

Особенности действия оригинального эналаприла Ренитек в моно- и комбинированной терапии на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему у больных низкорениновой артериальной гипертензией

Ш.В. Ахадов^{1,2}, Г.Р. Рузбанова²

¹Городская поликлиника № 154 САО, Москва, Россия

²Городская поликлиника № 81 САО, Москва, Россия

Ахадов Ш.В. — к.м.н., врач-кардиолог Городской поликлиники № 81 и № 154 САО г. Москвы; Рузбанова Г.Р. — заместитель главного врача по лечебной работе Городской поликлиники № 81 САО г. Москвы.

Контактная информация: ул. Петрозаводская, д. 28, корп. 3, кв. 34, Москва, Россия, 125475. E-mail: Gala0608@rambler.ru (Рузбанова Галина Рахматовна).

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность оригинального эналаприла Ренитек при лечении больных с низкорениновыми формами артериальной гипертензии (НР АГ). **Материалы и методы.** В исследование было включено 202 больных НР АГ. Систолическое АД (САД) в среднем составило $196,6 \pm 6,2$ мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) — $112,4 \pm 5,6$ мм рт. ст. Активность ренина плазмы (АРП) и плазменная концентрация альдостерона (ПКА) были определены радиоиммунологическим методом в активном состоянии больных. За норму АРП было принято 1,0–3,0 нг/мл/час, ПКА — 0,18–0,83 нмоль/л (5–23 нг/дл или 50–230 пг/мл), отношение ПКА, определенное в нг/дл, к АРП в нг/мл/час в норме составляло 5–23. **Выводы.** 1) Критерием нестимулированности ренина при проведении теста с оригинальным эналаприлом Ренитек в дозе 20 мг/сут. является невозможность реактивного повышения АРП выше 1,0 нг/мл/час, а критерием ангиотензинзависимости АГ является снижение ПКА и/или ПКА:АРП более 20 % от их исходного уровня. 2) Основной задачей лечения НР АГ является нормализация показателей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и АД. Лечение начинается с монотерапии ренитеком в дозе 20 мг/сут. Если при этом происходит нормализация уровня ПКА:АРП, а антигипертензивный эффект недостаточный, то к терапии добавляются антагонисты кальция. Если монотерапия Ренитеком не приводит к нормализации уровня ПКА:АРП, к лечению добавляется спиронолактон в низкой суточной дозе.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ренин, альдостерон, гиперплазия надпочечников.

Effects of enalapril (Renitec) as a monotherapy and in combination on renin-angiotensin-aldosterone system in low-renin hypertension

Sh.V. Akhadov¹, G.R. Ruzbanova²

¹Clinical Hospital № 154, Moscow, Russia

²Clinical Hospital № 81, Moscow, Russia

Corresponding author: 28–3–34 Petrozavodskaya st., Moscow, Russia, 125475. E-mail: Gala0608@rambler.ru (Ruzbanova Galina, Assistant Head Doctor at Clinical Hospital № 81).

Abstract

Objective. To estimate efficiency of original enalapril Renitec in patients with low-renin hypertension (NR AH). **Design and methods.** 202 patients with NR AH were recruited. The mean systolic blood pressure (BP) was $196,6 \pm 6,2$ mmHg, diastolic BP — $112,4 \pm 5,6$ mmHg. Plasma renin activity (PRA) and plasma aldosterone concentration (PAC) were estimated by radio-immune method in active patients. PRA was rated as normal if ranged 1,0–3,0 ng/ml/h, PA — 0,18–0,83 nmol/l (5–23 ng/dl or 50–230 pg/ml). Normal PA/PRA ratio was 5–23. **Conclusion.** 1) Nonstimulation renin criterion in the test with 20 mg/day enalapril (Renitec) intake is the impossibility of PRA increase more than 1,0 ng/ml/h, and angiotensin-dependent BP criterion is the decrease of PAC and/or PAC:PRA more than 20 % from the baseline level. 2) The primary task of NR AH treatment is the normalization of indicators of renin-angiotensin-aldosterone system and the achieving of target BP. Treatment should be started with monotherapy 20 mg/day enalapril (Renitec) intake. If PAC: PRA is normal but BP

is still elevated a calcium blocker should be added. If PAC:PRA is abnormal after enalapril monotherapy then a low daily dose of spironolactone is added.

Key words: hypertension, renin, aldosterone, adrenal glands hyperplasia.

Статья поступила в редакцию: 09.11.09. и принята к печати: 25.11.09.

Введение

Имеется множество патологических состояний, которые сопровождаются низкорениновой артериальной гипертензией (НР АГ). К ним можно отнести низкорениновую эссенциальную артериальную гипертензию (НРЭАГ) и первичный гиперальдостеронизм (ПГА). Ранее существовало два мнения о причине развития НР АГ: одни исследователи высказывали предположение о том, что эта патология является лишь стадией развития АГ, а низкая активность ренина плазмы (АРП) — результатом адаптации почек к длительной АГ, поскольку с увеличением возраста и длительности заболевания и по мере прогрессирования артериоло- и нефросклероза АРП снижается. Другие авторы предполагали, что по мере увеличения продукции альдостерона, вызванного гиперпластическими изменениями корковых слоев надпочечников, подавляется синтез ренина, то есть НР АГ рассматривали как раннюю фазу эволюции первичного гиперальдостеронизма.

