время лечения использовалось для смены антигипертензивной терапии у пациентов с неконтролируемой АГ [53] (рис. 2).

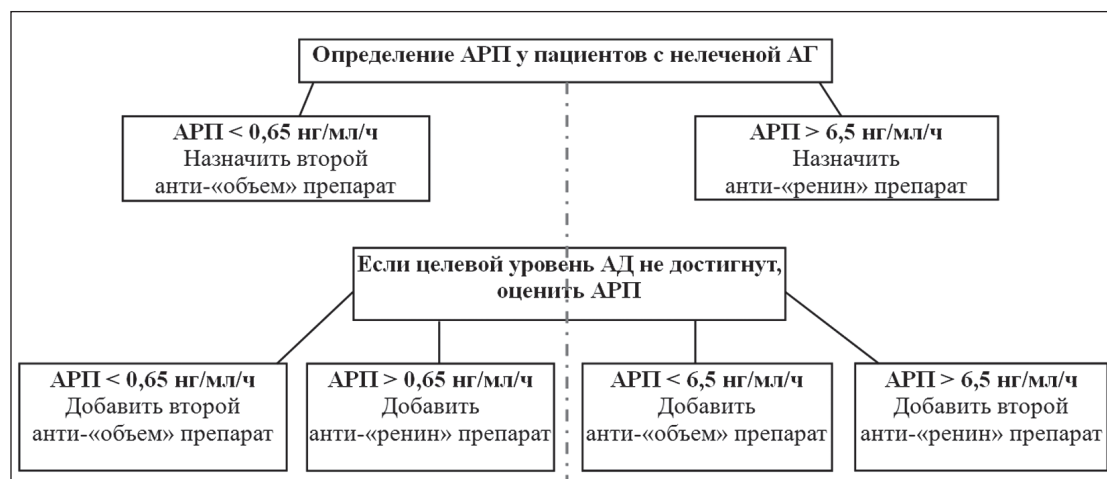
Определение АРП как критерий выбора антигипертензивной терапии: исторический аспект и современное состояние проблемы

В настоящее время применение АРП для прогнозирования антигипертензивной эффективности

вновь вызывает огромный интерес, хотя концепция использования АРП не нова [14, 27, 28]. Роль ренина в развитии АГ была показана в 1890 году. Основу изучения роли ренина в патогенезе реноваскулярной АГ положила экспериментальная модель, предложенная Н. Goldblatt [29]. В 1970-х годах был выполнен ряд экспериментальных и клинических исследований [30–33]. Исследования, проведенные Н. Brunner [31] и соавторами и Н. Gavvas [32] и соавторами, продемонстрировали взаимосвязь между содержанием соли и концентрацией ренина в двух различных моделях реноваскулярной АГ у крыс. У крыс с одной перевязанной магистральной почечной артерией наблюдалась ренин-зависимая АГ, которая превратилась в объем-натрий-зависимую АГ, когда выведение соли было нарушено с помощью удаления нормально работающей контралатеральной почки. Н. Gavvas и соавторы впоследствии показали аналогичную взаимосвязь между ренином и солью у пациентов с гипертонической болезнью [33].

