

Оценка эффективности блокатора рецепторов ангиотензина II лозартана в моно- и комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией в зависимости от показателей активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Ш.В. Ахадов¹, Г.Р. Рузбанова^{1*}, Г.С. Молчанова², С.Н. Хорева²

¹Городская поликлиника № 81. Москва, Россия; ²Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского. Москва, Россия

Effectiveness of an angiotensin II receptor blocker losartan as mono- and combined therapy in hypertensive patients with various levels of renin-angiotensin-aldosterone system activity

Sh.V. Akhadov¹, G.R. Ruzbanova^{1*}, G.S. Molchanova², S.N. Khoreva²

¹City Polyclinic No 81, Moscow, Russia; ²M.F. Vladimirovsky Moscow Region Institute of Clinical Research. Moscow, Russia

Цель. Определить место применения блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) на примере лозартана в моно- и комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией (АГ), распределенных по ренин-альдостероновому профилю крови, у которых препараты будут более эффективными по антигипертензивному эффекту и степени нормализации показателей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Материал и методы. В исследование были включены 399 больных с эссенциальной АГ. Возраст больных составил 18-65 лет, в среднем $53,4 \pm 7,6$ лет, систолическое артериальное давление (САД) в среднем $194,8 \pm 8,8$ мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) $114,8 \pm 4,8$ мм рт.ст. Активность ренина плазмы (АРП) и плазменная концентрация альдостерона (ПКА) были определены радиоиммунологическим методом.

Результаты. Лозартан в дозе 50 мг/сут. снижал ДАД у больных с АРП $0,22 - 1,0$ нг/мл/час с уровнем ПКА/АРП = 5-23 на 9,5 % и с АРП $1,0-3,0$ нг/мл/час с нормоальдостеронизмом на 7,4 %, в остальных подгруппах больных — от 22,1 % до 32 %. Снижение ПКА при применении БРА прямо пропорционально зависит от исходного уровня ПКА и обратно пропорционально от степени реактивного повышения АРП. У больных с АРП $<0,22$ нг/мл/час происходит “ускользание антиальдостеронового эффекта БРА”.

Заключение. Лозартан в дозе 50 мг/сут. в монотерапии приводит к нормализации АД у всех больных АГ, кроме больных с нормоальдостеронизмом. Комбинация лозартана с нифедипином ретард оказывает большой спектр действия и выраженный антигипертензивный эффект. Комбинация лозартана с атенололом эффективна у всех больных с повышенной активностью симпатoadренальной системы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ренин, альдостерон, лозартан.

Aim. To study the role of angiotensin II receptor blockers (ARB), in particular, losartan, in mono- and combined therapy of patients with arterial hypertension (AH) and various renin-angiotensin profiles. To identify the patients with maximal effectiveness of antihypertensive treatment and maximal improvement in the levels of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) parameters.

Material and methods. The study included 399 patients, aged 18-65 years (mean age $53,4 \pm 7,6$ years), with essential AH and mean levels of systolic and diastolic blood pressure (SDP, DBP) of $194,8 \pm 8,8$ and $114,8 \pm 4,8$ mm Hg, respectively. Plasma renin activity (PRA) and plasma aldosterone concentration (PAC) were measured by radio-immune methods.

Results. Losartan (50 mg/d) reduced DBP in patients with PRA $0,22-1,0$ ng/ml/h and PAC/PRA 5-23 by 9,5% ($p < 0,05-0,01$); in patients with PRA $1,0-3,0$ ng/ml/h and normoaldosteronism — by 7,4% ($p < 0,05-0,01$); in all the other subgroups — by 22,1-32% ($p < 0,01$).

©Коллектив авторов, 2011
e-mail — Gala0608@rambler.ru

[¹Ахадов Ш.В. — врач-кардиолог, ¹Рузбанова Г.Р. (*контактное лицо) — заместитель главного врача по лечебной работе, ²Молчанова Г.С. — с.н.с. лаборатории гормонов, ²Хорева С.Н. — врач функциональной диагностики поликлинического отделения].