Среди причин ПГА большое клиническое значение имеют аденома надпочечников (синдром Кона) и первичный идиопатический гиперальдостеронизм (ПИГА). В последнее время проблема ПГА стала широко обсуждаться в связи с пересмотром эпидемиологических данных в сторону увеличения удельного веса его в структуре АГ [1–3]. Частота встречаемости аденомы надпочечников среди больных с ПГА составляет по различным данным от 40 до 80 %, ПИГА — от 20 до 60 % [4–5]. Эти формы НР АГ могут быть ангиотензинзависимыми и ангиотензиннезависимыми. В данной работе рассматривались только ангиотензинзависимые формы НР АГ, для выявления которых применялся ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) — эналаприл. Были изучены сходства, различия и выраженность действия эналаприла на показатели ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и артериальное давление (АД), выполнены исследования надпочечников с помощью визуализирующих методов. С учетом полученных данных была проведена дифференциальная диагностика различных форм НР АГ и сделана попытка выработать рациональные медикаментозные подходы к ним, поскольку в этом аспекте остается много нерешенных вопросов.

Материалы и методы

В исследование было включено 202 больных НР АГ с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, определенным в соответствии с руководством по диагностике и лечению АГ пересмотра Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов в 2007 году [6]. Возраст больных составил в среднем ($M \pm m$) 54 ± 10 лет, среди обследованных мужчин было 67, женщин — 135. Систолическое АД (САД) в среднем составило $196,6 \pm 6,2$ мм рт. ст., диастолическое АД

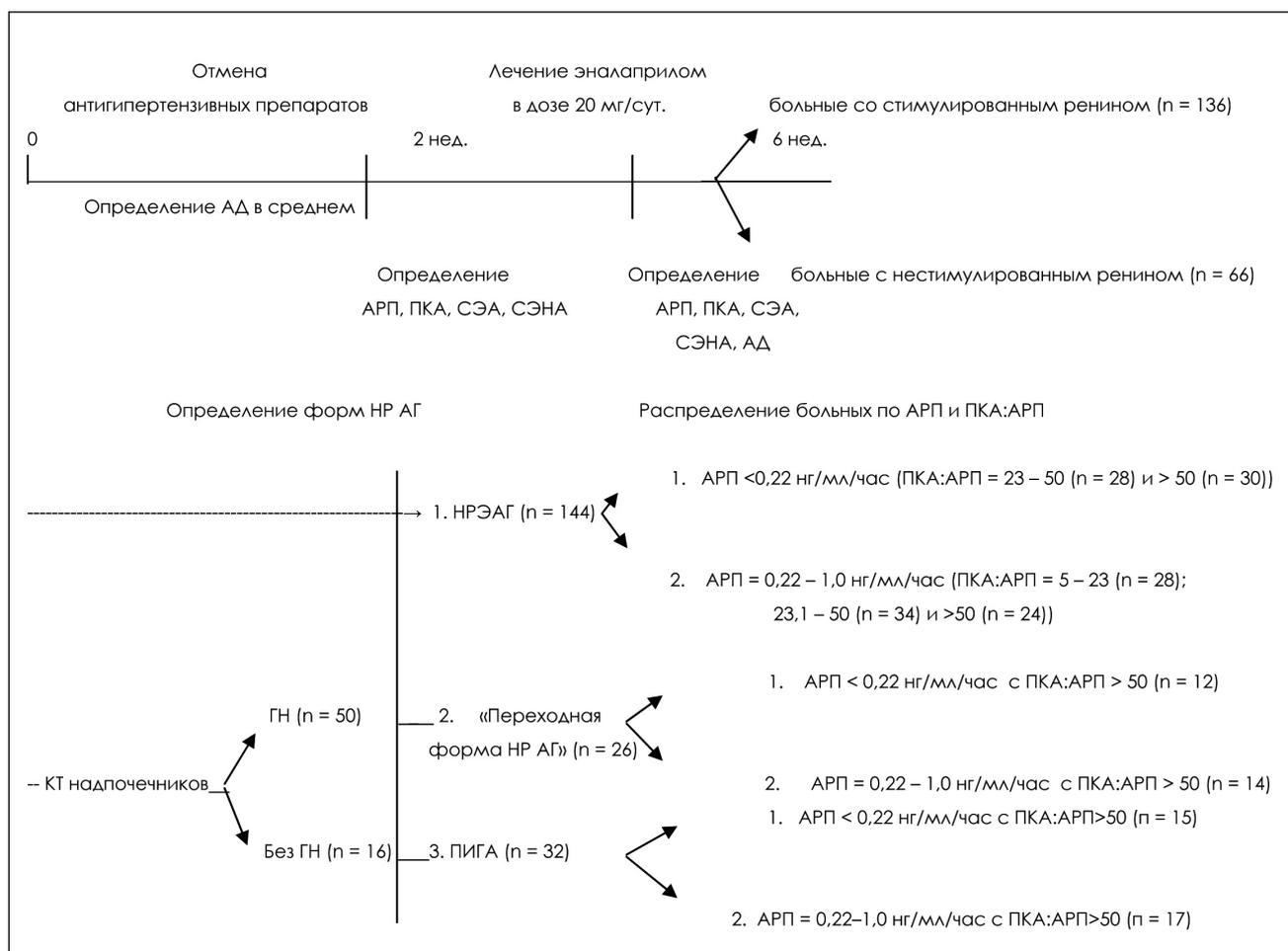
(ДАД) — $112,4 \pm 5,6$ мм рт. ст. Из исследования были исключены больные с острым коронарным синдромом, развившимся менее чем за 3 месяца до включения в исследование, врожденными и приобретенными пороками сердца, гипертрофической и рестриктивной кардиомиопатией, хроническим легочным сердцем, со сложными нарушениями ритма и проводимости, синдромом слабости синусового узла, хронической почечной недостаточностью, активными заболеваниями печени, сахарным диабетом типов 1 и 2.