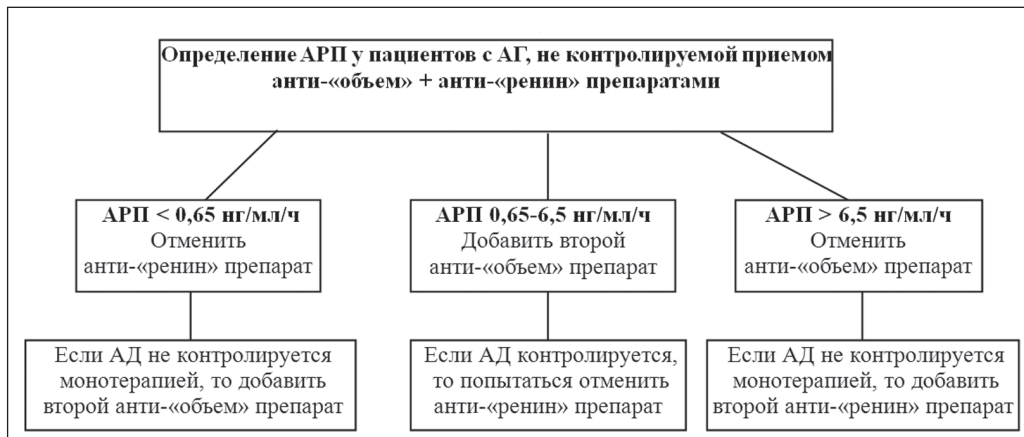
В дальнейшем была предпринята попытка нахождения способов блокирования активности РААС in vivo. Пропранолол, β -адреноблокатор, был разработан для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и в ходе проведения исследования удалось выявить, что он оказывал супрессивное воздействие на концентрацию ренина в плазме крови у животных [34] и людей [35], что было подтверждено работами F. Buhler [36, 37]. Впоследствии Case D.V. и соавторы провели ряд работ с использованием ИАПФ (каптоприл) и БРА (саралазин) [38–41], в которых была установлена четкая взаимосвязь между уровнем АД и АРП. В дальнейшем влияние АРП на АД было подтверждено при пероральном приеме БРА [42] и прямого ингибитора ренина [43]. В ходе

Рисунок 1. Алгоритм выбора антигипертензивной терапии на основании измерения активности ренина плазмы у пациентов с нелеченой артериальной гипертензией



Примечание: АРП — активность ренина плазмы; АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление.

Рисунок 2. Алгоритм выбора антигипертензивной терапии на основании измерения активности ренина плазмы у пациентов с не контролируемой приемом препаратов артериальной гипертензией



Примечание: АРП — активность ренина плазмы; АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление.

проведенных работ огромный интерес вызвал тот факт, что АД у пациентов с низкой АРП не уменьшалось при приеме как β-блокаторов, так и ИАПФ и БРА, однако уменьшалось при использовании натрийуретических препаратов. Кроме того, наоборот, пациенты с повышенной АРП намного слабее реагировали на натрийуретические препараты [44]. Именно эти наблюдения послужили основой точки зрения, что пациенты с АГ с низкой АРП лучше всего поддаются лечению с применением натрийуретических препаратов, в то время как пациенты с высокой АРП лучше всего поддаются лечению с применением противорениновых препаратов [14, 45]. Решение о лечении пациентов с повышенной АРП противорениновыми препаратами было основано на данных, что пациенты с ренин-зависимой формой гипертензии более склонны к инфарктам миокарда, чем пациенты с низким содержанием ренина [46–49].

Интерес представляет работа F. Muller (1986), в которой описано влияние ИАПФ на АРП. Было обнаружено, что пациенты с односторонней реноваскулярной АГ имели десятикратное увеличение АРП в течение первых 30 минут после перорального приема ИАПФ каптоприла, в то время как у пациентов с эссенциальной АГ наблюдалось либо отсутствие увеличения АРП, либо увеличение в два раза [50]. Значительное ответное увеличение АРП могло препятствовать снижению АД.

В настоящее время широко используются стратегии лечения, основанные на определении АРП [52], однако, как отметил Furberg С.Д. в своей работе (2011), необходимо проведение большего количества клинических исследований для оценки успешности этого подхода у пациентов с АГ [51]. Ниже рассмотрены несколько недавно опубликованных клинических исследований.