Conclusion. During ARB treatment, PAC reduction positively correlated with baseline PAC levels and negatively correlated with the magnitude of reactive PRA elevation. In patients with PRA <0,22 ng/ml/h, anti-aldosterone effect of ARB was attenuated. Losartan monotherapy (50 mg/d) normalised BP in all AH patients, with an exception of individuals with normoaldosteronism. The combination of losartan with nifedipine retard demonstrated wide therapeutic spectrum and good antihypertensive effect. The combination of losartan and atenolol was effective in all patients with increased sympatho-adrenal system activity.

Key words: Arterial hypertension, renin, aldosterone, losartan.

Большинство эффектов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) реализуется через активацию рецепторов ангиотензина первого типа (АТ1 рецепторы), представленных в гладкомышечных клетках сосудов (ГМК), в сердце, легких, головном мозге, печени, почках, надпочечниках и гонадах. АТ1 рецепторы связываются с целым рядом внутриклеточных сигнальных молекул, включая фосфолипазы А2, С и Д, аденилатциклазу, потенциал-зависимые кальциевые каналы и большое количество киназ, принимающих участие в фосфорилировании. В зависимости от типа клетки и органа подобная стимуляция приводит к вазоконстрикции, увеличению секреции альдостерона, повышению тонуса симпатической нервной системы, гипертрофии кардиомиоцитов и ГМК сосудов, активации фиброза и апоптоза, стимуляции воспаления, активизации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, продукции и высвобождению реактивных форм кислорода. Блокада АТ1 рецепторов ведет к повышенному образованию АП II и АТ-(1-7), что вызывает дополнительную стимуляцию АП II и АТх-рецепторов. Рецепторы АП II представлены также практически во всех органах, но в основном в ткани головного мозга и в надпочечниках. Их стимуляция вызывает вазодилатацию и ингибирование пролиферации ГМК, натрийурез, активацию синтеза оксида азота (NO) как через брадикинин-зависимый, так и брадикинин-независимый механизмы [1-4].

По результатам завершившихся исследований было сделано заключение о том, что блокаторы рецепторов АП II (БРА) менее эффективны в профилактике инфаркта миокарда (ИМ), чем другие антигипертензивные препараты (АГП) [5]. Однако эта позиция не получила подтверждения в опубликованных позднее всесторонних мета-анализах, которые показали одинаковую частоту ИМ в сравнении с другими препаратами [6,7]. В новом мета-регрессионном анализе BPLTT (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration) оказалось, что БРА оказывают ровно такие же, связанные со снижением артериального давления (АД), благоприятные эффекты на коронарные события, как и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), однако последние могут иметь некоторое благоприятное влияние, не связанное с АД [8]. БРА

являются препаратами первого ряда наряду с ИАПФ, антагонистами кальция (АК), диуретиками (Д) и β -адреноблокаторами (β -АБ) для лечения неосложненной артериальной гипертензии (АГ). В рекомендациях Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ) и Европейского общества кардиологов (ЕОК) [9] круг применения БРА значительно расширился и включает в себя лечение больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), после перенесенного ИМ, диабетической нефропатией (ДН), протеинурией/микроальбуминурией (МАУ), гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), фибрилляцией предсердий (ФП), метаболическим синдромом (МС) и имеющих кашель при приеме ИАПФ [9].

Цель этой работы — выяснить место применения БРА лозартана в моно- и комбинированной терапии у больных АГ, распределенных по ренин-альдостероновому профилю крови, у которых препараты будут более эффективными по антигипертензивному эффекту и степени (ст.) нормализации показателей РААС.