Из-за малочисленности больных с аденомой надпочечников ($n = 4$) они в исследование включены не были.

АРП и плазменная концентрация альдостерона (ПКА) были определены радиоиммунологическим методом с использованием наборов «CJS» (Франция) в активном состоянии больных после 30 минут отдыха в положении сидя в 8–9 часов утра. За целевой уровень АРП были приняты значения от 0,22 до 3,0 нг/мл/час, за норму АРП — 1,0–3,0 нг/мл/час, ПКА — 0,18–0,83 нмоль/л (5–23 нг/дл или 50–230 пг/мл), отношение ПКА (нг/дл) к АРП (нг/мл/час) в норме составляло 5–23 [7]. Суточная экскреция адреналина с мочой (СЭА) (норма 18–33 ммоль/л) и суточная экскреция норадrenalина с мочой (СЭНА) (норма 150–256 ммоль/л) были определены флюорометрическим методом в группе больных, получавших эналаприл в дозе 20 мг/сут.

На схеме дизайна исследования показана последовательность проведенных мероприятий и распределение больных по ренин-альдостероновому профилю крови. После двухнедельного отмывочного периода, при котором трижды измерялось АД с определением его среднего уровня, всем больным с НР АГ назначался ИАПФ — оригинальный эналаприл Ренитек (MSD, США) в дозе 10 мг 2 раза в день в течение четырех недель. До лечения и в конце его определялись АРП, ПКА, СЭА, СЭНА, измерялось АД. В конце лечения по степени роста АРП были выделены 2 группы больных: 1-я — больные со стимулированным ренином ($n = 136$), критерием которого нами была определена нормализация АРП на фоне проводимой терапии, то есть повышение её выше 1,0 нг/мл/час; 2-я — больные с нестимулированным ренином ($n = 66$), критерием которого нами была определена невозможность достижения уровня АРП на фоне лечения свыше 1,0 нг/мл/час, то есть сохранение её менее 1,0 нг/мл/час. Больные с нестимулированным ренином были выявлены в подгруппах с ПКА:АРП = 5–23 ($n = 8$) и ПКА:АРП > 50 ($n = 58$), им была проведена компьютерная томография (КТ) надпочечников. В результате у 50 больных была выявлена двусторонняя гиперплазия надпочечников (ГН), из них изменения по типу диффузного увеличения размеров коры надпочечников имели 28 пациентов, а по типу узловатой гиперплазии надпочечников — 22 пациента.

Дизайн исследования



Примечание: АРП — активность ренина плазмы; ПКА — плазменная концентрация альдостерона; СЭА — суточная экскреция адреналина с мочой; СЭНА — суточная экскреция норадrenalина с мочой; НР АГ — низкорениновая артериальная гипертензия; НРЭАГ — низкорениновая эссенциальная артериальная гипертензия; ПИГА — первичный идиопатический гиперальдостеронизм; ГН — гиперплазия надпочечников; КТ — компьютерная томография.

На основании результатов лечения эналаприлом и КТ надпочечников были выделены 3 формы НР АГ. В группу больных с выявленной первой формой НР АГ вошли пациенты с НРЭАГ (n = 144, из них 85 женщин, 59 мужчин), которые характеризовались стимулированным ренином, нормо- и гиперальдостеронизмом, без гиперплазии надпочечников, их средний возраст составил $51,4 \pm 6,4$ года, длительность АГ — $13,4 \pm 5,4$ года, уровень систолического АД (САД) — $209,4 \pm 7,6$ мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) — $118,6 \pm 5,3$ мм рт. ст. Вторую форму НР АГ имели 26 больных (из них 24 женщины, 2 мужчин), которые характеризовались нестимулированным ренином, нормоальдостеронизмом, наличием (n = 18) или отсутствием ГН (n = 8); их возраст составил $55,8 \pm 7,2$ года; длительность АГ — $23,8 \pm 3,6$ года; САД — $196,6 \pm 7,4$ мм рт. ст., ДАД — $106,8 \pm 5,6$ мм рт. ст. Эта группа больных была нами названа «переходной формой НР АГ». К третьей форме НР АГ были отнесены больные с ПИГА (n = 32, из них 26 женщин, 6 мужчин), которые характеризовались нестимулированным ренином, гиперальдостеронизмом, наличием ГН; их возраст составил 58 ± 9 лет, длительность

АГ — 24 ± 6 лет, уровень САД — $192,4 \pm 7,6$ мм рт. ст., ДАД — $108,4 \pm 5,8$ мм рт. ст.

После выделения форм НР АГ больные были распределены по исходному уровню АРП на 2 подгруппы (больные с АРП < 0,22 нг/мл/час и больные с АРП в диапазоне 0,22–1,0 нг/мл/час). Группа больных с НРЭАГ по исходному уровню отношения ПКА:АРП была подразделена на 3 подгруппы (ПКА:АРП = 5–23; 23,1–50 и более 50). Среди больных с нестимулированным ренином (2-я и 3-я формы НР АГ) в связи с отсутствием нормализации АД после четырехнедельного лечения эналаприлом в дозе 20 мг/сут. была проведена монотерапия ИАПФ — эналаприлом в дозе 40 мг/сут. (Е.40, n = 28), блокатором рецепторов ангиотензина 2 (БРА) — лозартаном в дозе 50 мг/сут. (L.50, n = 28, препарат Козаар, MSD, США) и 100 мг/сут. (L.100, n = 35) и комбинированная терапия: Е.20+L.50 (n = 40); Е.20 + антагонист кальция (АК) — нифедипин ретард в дозе 40 мг/сут. (N.40, n = 24, EGIS PRAMACEUTICALS, Венгрия); Е.20 + спиронолактон — верошпирон в дозе 25 мг/сут. (V.25, n = 32, GEDEON RICHTER, Венгрия); Е.20 + бета-адреноблокатор (БАБ) — атенолол в дозе 50