В открытом рандомизированном исследовании сравнивались эффективность алгоритма назначения антигипертензивной терапии на основании определения АРП и обычный подход [53]. В исследование было включено 77 пациентов с неконтролируемой АГ. В группе пациентов, у которых определялась АРП, оценивался вариант АГ (объем-зависимая или ренин-зависимая), и впоследствии назначалась или отменялась терапия анти-объемными и анти-рениновыми препаратами. Критериями оценки эффективности была динамика АД к концу исследования. Результаты продемонстрировали значительное снижение САД и диастолического АД (ДАД) в обеих группах. Однако снижение САД было существеннее в группе пациентов, получавших антигипертензивную терапию на основании АРП, по сравнению с обычным режимом назначения АГ терапии ($-29,1 \pm 3,2$ против $-19,2 \pm 3,2$ мм рт. ст., $p = 0,03$). При этом количество антигипертензивных препаратов не изменилось в ходе лечения в двух группах, несмотря на более выраженное снижение САД в группе пациентов, получавших антигипертензивную терапию на основании АРП. Более того, 60 и 11 % противорениновых препаратов были прекращены у пациентов с объем-зависимой АГ в группах АРП-контроля и стандартной терапии соответственно. Количество антигипертензивных препаратов было снижено в группе АРП-контроля ($-0,5 \pm 0,3$ против $0,7 \pm 0,3$ препарата, $p = 0,01$). Целевой уровень АД был достигнут в 59 % при стандартном подходе к терапии и в 74 % при использовании АРП, что подтвердило клиническую значимость определения АРП. Это исследование также продемонстрировало отсутствие необходимости в прекращении антигипертензивной терапии для определения АРП и введения ограничения в потреблении соли, что повысило клиническую

полезность определения АРП и послужило пусковым механизмом для проведения дальнейших исследований.

В нескольких последовательно опубликованных клинических исследованиях была подтверждена важность определения АРП для улучшения контроля над АГ [27, 59, 60]. В одном из таких исследований, опубликованном в американском журнале по гипертензии, была оценена АРП как предиктор антигипертензивного ответа у пациентов при назначении β -блокатора (атенолол) и тиазидного диуретика (гидрохлортиазид) при монотерапии и дополнительной терапии [59]. Было установлено, что АРП прогнозирует антигипертензивный ответ как в отношении САД, так и ДАД. Пациенты с высоким уровнем АРП характеризовались лучшим снижением АД при назначении атенолола, чем гидрохлортиазида, в то время как пациенты с низкой АРП лучше отвечали на терапию гидрохлортиазидом.

В параллельно опубликованном исследовании предложен выбор препарата в соответствии с патофизиологическим типом АГ, оцененным с помощью измерения АРП [27]. В исследовании описывается вероятность повышения АД (> 10 мм рт. ст.) на фоне терапии атенололом или гидрохлортиазидом. В ходе исследования было установлено, что 7,7 % пациентов были подвержены повышению уровня АД на фоне лечения, причем анти-рениновые препараты в два раза чаще вызывали повышение АД, чем анти-объемные препараты (на 11 и 5,2 % соответственно). АРП была разделена с помощью терцилей на низкорениновую ($< 0,74$ нг/мл/ч), среднерениновую (0,74–2,0 нг/мл/ч) и высокорениновую ($> 2,0$ нг/мл/ч). Наиболее часто повышение АД происходило при назначении противорениновых препаратов пациентам с низкой АРП. Более того, отмена анти-рениновых препаратов у пациентов с низкой АРП и применение их у пациентов с высокой АРП, а также отмена анти-объемных препаратов у пациентов с высокой АРП и применение их у пациентов с низкой АРП может существенно увеличить вероятность достижения целевого АД при использовании монотерапии, уменьшить вероятность прессорного ответа и побочных эффектов.