Материал и методы

В исследование были включены 399 больных с эссенциальной АГ 2-3 ст. с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, определенным пересмотром ЕОАГ/ЕОК 2007 [9]. Возраст больных — 18-65 лет, в среднем $53,4 \pm 7,6$ лет, мужчин — 143, женщин — 256, систолическое АД (САД) в среднем составило $194,8 \pm 8,8$ мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) $114,8 \pm 4,8$ мм рт.ст. Из исследования были исключены больные с острым коронарным синдромом (ОКС), острым ИМ, развившимся менее чем за 3 мес. 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, почечной недостаточностью — креатинин плазмы > 160 мкмоль/л, активными заболеваниями печени — уровень аланин-трансферазы, аспартат-трансферазы ≥ 3 раза выше нормы, сахарным диабетом 1 и 2 типа (СД-1, СД-2) и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), симптоматической АГ.

Активность ренина плазмы (АРП) и плазменная концентрация альдостерона (ПКА) были определены радиоиммунологическим методом с использованием наборов “CJS” (Франция) в активном состоянии больных после 30 мин отдыха в положении сидя в 8-9 ч утра. 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). Перевод

Таблица 1

Действие БРА L. 50 на уровень АРП, ПКА, АД и ОПСС у больных НР АГ

			НР АГ		
			АРП = 0,22 – 1,0		
АРП < 0,22			ПКА/АРП = 5 - 23	ПКА/АРП = 23,1 - 50	ПКА/АРП = 50,1 - 106 и гипертальдостеронизм
АРП (нг/мл/час)	До лечения	0,18 ± 0,04	0,78 ± 0,23	0,35 ± 0,04	0,52 ± 0,3
	Через 1 мес	1,72 ± 0,6	1,08 ± 0,5	0,89 ± 0,1	2,1 ± 0,2
	после лечения	(↑856%)**	(↑38,5%)*	(↑154,3%)**	(↑303,8%)**
ПКА (нмоль/л)	До лечения	0,64 ± 0,08	0,38 ± 0,2	0,52 ± 0,17	1,6 ± 0,3
	Через 1 мес	0,79 ± 0,04	0,24 ± 0,12	0,30 ± 0,08	0,68 ± 0,2
	после лечения	(↑23,4%)*	(↓36,8%)**	(↓42,3%)**	(↓57,5%)**
САД/ДАД (мм рт.ст.)	До лечения	214,6 ± 5,8	214,0 ± 7,2	218,2 ± 6,4	226,4 ± 7,2
		121,8 ± 4,2	116,0 ± 6,2	124,4 ± 3,8	120,8 ± 6,1
	Через 1 мес	142,4 ± 7,2 (↓33,6%)**	180 ± 3,8 (↓15,9%)**	158,2 ± 7,6 (↓27,5%)**	142,8 ± 5,4 (↓37%)**
	после лечения	86,0 ± 4,6(↓29,4%)**	98,6 ± 4,2 (↓9,5%)*	98,1 ± 5,4 (↓22,1%)**	82,2 ± 6,1(↓32%)**
ОПСС (дн.см.сек-5)	До лечения	2624 ± 226	2004 ± 152	2450 ± 264	2462 ± 182
	Через 1 мес	1610 ± 241	1628 ± 134	1640 ± 174	1484 ± 182
	после лечения	(↓40%)**	(p > 0,05)	(↓33,1%)**	(↓39,7%)**