мг/сут. (At.50, RATIOPHARM, Германия) +V.25 (n = 4); E.20 + N.40 + V.25 (n = 12); E.20 + At.50 + N.40 (n = 33). Указанная терапия проводилась в разные сроки после тестового лечения оригинальным эналаприлом (Ренитек) в течение четырёх недель с определением показателей РААС, АД до начала и в конце лечения.

Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерных программ, предусматривающих возможность как параметрического, так и непараметрического анализа. Для оценки межгрупповых различий применяли непараметрический критерий Манна-Уитни, для определения взаимосвязей между показателями — метод линейного корреляционного анализа по Пирсону и линейно-рангового по Спирману, а также пошаговый многофакторный регрессионный анализ. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Результаты в тексте представлены в виде $M \pm m$.

Результаты

В таблице 1 показано сравнительное действие оригинального эналаприла Ренитек в дозе 20 мг/сут. на АРП, ПКА и ДАД у больных НРЭАГ. Высокое реактивное повышение АРП отмечалось у больных с наименьшей АРП и наибольшим уровнем отношения ПКА:АРП. Переход от НР АГ к гиперрениновой АГ был отмечен у 58,3 % больных, имеющих ПКА:АРП более 50. Анализ больных, распределенных по уровню АРП, выявил разницу в действии ИАПФ на ПКА: при уровне АРП = 0,22–1,0 нг/мл/час эналаприл в дозе 20 мг/сут., несмотря на выраженное реактивное повышение АРП, у всех больных снижал ПКА, а при уровне АРП < 0,22 нг/мл/час эналаприл в этой же дозе, вызывая чрезмерный рост АРП, повышал ПКА от 65,3 до 175,9 % ($p < 0,01$) по сравнению с исходным уровнем. Снижение АД было связано с повышением АРП. В подгруппе больных с АРП = 0,22–1,0 нг/мл/час и с ПКА:АРП от 5 до 23 антигипертензивный эффект был недостаточным (снижение ДАД менее 10 мм рт. ст.). При ПКА:АРП более 23 эналаприл (Ренитек) в дозе 20 мг/сут. нормализовал АД у всех больных.

Характер действия Ренитека у больных с ПИГА и «переходной формой НР АГ» представлен в таблице 2. У больных с ПИГА во всех случаях было отмечено снижение ПКА независимо от исходного уровня АРП, и это снижение было достоверно больше, чем у больных НРЭАГ (44,8 %, $p < 0,01$ vs 23,6 %, $p < 0,05$ соответствен-

но); у одной части больных было выявлено повышение АРП, как и у всех больных НРЭАГ, а у другой — парадоксальное снижение ее. У всех больных в конце лечения эналаприлом уровень АРП сохранялся ниже 1,0 нг/мл/час. В случае реактивного повышения АРП препарат снижал ДАД на 11,5 % ($p < 0,01$), а у больных с парадоксальным снижением АРП, несмотря на выраженное снижение ПКА, антигипертензивный эффект оказался недостаточным (снижение ДАД составило 6,9 %, $p < 0,05$). В группе больных с ПИГА нормализации АД отмечено не было.

Группа больных с «переходной формой НР АГ» по ответу на лечение Ренитеком в дозе 20 мг/сут. имела сходства и различия с больными НРЭАГ и ПИГА и занимала среднее положение между ними по выраженности реактивного повышения АРП и снижения АД. Для всех больных этой группы было характерно следующее: нестимулированный ренин (сходство с ПИГА), изменения ПКА аналогичного характера с больными НРЭАГ.

С прогрессированием НР АГ от НРЭАГ к «переходной форме НР АГ» и ПИГА действие препарата на АРП и АД снижалось и, наоборот, усиливался его антиальдостероновый эффект.

ИАПФ только у больных с НРЭАГ с АРП < 0,22 нг/мл/час умеренно повышали синтез катехоламинов, однако различия не достигали статистической значимости, у больных с АРП = 0,22–1,0 нг/мл/час независимо от формы НР АГ отмечалось его снижение. Это снижение было минимальным в группе больных НРЭАГ с АРП = 0,22–1,0 нг/мл/час (СЭА и СЭНА снизились до 14,1 %, $p < 0,05$), максимальным — в группе больных с ПИГА (СЭА снизилась до 79,4 %, $p < 0,01$, СЭНА снизилась до 71,9 %, $p < 0,01$), среднее положение занимали больные с «переходной формой НР АГ» — СЭА снизилась до 31,8 % ($p < 0,01$), СЭНА снизилась до 35,1 % ($p < 0,01$).