В открытом рандомизированном исследовании ASPIRANT оценивалась эффективность добавления спиронолактона у пациентов с резистентной АГ с определением АРП [60]. Была выявлена значительная взаимосвязь между параметрами АРП и антигипертензивным ответом. Пациенты с уровнем АРП $< 1,34$ нг/мл/ч характеризовались лучшим антигипертензивным ответом при применении спиронолактона (анти-объемный препарат), чем пациенты

с более высокими значениями АРП. Изменения в САД [отношение шансов (95 %)], измеренном при 24-часовом амбулаторном мониторинговании, составили -19,0 (-31,0–2,1), -12,0 (-29,0–13,0) и -4,0 (-36,0–13,0) мм рт. ст. для низкоренинового ($< 0,12$ нг/мл/ч), среднеренинового (0,13–1,34 нг/мл/ч) и высокоренинового ($> 1,34$ нг/мл/ч) терциля соответственно. Полученные результаты очень важны для оценки объем-зависимой АГ и являются отражением исследования с пропранололом у пациентов с ренин-зависимой АГ [19].

Интерес представляет недавно опубликованное клиническое исследование, в котором оценивались стратегии назначения антигипертензивной терапии с учетом возраста, расы и уровня АРП [61]. Были использованы три стратегии назначения терапии: тиазидные диуретики для всех пациентов; тиазидные диуретики для темнокожих пациентов и для белокожих в возрасте > 50 лет, блокаторы РААС — для белокожих пациентов в возрасте < 50 лет; тиазидные диуретики при АРП $< 0,6$ нг/мл/ч и блокаторы РААС при АРП $> 0,6$ нг/мл/ч. В качестве тиазидного диуретика использовали гидрохлортиазид, в качестве блокатора РААС — кандесартан. Стратегия определения АРП была ассоциирована с лучшим контролем АД (69,4 %) по сравнению с подходом на основании возраста и расы (61,3 %), а также по сравнению с назначением тиазидных диуретиков всем пациентам (53,8 %, $p < 0,001$).

Современные возможности определения АРП

В течение длительного времени клиницисты сталкивались с рядом проблем, связанных с определением АРП: требовались определенное положение тела, проведение стимуляционных проб, потребность контроля рН, необходимость отмены приема антигипертензивных препаратов, диета с ограничением соли до определения АРП, забор суточной мочи для измерения концентрации натрия и калия [53]. Все это ограничивало широкое применение АРП. Однако на сегодняшний день условия проведения АРП-тестирования намного упрощены [54, 55], и тест стал более доступным. Определение АРП проводится чувствительным радиоиммунологическим методом, позволяющим точно определить концентрацию ренина исходя из количества образовавшегося ангиотензина I [54, 56, 57] и не требующим специальной подготовки пациентов [58]. Пациенты должны придерживаться обычного режима питания и приема антигипертензивных препаратов. Забор крови проводится после нахождения пациента в спокойной обстановке в течение 15 минут (сидя или лежа) в пробирку, со-

державшую этилендиаминтетрауксусную кислоту, кровь центрифугируется при температуре 2–5 °С и отправляется в клиническую лабораторию.

Заключение

Клиническое значение определения АРП привлекает внимание на протяжении длительного времени. Однако в последнее время интерес к определению АРП существенно возрос, что связано с разработкой алгоритмов назначения антигипертензивной терапии, получивших широкое клиническое применение и имеющих доказательную базу. Определение АРП позволяет определить участие двух основополагающих патофизиологических механизмов развития АГ — активации РААС (сосудосуживающее действие ренина) и повышения концентрации натрия, и впоследствии позволяет назначить индивидуальное эффективное лечение с учетом причины возникновения АГ. Если уровень АРП до начала терапии составляет < 0,65 нг/мл/ч, то АГ связана с высокой концентрацией натрия, при АРП ≥ 0,65 нг/мл/ч развитие АГ является следствием активации РААС. Проведение теста не требует специальной подготовки и может выполняться амбулаторно. При этом ценность определения АРП высока как перед назначением антигипертензивной терапии, так и в ходе лечения. Определение АРП во время лечения позволяет определить эффективность блокады РААС.