Примечание: * - p < 0,05 - 0,01; ** - p < 0,01

Таблица 2

Действие БРА L. 50 на уровень АРП, ПКА, АД и ОПСС у больных НР и ГР АГ

		НР АГ		ГР АГ	
		АРП = 1,0 - 3,0		ПКА/АРП ≥ 5	ПКА/АРП < 5
		Нормоальдостеронизм	Гипертальдостеронизм		
АРП (нг/мл/час)	До лечения	2,2 ± 0,5	2,0 ± 0,2	3,5 ± 0,3	11,4 ± 3,6
	Через 1 мес	2,5 ± 0,3	2,6 ± 0,2	4,9 ± 0,2	16,6 ± 4,8
	после лечения	(p > 0,05)	(↑30%)*	(↑40,0%)**	(↑43,1%)*
ПКА (нмоль/л)	До лечения	0,54 ± 0,1	1,2 ± 0,08	0,72 ± 0,12	0,84 ± 0,18
	Через 1 мес	0,44 ± 0,08	0,72 ± 0,1	0,42 ± 0,18	0,50 ± 0,22
	после лечения	(↓28,5%)*	(↓40%)**	(↓41,7%)**	(↓40,5%)**
САД/ДАД (мм рт.ст.)	До лечения	182,6 ± 6,8	186,8 ± 6,2	228,4 ± 5,2	220,6 ± 5,6
	Через 1 мес	110,4 ± 4,6	114,6 ± 3,2	125,4 ± 7,8	124,6 ± 6,4
	после лечения	164,2 ± 5,8 (↓10,1%)*	131,4 ± 5,2 (↓29,7%)**	166,8 ± 8,2 (↓27%)**	162,6 ± 4,8 (↓26,3%)**
ОПСС (дн.см.сек-5)	До лечения	102,2 ± 3,8 (↓7,4%)*	89,4 ± 4,4 (↓22%)**	96,6 ± 3,6 (↓23%)**	92,3 ± 5,0 (↓25,7%)**
	Через 1 мес	1824 ± 202	2144 ± 384	2782 ± 240	2488 ± 256
	после лечения	1582 ± 238 (p > 0,05)	1508 ± 218 (↓29,3%)**	1842 ± 148 (↓33,8%)*	1740 ± 144 (↓30,1%)**

Примечание: * - p < 0,05 - 0,01; ** - p < 0,01.

единиц при расчете ПКА: нмоль/л×27,8=нг/дл; пг/мл=10×нг/дл. Отношение ПКА, определенное в нг/дл к АРП в нг/мл/час в норме составляет 5-23. Суточная экскреция адреналина (СЭА) и норадреналина (СЭНА) с мочой оценивалась флюорометрическим методом (норма для адреналина 18-33 ммоль/л, норадреналина — 150-256 ммоль/л).

За 3 нед. до начала лечения и определения АРП, ПКА, СЭА и СЭНА отменялись ранее применяемые АГП, за этот период уточняли средние показатели АД. Лечение лозартаном в моно- и комбинированной терапии проводилось в течение 4 нед. АРП, ПКА и АД определяли в начале и конце 4-недельного лечения. В монотерапии с лозартаном также определялись суточная экскреция катехоламинов и общее периферическое

сосудистое сопротивление (ОПСС) до и после лечения по формуле:

$$\text{АД ср.} \times 60 \times 1333$$

$$\text{ОПСС} = \text{----- дин} \times \text{сек} \times \text{см}^{-5};$$

МОС

где АД ср. — среднее АД в мм рт.ст. МОС — минутный объем сердца в мл/мин., определенный при эхокардиографии (ЭхоКГ) в М-режиме.

Больные были разделены по уровню АРП на 3 группы (гр.): больные с низкорениновой артериальной гипертензией (НР АГ), с норморениновой артериальной гипертензией (НР АГ) и гиперрениновой АГ (ГР АГ). Каждая гр. была подразделена на подгруппы. Больные с НР АГ включали в себе 2 подгруппы: больные с крайне низкой АРП, когда АРП<0,22 нг/мл/час и больные

с АРП 0,22-1,0 нг/мл/час. Последняя подгруппа была разделена еще на 3 подгруппы по уровню отношения ПКА/АРП следующим образом: ПКА/АРП=5-23; 23,1-50; 50,1-106 с включением и больных с низкорениновым гиперальдостеронизмом. Больных с НР АГ подразделяли на 2 подгруппы: больные с нормоальдостеронизмом и гиперальдостеронизмом; больных с ГР АГ также подразделяли на 2 подгруппы — больные с ПКА/АРП < 5 и ПКА/АРП ≥ 5.