С увеличением дозы Ренитека до 40 мг/сут. (табл. 2) у больных с «переходной формой НР АГ» отмечался дальнейший рост АРП и усиление антигипертензивного эффекта, однако не было достигнуто нормализации указанных показателей. У больных с ПИГА эналаприл в дозе 40 мг/сут. снижал АД недостаточно, не было случаев нормализации АРП, однако снижение ПКА в отличие от предыдущих групп больных было более выраженным и достигало 55,8 % ($p < 0,01$). По характеру

Таблица 1

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ РЕНИНА ПЛАЗМЫ, ПЛАЗМЕННОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ АЛЬДОСТЕРОНА И ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В КОНЦЕ 4-НЕДЕЛЬНОГО КУРСА ЛЕЧЕНИЯ ОРИГИНАЛЬНЫМ ЭНАЛАПРИЛОМ (РЕНИТЕК) В ДОЗЕ 20 МГ/СУТ. В ПРОЦЕНТНОМ ОТНОШЕНИИ ОТ ИСХОДНОГО У БОЛЬНЫХ НИЗКОРЕНИНОВОЙ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

	ПКА (нг/дл) /АРП (нг/мл/час)	АРП < 0,22 нг/мл/час			АРП = 0,22 — 1,0 нг/мл/час		
		АРП	ПКА	ДАД	АРП	ПКА	ДАД
НРЭАГ (n = 28)	5–23	больные не выявлены			↑132,3**	↓27,1*	↓9,9*
НРЭАГ (n = 62)	23–50	↑1400**	↑65,3**	↓20,8**	↑457,6**	↓33,3**	↓20,3**
НРЭАГ (n = 54)	> 50	↑4775**	↑175,9**	↓37,9**	↑692,6**	↓23,6*	↓31,8**

Примечание: АРП — активность ренина плазмы; ПКА — плазменная концентрация альдостерона; ДАД — диастолическое артериальное давление; НРЭАГ — низкорениновая эссенциальная артериальная гипертензия; ↑ — повышение; ↓ — снижение; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Таблица 2

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ РЕНИНА ПЛАЗМЫ, ПЛАЗМЕННОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ АЛЬДОСТЕРОНА
И ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В КОНЦЕ ЧЕТЫРЕХНЕДЕЛЬНОГО КУРСА ЛЕЧЕНИЯ
В ПРОЦЕНТНОМ ОТНОШЕНИИ ОТ ИСХОДНОГО У БОЛЬНЫХ С «ПЕРЕХОДНОЙ ФОРМОЙ НИЗКОРЕНИНОВОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ»
И ПЕРВИЧНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМОМ В МОНО- И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Препарат (мг/сут.)	«Переходная форма НР АГ»						ПИГА					
	АРП < 0,22 нг/мл/час			АРП = 0,22 - 1,0 нг/мл/час			АРП < 0,22 нг/мл/час			АРП = 0,22 - 1,0 нг/мл/час		
	АРП	ПКА	ДАД	АРП	ПКА	ДАД	АРП	ПКА	ДАД	АРП	ПКА	ДАД
E. 20	↑500**	↑84,5**	↓14,6**	↑316,8**	↓26,8**	↓12,4**	↑60,4**	↓37,8**	↓10,2*	↑23,4*	↓44,8**	↓8,2*
	(n = 12)			(n = 14)			(n = 20)			(n = 12)		
E. 40	↑904,2**	↑96,4**	↓17,6*	↑504,6**	↓35,2**	↓16,6**	↑93,1**	↓40,1**	↓11,7*	↑43,4*	↓55,8**	↓9,8*
	(n = 7)			(n = 7)			(n = 8)			(n = 6)		
L. 50	↑244,6**	↑34,8*	↓12,4**	↑136,6**	↓26,2**	↓11,2**	↑38,6**	↓40,8**	↓6,8*	↔	↓46,2*	↓9,8*
	(n = 5)			(n = 5)			(n = 10)			(n = 8)		
L. 100	↑412,6**	↑76,4**	↓18,2*	↑252,8**	↓36,4**	↓17,8**	↑101,8**	↓46,9**	↓15,8*	↑28,6*	↓64,2**	↓10,2*
	(n = 8)			(n = 9)			(n = 10)			(n = 8)		
E. 20 + L. 50	↑5784**	↓22,6*	↓33,4**	1474**	↓25,6**	↓31,6**	↑1180**	↓58,3**	↓31**	↑424,6**	↓74,8**	↓24,8**
	(n = 9)			(n = 10)			(n = 11)			(n = 10)		
E. 20 + N. 40	↑724**	↑124,4**	↓28,6**	↑432,1**	↓24,9**	↓28,4**	↑94,4**	↓26,8**	↓24,8**	↑37,8**	↓40,1**	↓22,4**
	(n = 6)			(n = 5)			(n = 7)			(n = 6)		
E. 20 + V. 25	↑4700**	↑164,8**	↓19,6**	↑648,2**	↓13,6*	↓22,6**	↑1374**	↑16,2**	↓20,4*	↑338**	↓14,6*	↓18,6**
	(n = 5)			(n = 9)			(n = 10)			(n = 8)		
E. 20 + At. 50 + V. 25	↑546,2*	↓24,4*	↓26,4**	↑202,8**	↓34,8**	↓25,2**	↑453,6**	↓30,4**	↓28,2**	↑113**	↓41,3**	↓26,2**
	(n = 10)			(n = 11)			(n = 12)			(n = 14)		
E. 20 + N. 40 + V. 25	---	---	---	---	---	---	↑4100**	↑7,2*	↓38,9**	↑452,8**	↓16,4*	↓30,4**
	(n = 6)			(n = 7)			(n = 6)			(n = 6)		
E. 20 + At. 50 + N. 40	↑152,4**	↓25,2*	↓22,4**	↑52,4**	↓25,4**	↓21,2**	↔	↓34,2**	↓17,4**	↔	↓48,6**	↓24,4**
	(n = 6)			(n = 7)			(n = 9)			(n = 11)		

Примечание: АРП — активность ренина плазмы; ПКА — плазменная концентрация альдостерона; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПИГА — первичный идиопатический гиперальдостеронизм; НРЭАГ — низкорениновая эссенциальная артериальная гипертензия; E — Эналаприл; L — Лозартан; N — Нифедипин ретард; At — Ателолол; V — Верошипрон; --- — терапия не проводилась; ↑ — повышение; ↓ — снижение; ↔ — изменения статистически незначимы; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

действия на АРП, ПКА и АД лозартан не отличался от эналаприла, однако больше снижал ПКА, чем эналаприл, а эналаприл больше повышал АРП, чем лозартан, при этом по антигипертензивной эффективности препараты не отличались.