Хотя результаты многочисленных клинических исследований являются многообещающими, необходимо проведение дальнейших наблюдений для определения клинической полезности АРП и влияния на ее уровень различных классов антигипертензивных средств как при монотерапии, так и при комбинированном лечении.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

1. Egan B.M., Zhao Y., Axon R.N. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988–2008 // *J. Am. Med. Assoc.* — 2010. — Vol. 303, № 20. — P. 2043–2050.
2. Hajjar I., Kotchen T.A. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000 // *J. Am. Med. Assoc.* — 2003. — Vol. 290, № 2. — P. 199–206.
3. Lloyd-Jones D.M., Evans J.C., Larson M.G., O'Donnell C.J., Roccella E.J., Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community // *Hypertension.* — 2000. — Vol. 36, № 4. — P. 594–599.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: prevalence, treatment, and control of hypertension — United States, 1999–2002 and 2005–2008 // *MMWR Morb. Mortal. Weekly Rep.* — 2011. — Vol. 60, № 4. — P. 103–108.
5. Laragh J.H., Baer L., Brunner H.R., Buhler F.R., Sealey J.E., Vaughan E.D. Jr. Renin, angiotensin and aldosterone system in pathogenesis and management of hypertensive vascular disease // *Am. J. Med.* — 1972. — Vol. 52, № 5. — P. 633–652.
6. Laragh J.H. Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: the use of renin and aldosterone profiles // *Am. J. Med.* — 1973. — Vol. 55, № 3. — P. 261–274.
7. Laragh J. Laragh's lessons in pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 14, № 12. — P. 733–742.
8. Laragh J.H. Laragh's lessons in renin system pathophysiology for treating hypertension and its fatal cardiovascular consequences. — Elsevier Science: New York, 2002. — 174 p.
9. Laragh J.H., Sealey J.E. The plasma renin test reveals the contribution of body sodium-volume content (V) and renin-angiotensin (R) vasoconstriction to long-term blood pressure // *Am. J. Hypertens.* — 2011. — Vol. 24, № 11. — P. 1164–1180.
10. Blumenfeld J.D., Laragh J.H. Renin system analysis: a rational method for the diagnosis and treatment of the individual patient with hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 1998. — Vol. 11, № 7. — P. 894–896.
11. Yokoyama S., Kaburagi T. Clinical effects of intravenous nifedipine on renal function // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1983. — Vol. 5, № 1. — P. 67–71.
12. Krusell L.R., Jespersen L.T., Christensen C.K., Thomsen K., Pedersen O.L. Acute natriuresis induced by inhibition of proximal tubular reabsorption of sodium and water in hypertensives following acute calcium entry blockade with nifedipine // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1987. — Vol. 10, Suppl. 10. — P. S162–S163.
13. Furberg C.D. Treatment of hypertension: a failing report card // *Am. J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 22, № 1. — P. 1–2.
14. Laragh J.H., Sealey J.E. Relevance of the plasma renin hormonal control system that regulates blood pressure and sodium balance for correctly treating hypertension and for evaluating ALLHAT // *Am. J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 16, № 5, Pt. 1. — P. 407–415.
15. Obarzanek E., Proschan M.A., Vollmer W.M. et al. Individual blood pressure responses to changes in salt intake. Results from the DASH-Sodium Trial // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 42, № 4. — P. 459–467.
16. Sealey J.E., Laragh J.H. Aliskiren, the first renin inhibitor for treating hypertension: reactive renin secretion may limit its effectiveness // *Am. J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 20, № 5. — P. 587–597.
17. Sealey J.E., Parra D., Rosenstein R., Laragh J.H. «Effective» plasma renin activity: a derived measure for assessing residual plasma renin activity in patients taking angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers // *Hypertension.* — 2010. — Vol. 55, № 3. — P. e16.
18. Hasler C., Nussberger J., Maillard M., Forclaz A., Brunner H.R., Burnier M. Sustained 24-hour blockade of the renin-angiotensin system: a high dose of a long-acting blocker is as effective as a lower dose combined with an angiotensin-converting enzyme inhibitor // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 78, № 5. — P. 501–507.
19. Sim J.J., Bhandari S.K., Shi J., Kalantar-Zadeh K., Ragon S.A., Sealey J.E. et al. Use of antihypertensive medications in a large healthcare system: relationship to plasma renin activity (PRA) levels // *Am. J. Hypertens.* — 2012. — Vol. 25, № 3. — P. 379–388.
20. Blumenfeld J.D., Sealey J.E., Mann S.J., Bragat A., Marion R., Pecker M.S. et al. Beta-adrenergic receptor blockade as a therapeutic approach for suppressing the renin-angiotensin-aldosterone system in normotensive and hypertensive subjects // *Am. J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 12, № 5. — P. 451–459.