В монотерапии лозартан применялся в дозе 50 мг/сут. (L.50) в однократном приеме (n=156). Количество больных, получавших комбинированную терапию, состояло из части больных, не достигших нормализации АД при монотерапии лозартаном (n= 69) и больных, изначально получавших двухкомпонентную комбинацию (n=243). В комбинированной терапии лозартан в дозе 50 мг/сут. применялся с гидрохлотиазидом (Гхт) в дозе 12,5 мг/сут. (Гхт 12,5) только в гр. больных НР АГ (n=70), АК нифедипином ретард в дозе 40 мг/сут. (N.40) (n=78). Лозартан в дозе 50 мг/сут. (L.50) применялся в комбинации с β-АБ атенололом в дозе 50 мг/сут. (At.50) (n=164), при отсутствии нормализации АД или увеличивалась доза лозартана до 100 мг/сут. (L.100) (n=56) или увеличивалась доза атенолола до 100 мг/сут. (At.100) (n=60).

Методы статистического анализа. 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 выяснения взаимосвязей между показателями применяли 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

Действие L.50 на АД, АРП, ПКА и ОПСС отражено в таблицах 1 и 2. L. во всех гр. больных, распределенных по ренин-альдостероновому профилю крови, повышал АРП. Этот эффект наиболее выражен у больных НРАГ с АРП < 0,22 нг/мл/час — увеличение в 9,6 раза ($p < 0,01$) и отношением ПКА/АРП > 50 — увеличение в 4 раза ($p < 0,01$) (таблица 1). В гр. больных НР АГ отмечен недостоверный рост АРП, а в гр. ГР АГ — вновь достоверный рост АРП, и он составил 43,1 % ($p < 0,05$). Снижение ПКА на фоне приема L. началось на уровне АРП ≥ 0,22 нг/мл/час и ст. снижения ее обратно пропорционально зависела от выраженности реактивного повышения АРП и прямо пропорционально от исходного уровня ПКА, т. е. максимальное снижение ПКА отмечалось у больных с минимальным повышением АРП и высоким исходным уровнем ПКА. L. у всех больных с АРП < 0,22 нг/мл/час вызывал рост ПКА, в среднем он составил 23,4 % ($p < 0,05$), и несмотря на это, практически у всех больных нормализовал АД и ОПСС. У больных с АРП = 0,22 до 1,0 нг/мл/час и ПКА/АРП = 5-23 лозартан не вызывал достаточный антигипер-

тензивный эффект, несмотря на снижение ПКА на 38,5 % ($p < 0,05$); с ростом уровня ПКА/АРП в этой гр. больных усиливались антигипертензивный, антиальдостероновый, периферический вазодилаторный эффекты препарата, и наоборот, больше увеличивалась АРП. Больным с АРП = 0,22 до 1,0 нг/мл/час и ПКА/АРП = 23,1-50 монотерапии L.50 было достаточно для нормализации АД и показателей РААС у всех больных. Среди больных с ПКА/АРП > 50 и гиперальдостеронизмом снижение ДАД составило 32 % ($p < 0,01$), снижение ПКА было максимальным у всех больных и составило 57,5 % ($p < 0,01$).

Недостаточный антигипертензивный эффект L.50 также был отмечен в гр. больных НР АГ с АРП = 1,0-3,0 нг/мл/час, имеющих нормоальдостеронизм (таблица 2), при этом снижение ОПСС не было статистически достоверным. Среди больных с гиперальдостеронизмом L.50 приводил к нормализации АД, ПКА, однако у 24,2 % больных был отмечен переход к гиперрениновому профилю крови. В гр. ГР АГ, где изначально имеется высокий уровень АРП, лозартан, несмотря на выраженный антигипертензивный и антиальдостероновый эффекты, еще больше увеличивал АРП.