Комбинация E.20 + L.50 у больных с ПИГА более выражено оказывала действие на АРП, ПКА и АД, чем каждый препарат в монотерапии в максимальных дозах, и у всех больных была отмечена нормализация АД, у 29 больных (72,5 %) отмечался переход к гиперрениновому профилю крови.

Комбинация E.20 + N.20 отличалась высокой антигипертензивной эффективностью, у всех больных была достигнута нормализация ДАД, а нормализация САД — в 58,3 % случаев. Эта комбинация в отличие от E.20 + L.50 не приводила к нормализации отношения ПКА:АРП и АРП, кроме того, у больных с «переходной формой НР АГ» с АРП < 0,22 нг/мл/час отмечено повышение ПКА на 124,4 % ($p < 0,01$), что рассматривается как негативный эффект.

Комбинация E.20 + V.25 оказалась более эффективной, чем E.20 + N.40 в отношении устранения нестимулированности ренина (во всех случаях рост АРП превышал 1,0 нг/мл/час) и у всех больных приводила к нормализации ПКА:АРП в пределах 5–23, однако уступала по выраженности антигипертензивного эффекта. У больных с АРП < 0,22 нг/мл/час умеренно (до 19,6 %, $p < 0,01$) повышала ПКА, а у больных с АРП = 0,22–1,0 нг/мл/час — умеренно снижала ее (до 14,6 %, $p < 0,05$). К негативным эффектам этой комбинации можно отнести выраженное повышение АРП, переходящее в гиперренинанию в 65,6 % случаев, чего не было отмечено среди больных, получавших комбинацию E.20 + N.40.

Трехлекарственная комбинация

Комбинация E.20 + At.50 + V.25 во всех случаях оказалась оптимальной: отмечалась нормализация АРП, ПКА, ПКА:АРП, снижение ДАД достигало 28,2 % ($p < 0,01$) и нормализация АД — 89,3 % случаев. Участие ателолола в этой комбинации снижало выраженность реактивного повышения АРП, усиливало антиальдостероновый эффект комбинации, в результате в группах больных с «переходной формой НР АГ» и ПИГА было достигнуто оптимальное снижение ПКА от 24,4 % ($p < 0,05$) до 41,3 % ($p < 0,01$).

Комбинация E.20 + N.40 + V.25 по антигипертензивной эффективности занимала первое место, у всех больных отмечалась нормализация АД. Однако эта комбинация вызывала увеличение АРП в 42 раза, у всех больных отмечался переход к гиперрениновому профилю крови, и это сопровождалось ростом ПКА.

Комбинация E.20 + At.50 + N.40 обладала оптимальным снижением АД и ПКА. Однако ни в одном случае не было достигнуто нормализации АРП и ПКА:АРП, и, несмотря на это, в 69,7 % случаев отмечалась нормализация АД.

Таким образом, при лечении больных с нестимулированным ренином оптимальными в отношении комплексного влияния на показатели РААС и норма-

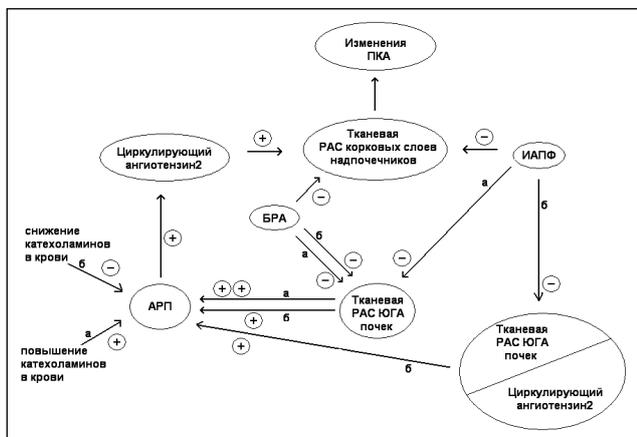
лизации АД можно считать комбинации E.20 + L.50, E.20 + At.50 + V.25, в отдельных случаях при лечении больных с АРП < 0,22 нг/мл/час альтернативой может быть комбинация E.20 + At.50 + N.40; а у больных с АРП = 0,22–1,0 нг/мл/час — комбинации E.20 + V.25, E.20 + N.40 и E.20 + V.25 + N.40 с коррекцией доз препаратов в комбинации с целью предупреждения перехода к гиперрениновому профилю крови.