21. Weber M.A., Case D.B., Baer L., Sealey J.E., Drayer J.I., Lopez-Overjero J.A., Laragh J.H. Renin and aldosterone suppression in the antihypertensive action of clonidine // *Am. J. Cardiol.* — 1976. — Vol. 38, № 6. — P. 825–830.
22. Safar M.E., Weiss Y.A., Corvol P.L., Menard J.E., London G.M., Milliez P.L. Anti-hypertensive adrenergic-blocking agents: effects on sodium balance, the renin-angiotensin system and haemodynamics // *Clin. Sci. Mol. Med. Suppl.* — 1975. — Vol. 2. — P. 93s–95s.
23. Vaughan E.D., Laragh J.H., Gavras I., Bühler F.R., Gavras H., Brunner H.R., Baer L. Volume factor in low and normal renin essential hypertension. Treatment with either spironolactone or chlorthalidone // *Am. J. Cardiol.* — 1973. — Vol. 32, № 4. — P. 523–532.
24. Weber M.A., Lopez-Ovejero J.A., Drayer J.I., Case D.B., Laragh J.H. Renin reactivity as a determinant of responsiveness to antihypertensive treatment // *Arch. Intern. Med.* — 1977. — Vol. 137, № 3. — P. 284–289.
25. Case D.B., Atlas S.A., Laragh J.H., Sealey J.E., Sullivan P.A., McKinstry D.N. Clinical experience with blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system by an oral converting-enzyme inhibitor (SQ 14,225, captopril) in hypertensive patients // *Prog. Cardiovasc. Dis.* — 1978. — Vol. 21, № 3. — P. 195–206.
26. Muller F.B., Sealey J.E., Case D.B., Atlas S.A., Pickering T.G., Pecker M.S. et al. The captopril test for identifying renovascular disease in hypertensive patients // *Am. J. Med.* — 1986. — Vol. 80, № 4. — P. 633–644.
27. Alderman M.H., Cohen H.W., Sealey J.E., Laragh J.H. Pressor responses to antihypertensive drug types // *Am. J. Hypertens.* — 2010. — Vol. 23, № 9. — P. 1031–1037.
28. Furberg C.D. Renin-guided treatment of hypertension: time for action // *Am. J. Hypertens.* — 2010. — Vol. 23, № 9. — P. 929–930.
29. Goldblatt H., Lynch J., Hanzal R.F., Summerville W.W. Studies on experimental hypertension: I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia // *J. Exp. Med.* — 1934. — Vol. 59, № 3. — P. 347–379.
30. Laragh J.H., Sealey J.E., Sommers S.C. Patterns of adrenal secretion and urinary excretion of aldosterone and plasma renin activity in normal and hypertensive subjects // *Circ. Res.* — 1966. — Vol. 18, Suppl. I. — P. 158–174.
31. Brunner H.R., Kirshman J.D., Sealey J.E., Laragh J.H. Hypertension of renal origin: evidence for two different mechanisms // *Science.* — 1971. — Vol. 174, № 4016. — P. 1344–1346.
32. Gavras H., Brunner H.B., Vaughan E.D., Laragh J.H. Angiotensin-sodium interaction in blood pressure maintenance of renal hypertensive and normotensive rats // *Science.* — 1973. — Vol. 180, № 4093. — P. 1369–1371.
33. Gavras H., Ribeiro A.B., Gavras I., Brunner H.R. Reciprocal relation between renin dependency and sodium dependency in essential hypertension // *N. Engl. J. Med.* — 1976. — Vol. 295, № 23. — P. 1278–1283.
34. Assaykeen T.A., Clayton P.L., Goldfien A., Ganong W.F. The effect of alpha- and beta-adrenergic blocking agents on the renin response to hypoglycemia and epinephrine in dogs // *Endocrinology.* — 1970. — Vol. 87, № 6. — P. 1318–1322.
35. Michelakis A.M., McAllister R.G. The effect of chronic adrenergic receptor blockade on plasma renin activity in man // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1972. — Vol. 34, № 2. — P. 386–394.
36. Bühler F.R., Laragh J.H., Baer L., Vaughan E.D., Brunner H.R. Propranolol inhibition of renin secretion. A specific approach to diagnosis and treatment of renin-dependent hypertensive diseases // *N. Engl. J. Med.* — 1972. — Vol. 287, № 24. — P. 1209–1214.