У больных НР АГ с АРП < 0,22 нг/мл/час L. повышал СЭА от $23,6 \pm 3,8$ ммоль/л до $26,2 \pm 4,4$ ммоль/л, на 11,0 % ($p > 0,05$), повышал СЭНА от $146,4 \pm 43$ ммоль/л до $176,9 \pm 36$ ммоль/л, на 20,8 % ($p > 0,05$), но повышение было недостоверным; у больных с АРП = 0,22 до 1,0 нг/мл/час отмечалось снижение СЭА от $29,4 \pm 5,1$ ммоль/л до $20,6 \pm 3,5$ ммоль/л на 30 % ($p < 0,05$), снижение СЭНА от $194,2 \pm 38$ ммоль/л до $122,4 \pm 28$ ммоль/л, на 37 % ($p < 0,05$). У больных НР АГ отмечалось снижение СЭА от $36,4 \pm 8,6$ ммоль/л до $22,4 \pm 4,8$ ммоль/л, на 38,5 % ($p < 0,05$), снижение СЭНА от $188,4 \pm 34$ ммоль/л до $112,9 \pm 42$ ммоль/л, на 40,1 % ($p < 0,05$); у больных ГР АГ было снижение СЭА от $42,6 \pm 6,6$ ммоль/л до $24,2 \pm 6,6$ ммоль/л, на 43,2 % ($p < 0,05$), снижение СЭНА от $284,4 \pm 47,8$ ммоль/л до $146,9 \pm 46$ ммоль/л, на 48,3 % ($p < 0,01$). Следовательно, с ростом АРП L. больше подавлял синтез катехоламинов.

Действие L. 50 в комбинации с Гхт. 12,5, N. 40, At. 50 и At. 100 и L. 100 с At. 50 показано на рисунке 1. Комбинация L. 50 + Гхт. 12,5 у больных с АРП < 0,22 нг/мл/час вызывала существенно большее повышение АРП — увеличение в 15,5 раза ($p < 0,01$), чем L. в монотерапии — увеличение в 9,6 раза ($p < 0,01$), и у всех больных был отмечен переход к гиперрениновому профилю крови, значительно повысилась ПКА — 176,2 % ($p < 0,01$), но, несмотря на это, был достигнут целевой уровень АД. У больных с АРП = 0,22 до 1,0 нг/мл/час и с ПКА/АРП = 5-23 было отмечено снижение ПКА на 32,3 % ($p < 0,01$); у больных ПКА/АРП = 23,1-50 увеличение ПКА составило 15,4 % ($p < 0,05$); у

Предлагаемое лечение L. в моно- и комбинированной терапии у больных АГ в зависимости от ренин-альдостеронового профиля крови

АРП нг/мл/час	ПКА (нг/дл)/АРП (нг/мл/час)	Больные с нормальной активностью САС	Больные с повышенной активностью САС
АРП < 0,22 нг/мл/час	ПКА/АРП > 23	L. 50 L. 100 + At. 50	L. 50 - 100 + At. 50
АРП = 0,22 до 1,0 нг/мл/час	ПКА/АРП = 5 - 23	Гхт 12,5 + L. 50 N. 40 + L. 50	L. 50 - 100 + At. 50
	ПКА/АРП = 23,1 - 50	L. 50 Гхт 12,5 (N. 40) + L. 50	L. 50 - 100 + At. 50 - 100
	ПКА/АРП > 50	L. 100 + At. 50	L. 100 + At. 50
АРП = 1,0 - 3,0 нг/мл/час	ПКА/АРП ≥ 5 с нормоальдостеронизмом	N. 40 + L. 50	At. 50 - 100 + L. 50 - 100
	ПКА/АРП ≥ 5 с гиперальдостеронизмом	L. 50 - 100 + At. 50 - 100	L. 50 - 100 + At. 50 - 100
АРП > 3,0 нг/мл/час	ПКА/АРП < 5	At. 50 - 100 ± L. 50	At. 100 ± L. 50
	ПКА/АРП ≥ 5	At. 50 - 100 + L. 50	At. 100 + L. 50

больных с ПКА/АРП > 50 этот рост был более существенным — 34,8 % ($p < 0,01$).