Обсуждение

В нашей работе для выявления нестимулированности ренина и ангиотензинзависимости АГ был выбран оригинальный эналаприл, Ренитек, в дозе 20 мг/сут. — препарат, имеющий среднюю степень связывания с тканевым и плазменным ангиотензинпревращающим ферментом [8] и обладающий быстрым и оптимальным антигипертензивным эффектом в указанной дозе. При лечении Ренитеком в дозе 20 мг/сут. была отмечена разная степень выраженности и направленности изменений показателей РААС. У больных с НРЭАГ и «переходной формой НР АГ» с АРП < 0,22 нг/мл/час эналаприл вызывал парадоксальное повышение ПКА, а у больных с ПИГА — наоборот, парадоксальное снижение АРП. На рисунке 1 нами показаны возможные причины разнонаправленных изменений синтеза альдостерона при лечении больных ИАПФ и БРА. У больных с АРП < 0,22 нг/мл/час, у которых имеется минимальная концентрация плазменного ангиотензина 2, эналаприл, несмотря на это, чрезмерно повышает АРП (например, у больных НРЭАГ в 9–70 раз), и реактивная гиперренинемия приводит к существенному росту ангиотензина 1. Последний, в свою очередь, способствует компенсаторному соответствующему повышению АПФ. На наш взгляд, в этих условиях ИАПФ блокируют малую часть повышенного АПФ. Оставшаяся часть АПФ, не связанная с лекарством, приводит к увеличению концентрации циркулирующего ангиотензина 2 и усилению его действия на корковые слои надпочечников. При недостаточном блокирующем эффекте ИАПФ на тканевую РАС корковых слоев надпочечников циркулирующий ангиотензин 2 приводит к повышению ПКА («ускользание антиальдостеронового эффекта ИАПФ»). У больных с НРЭАГ лозартан в дозе 50 мг/сут. также в 9–10 раз повышает АРП и становится не способным эффективно блокировать АТ1 рецепторы корковых слоев надпочечников в условиях чрезмерно повышенной концентрации циркулирующего ангиотензина 2 («ускользание антиальдостеронового эффекта БРА»). При уровне АРП $\geq 0,22$ нг/мл/час и эналаприл, и лозартан независимо от формы НР АГ всегда снижают ПКА, видимо, из-за снижения концентрации циркулирующего ангиотензина 2. Следовательно, ПКА при лечении ИАПФ и БРА зависит от выраженности реактивного повышения АРП и от их тканевой селективности к корковым слоям надпочечников.

Что же касается парадоксального снижения АРП, наблюдавшегося среди больных с ПИГА, оно, возможно, было связано с более выраженным снижением синтеза катехоламинов, которые являются мощными стимуляторами синтеза ренина.

Рисунок 1. Механизм действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина 2 на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему у больных низкорениновой артериальной гипертензией



Примечание: АРП — активность ренина плазмы; ПКА — плазменная концентрация альдостерона; РААС — ренин-ангиотензиновая система; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина 2; ЮГА — юктагломерулярный аппарат; а — больные с АРП < 0,22 нг/мл/час; б — больные с АРП = 0,22–1,0 нг/мл/час; (—) — подавление; (+) — умеренная стимуляция; (+ +) — выраженная стимуляция.

Антигипертензивное действие ИАПФ и БРА не зависело от изменений ПКА, оно было прямо пропорционально степени роста АРП и снижению ПКА:АРП, то есть для оптимального снижения АД необходимо было повышение АРП и снижение ПКА:АРП. У больных с ГН в связи с развитием артериолонефросклероза, обусловленного повышенным синтезом альдостерона [9], эналаприл и лозартан меньше повышали АРП и снижали ПКА:АРП и, напротив, более существенно и дозозависимо снижали ПКА. При этом у больных всегда происходила нормализация ПКА, однако в редких случаях достигалось снижение ПКА:АРП до нормы (5–23). С целью нормализации этого отношения требовалось к лечению эналаприлом добавить лозартан или верошпиرون. Следовательно, для оптимального лечения больных с нестимулированным ренином требуется комплексная блокада циркулирующей и тканевой РАС (ИАПФ + БРА) или более комплексная блокада синтеза и действия альдостерона (ИАПФ + спиронолактон). При применении комбинации ИАПФ + БРА

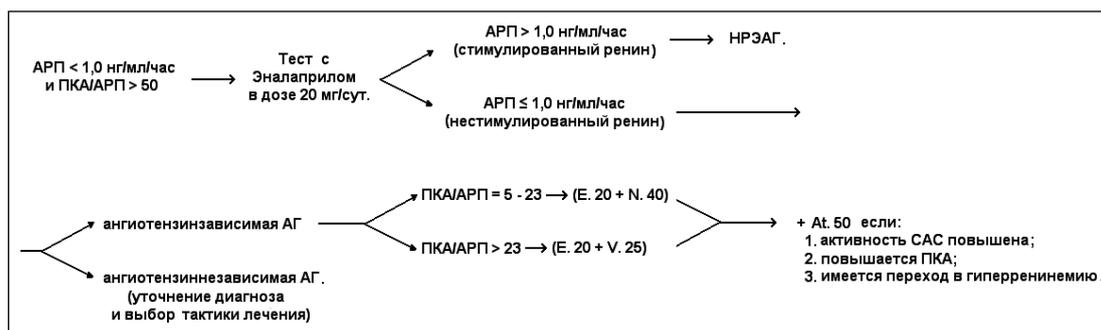
также более выражено снижается синтез альдостерона по сравнению с монотерапией этими препаратами в максимальных дозах. Однако комбинация ИАПФ + БРА, по данным исследования ONTARGET [10], ухудшает функцию почек, в связи с чем применение ее считается нецелесообразным. Комбинированная терапия ИАПФ с верошпироном, по результатам нашей работы, позволяет применять последний в низких суточных дозах, что уменьшает его побочные эффекты. Комбинация ИАПФ с АК широко применяется в клинической практике, обладает выраженной антигипертензивной эффективностью, однако не приводит к нормализации показателей РААС у больных ПГА. БАБ можно назначать в следующих случаях: 1) при исходной высокой активности симпатoadrenalовой системы (САС); 2) при переходе больных к гиперрениновому профилю крови; 3) при реактивном повышении ренина, вызывающем рост ПКА.