37. Bühler F.R., Laragh J.H., Vaughan E.D., Brunner H.R., Gavras H., Baer L. Antihypertensive action of propranolol. Specific antirenin responses in high and normal renin forms of essential, renal, renovascular and malignant hypertension // *Am. J. Cardiol.* — 1973. — Vol. 32, № 4. — P. 511–522.
38. Gavras H., Brunner H.R., Laragh J.H., Sealey J.E., Gavras I., Vukovich R.A. An angiotensin converting-enzyme inhibitor to identify and treat vasoconstrictor and volume factors in hypertensive patients // *N. Engl. J. Med.* — 1974. — Vol. 291, № 16. — P. 817–821.
39. Case D.B., Wallace J.M., Keim H.J., Weber M.A., Sealey J.E., Laragh J.H. Possible role of renin in hypertension as suggested by renin-sodium profiling and inhibition of converting enzyme // *N. Engl. J. Med.* — 1977. — Vol. 296, № 12. — P. 641–646.
40. Case D.B., Atlas S.A., Laragh J.H., Sealey J.E., Sullivan P.A., McKinstry D.N. Clinical experience with blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system by an oral converting-enzyme inhibitor (SQ 14,225, captopril) in hypertensive patients // *Prog. Cardiovasc. Dis.* — 1978. — Vol. 21, № 3. — P. 195–206.
41. Case D.B., Wallace J.M., Keim H.J., Sealey J.E., Laragh J.H. Usefulness and limitations of saralasin, a partial competitive agonist of angiotensin II, for evaluating the renin and sodium factors in hypertensive patients // *Am. J. Med.* — 1976. — Vol. 60, № 6. — P. 825–836.
42. Timmermans P.B., Carini D.J., Chiu A.T., Duncia J.V., Price W.A., Wells G.J. et al. The discovery of a new class of highly specific nonpeptide angiotensin II receptor antagonists // *Am. J. Hypertens.* — 1991. — Vol. 4, № 4, Pt. 2. — P. 275S–281S.
43. Sealey J.E., Laragh J.H. Aliskiren fails to lower blood pressure in patients who have either low PRA levels or whose PRA falls insufficiently or reactively rises // *Am. J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 22, № 1. — P. 112–121.
44. Vaughan E.D., Laragh J.H., Gavras I., Bühler F.R., Gavras H., Brunner H.R., Baer L. Volume factor in low and normal renin essential hypertension. Treatment with either spironolactone or chlorthalidone // *Am. J. Cardiol.* — 1973. — Vol. 32, № 4. — P. 523–532.
45. Laragh J.H. Modern system for treating high blood pressure based on renin profiling and vasoconstriction-volume analysis: a primary role for beta blocking drugs such as propranolol // *Am. J. Med.* — 1976. — Vol. 61, № 5. — P. 797–810.
46. Brunner H.R., Laragh J.H., Baer L., Newton M.A., Goodwin F.T., Krakoff L.R. et al. Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke // *N. Engl. J. Med.* — 1972. — Vol. 286, № 9. — P. 441–449.
47. Alderman M.H., Madhavan S., Ooi W.L., Cohen H., Sealey J.E., Laragh J.H. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 324, № 16. — P. 1098–1104.
48. Blumenfeld J.D., Sealey J.E., Alderman M.H., Cohen H., Lappin R., Catanzaro D.F., Laragh J.H. Plasma renin activity in the emergency department and its independent association with acute myocardial infarction // *Am. J. Hypertens.* — 2000. — Vol. 13, № 8. — P. 855–863.
49. Gonzalez M.C., Cohen H.W., Sealey J.E., Laragh J.H., Alderman M.A. Enduring direct association of baseline plasma renin activity with all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients // *Am. J. Hypertens.* — 2011. — Vol. 24, № 11. — P. 1181–1186.
50. Muller F.B., Sealey J.E., Case D.B., Atlas S.A., Pickering T.G., Pecker M.S. et al. The captopril test for identifying renovascular disease in hypertensive patients // *Am. J. Med.* — 1986. — Vol. 80, № 4. — P. 633–644.
51. Furberg C.D. Renin test-guided drug treatment of hypertension: the need for clinical trials // *Am. J. Hypertens.* — 2011. — Vol. 24, № 11. — P. 1158–1163.