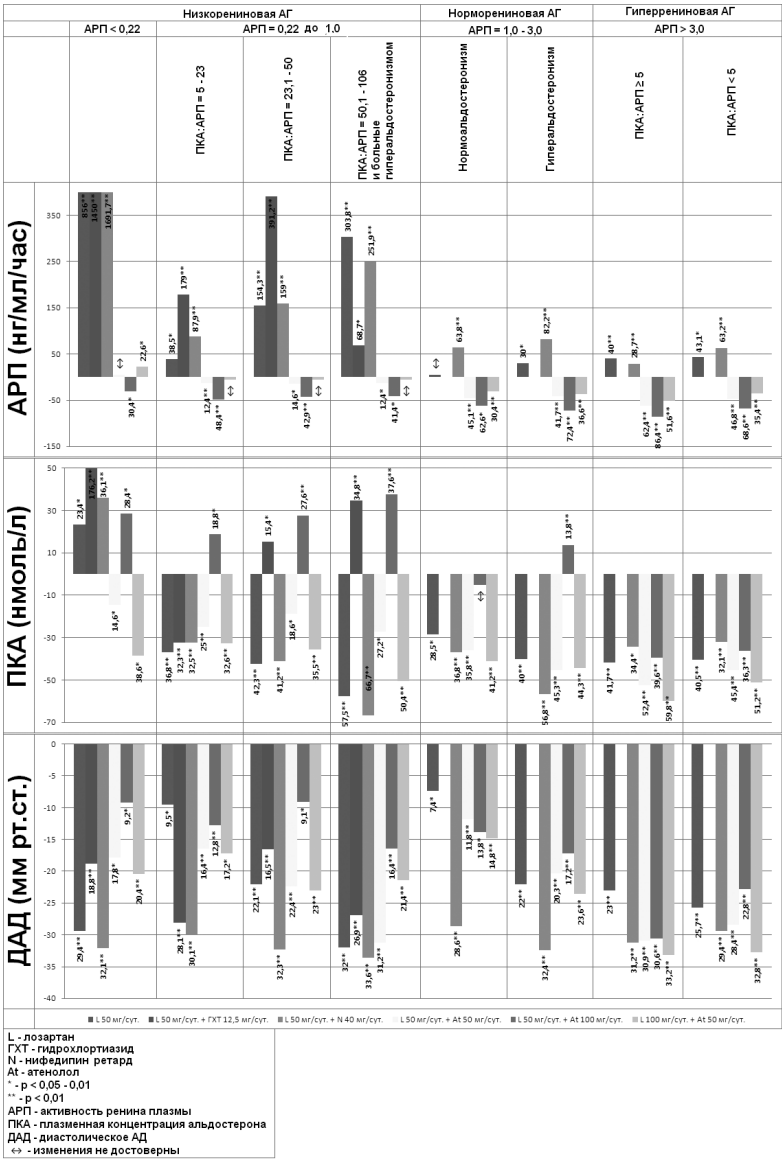
Комбинация L.50+ N.40 вызвала выраженное снижение АД во всех подгруппах больных и оно было больше, чем при монотерапии L. и комбинированной терапии с Гхт. В подгруппе больных с АРП < 0,22 нг/мл/час также был отмечен наиболее выраженный рост АРП, приводящий к переходу к гиперрениновому профилю крови, и рост ПКА на 36,1 % ($p < 0,01$). Начиная с АРП ≥ 0,22 нг/мл/час у всех больных снижалась ПКА, также как и при монотерапии L.50. У больных с АРП = 0,22 до 1,0 нг/мл/час с ростом уровня ПКА/АРП антиальдостероновый, антигипертензивный эффекты усиливались, однако увеличивалось количество больных с переходом к гиперрениновому профилю крови: в подгруппе больных с ПКА/АРП = 5-23 перехода к гиперрениновому профилю отмечено не было, с ПКА/АРП = 23,1-50 он составил 25,4 %, а с ПКА/АРП > 50 — 100 %. У всех больных НР АГ была отмечена нормализация АД, ПКА, переход к гиперрениновому профилю крови был отмечен у 45,2 %. Аналогичный антигипертензивный и антиальдостероновый эффекты комбинации L.50+N.40 сохранялись и среди больных ГР АГ, однако в этой гр. еще больше увеличивалась АРП, чем при монотерапии L.