Для диагностики различных форм НР АГ и определения лечебной тактики требуется последовательность действий, представленная на схеме 1. Поскольку в настоящее время пороговым уровнем отношения ПКА:АРП для выявления больных ПГА считается уровень более 50 [11], целесообразно и этим больным проведение теста с Ренитеком в дозе 20 мг/сут. Выявление при этом нестимулированности ренина является серьезным аргументом для проведения исследования надпочечников с помощью визуализирующих методов. Также важно выяснение ангиотензинзависимости АГ. В данной работе при применении эналаприла в дозе 20 мг/сут. у больных с НР АГ снижение ПКА и/или ПКА:АРП во всех случаях составляло более 20 % от исходного уровня, что можно отнести к признакам ангиотензинзависимости. В 6 случаях нами для выяснения ангиотензинзависимости АГ после проведения теста с эналаприлом в дозе 20 мг/сут. были применены или максимальные дозы эналаприла (40 мг/сут.), или комбинация E.20 + L.50. При выявлении ангиотензиннезависимой АГ требуется дифференциальная диагностика других форм ПГА.

Выводы

Критерием нестимулированности ренина при проведении теста с оригинальным эналаприлом (Ренитек в дозе 20 мг/сут.) является невозможность реактивного повышения АРП выше 1,0 нг/мл/час, наличие ее у больных

Схема 1. Тактика лечения ангиотензинзависимых форм низкорениновой артериальной гипертензии



Примечание: АРП — активность ренина плазмы; ПКА — плазменная концентрация альдостерона; НРЭАГ — низкорениновая эссенциальная артериальная гипертензия; N — нифедипин; V — верошпирон; At — ателолол; САС — симпатoadrenalовая система.

с исходным отношением ПКА:АРП более 50 является признаком ПГА. Критерием ангиотензинзависимости АГ при применении Ренитека в дозе 20 мг/сут. является снижение ПКА и/или ПКА:АРП более 20 % от исходного уровня. Наличие ангиотензинзависимости АГ является доказательством возможности лечения АГ медикаментозным путем с применением ИАПФ или БРА.

Основной задачей лечения НР АГ является нормализация показателей РААС и АД. Лечение начинается с монотерапии Ренитеком в дозе 20 мг/сут. Если при этом происходит нормализация уровня ПКА:АРП, а антигипертензивный эффект недостаточен, то терапию усиливают путем добавления АК. Если монотерапия Ренитеком в дозе 20 мг/сут. не приводит к нормализации уровня ПКА:АРП, то применяется один из двух вариантов: а) к лечению добавляется спиронолактон в низкой суточной дозе; б) доза Ренитека увеличивается до 40 мг/сут. с последующим добавлением АК или спиронолактона в низкой суточной дозе. Возможна замена ИАПФ на БРА в монотерапии или в комбинациях ИАПФ + V, ИАПФ + АК. Необходимость в добавлении третьего препарата — БАБ — возникает при исходно высокой активности САС, реактивной гиперрениемии и при реактивном повышении ренина, вызывающем рост ПКА. Более выраженным эффектом обладает комбинация ИАПФ + V + АК, однако из-за развития реактивной гиперрениемии практически всегда требуется добавление к терапии БАБ.

Литература

1. Douma S., Petidis K., Doumas M. et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study // *Lancet*. — 2008. — Vol. 371, № 9628. — P. 1921–1926.
2. Mosso L., Fardella C., Montero J. High prevalence of undiagnosed primary hyperaldosteronism among patients with essential hypertension // *Rev. Med. Chil.* — 1999. — Vol. 127, № 7. — P. 800–806.
3. Nishikawa T., Omura M. Clinical characteristics of primary aldosteronism: its prevalence and comparative studies on various causes of primary aldosteronism in Yokohama Rosai Hospital // *Biomed. Pharmacother.* — 2000. — Vol. 54 (Suppl. 1). — P. 83s–85s.
4. Ветшев П.С., Ипполитов Л.И., Соловьева Н.А. и др. Диагностика и хирургическое лечение первичного гиперальдостеронизма // *Хирургия*. — 2002. — № 9. — С. 7–16.
5. Gordon R.D., Stowasser M., Rutherford J.C. Primary aldosteronism: are we diagnosing and operating on too few patients? // *World J. Surg.* — 2001. — Vol. 25, № 7. — P. 941–947.
6. The Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25, № 6. — P. 1105–1187.
7. Ахадов Ш.В., Рузбанова Г.Р., Молчанова Г.С. и др. Роль и целевой уровень отдельных компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией // *Рос. кардиол. журн.* — 2009. — Т. 77, № 3. — С. 26–31.
8. Johnston Cl., Mendelson F.A.O., Cubela R.B. et al. Inhibition of angiotensin converting enzyme (ACE) in plasma and tissues: studies ex vivo after administration of ACE inhibitors // *J. Hypertens.* — 1988. — Vol. 6 (suppl 3). — P. S17–S22.
9. Шхвацабая И.К., Чихладзе Н.М. Гиперальдостеронизм и артериальная гипертензия. Диагностика и лечение. — Гл. 1. — М., 1984. — С. 5–15.
10. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358, № 15. — P. 1547–1559.

11. Rayner B.L., Opie L.H., Davidson J.S. The aldosterone/renin ratio as a screening test for primary aldosteronism // *S. Afr. Med. J.* — 2000. — Vol. 90, № 4. — P. 394–400.