52. Blumenfeld J.D., Laragh J.H. Renin system analysis: a rational method for the diagnosis and treatment of the individual patient with hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 1998. — Vol. 11, № 7. — P. 894–896.

53. Egan B.M., Basile J.N., Rehman S.U. et al. Plasma renin test- guided drug treatment algorithm for correcting patients with treated but uncontrolled hypertension: a randomized controlled trial // *Am. J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 22, № 7. — P. 792–801.

54. Sealey J.E. Plasma renin activity and plasma prorenin assays // *Clin. Chem.* — 1991. — Vol. 37, № 10, Pt. 2. — P. 1811–1819.

55. Jones M.R., Sealey J.E., Laragh J.H. Effects of angiotensin receptor blockers on ambulatory plasma Renin activity in healthy, normal subjects during unrestricted sodium intake // *Am. J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 20, № 8. — P. 907–916.

56. Sealey J.E., Gerten-Banes J., Laragh J.H. The renin system: variations in man measured by radioimmunoassay or bioassay // *Kidney Int.* — 1972. — Vol. 1, № 4. — P. 240–253.

57. Sealey J.E., Laragh J.H. Radioimmunoassay of plasma renin activity // *Semin. Nucl. Med.* — 1975. — Vol. 5, № 2. — P. 189–202.

58. Egan B.M., Basile J.N., Rehman S.U., Davis P.B., Grob C.H., Riehle J.F. et al. Plasma renin test-guided drug treatment algorithm for correcting patients with treated but uncontrolled hypertension: a randomized controlled trial // *Am. J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 22, № 7. — P. 792–801.

59. Turner S.T., Schwartz G.L., Chapman A.B. et al. Plasma renin activity predicts blood pressure responses to β -blocker and thiazide diuretic as monotherapy and add-on therapy for hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 2010. — Vol. 23, № 9. — P. 1014–1022.

60. Vaclavik J., Sedlak R., Plachy M. et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Hypertension.* — 2011. — Vol. 57, № 6. — P. 1069–1075.

61. Schwartz G.L., Bailey K., Chapman A.B., Boerwinkle E., Turner S.T. The role of plasma renin activity, age, and race in selecting effective initial drug therapy for hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 2013. — Vol. 26, № 8. — P. 957–964.

62. Bell A.J., Lindner A. Effects of verapamil and nifedipine on renal function and hemodynamics in the dog // *Ren. Physiol.* — 1984. — Vol. 7, № 6. — P. 329–343.