Комбинированная терапия L. + At. имела некоторые особенности по влиянию на РААС в зависимости от дозовых соотношений 2 препаратов и от исходного уровня АРП. L.50 и L.100 с At.50 во всех подгруппах больных вызывал снижение ПКА; в комбинации L. 50+At. 100 у больных с АРП ≤ 3,0 нг/мл/час наблюдался рост ПКА от 18,8 % ($p < 0,05$) до 37,6 % ($p < 0,01$) и это сопровождалось снижением антигипертензивного эффекта L., а у больных с АРП > 3,0 нг/мл/час ПКА не изменялась, и у всех больных был достигнут целевой уровень АД. Во всех случаях At. дозозависимо снижал АРП, и этот эффект был особенно выражен у больных ГР АГ.

Обсуждение

Дискуссию целесообразно начать с такой позиции, что клиническая эффективность рациональной антигипертензивной терапии (АГТ) должна обеспечивать максимальное воздействие на патогенетические механизмы развития АГ или устранять контррегуляторные механизмы, противодействующие снижению АД, для усиления антигипертензивного и органопротективного эффектов и увеличения числа больных с целевым уровнем АД. Больные АГ, разделенные по ренин-альдостероновому профилю крови отличаются по концентрации циркулирующего АТ II, альдостерона, объему циркулирующей крови (ОЦК), активности симпатoadренальной системы (САС), по ст. повреждений органов мишеней и т. д.

Больные НР АГ отличаются наличием гиперволемического статуса различной ст. выраженности и среди них не редки случаи первичного гиперальдостеронизма, что обязательно требует их выявления. Эффект БРА лозартана у этой гр. больных можно считать более предпочтительным, поскольку он, снижая синтез альдостерона и улучшая функцию почек, уменьшает гиперволемию, блокирует действие тканевого и циркулирующего АТ II, и кроме того снижает синтез катехоламинов. У больных с крайне низким уровнем АРП < 0,22 нг/мл/час, где концентрация циркулирующего АТ II минимальна, лозартан вызывает повышение ПКА. Причина повышения ПКА связана с тем, что L. в этой подгруппе больных НР АГ вызывает выраженное повышение АРП, а это в свою очередь, приводит к существенному повышению синтеза циркулирующего АТ II. В этих условиях концентрация L. в крови становится недостаточной для полной блокады действия возросшего АТ II на корковые слои надпочечников и ПКА повышается выше исходного уровня (“ускользание антиальдостеронового эффекта БРА”). Доказательством этого является тот факт, что после добавления β-АБ At, снижающего синтез ренина и в дальнейшем синтез цирку-



Примечание: * — p<0,05-0,01; ** — p<0,01.

Рис. 1 Влияние L. 50 в моно- и комбинированной терапии с Гхт 12,5, с N. 40, Ат.50 и Ат.100, L.100 с Ат.50 на активность АРП, ПКА и ДАД у больных АГ, распределенных по ренин-альдостероновому профилю крови.

лирующего АТ II, происходит снижение ПКА. Необходимо учесть и то, что в этой подгруппе больных, несмотря на повышение уровня АТ II и ПКА, L. выражено повышает АРП и снижает АД, что можно объяснить блокирующим действием препарата на тканевую АТ II в почках и сосудистой стенке. У больных с АРП<0,22 нг/мл/час L. вызывает повышение ПКА, L. в комбинации с N. или Гхт, кроме повышения ПКА вызывает переход от гипок гиперениновому профилю крови. Комбинация БРА+β-АБ в этой подгруппе больных является оптимальной, поскольку она устраняет вызванное L. повышение ПКА и приводит к нормализации уровня ПКА/АРП, а также у всех больных достигается целевой уровень АД.

Начиная с уровня АРП≥0,22 нг/мл/час, L. у всех больных снижает ПКА. Это возможно связано с тем, что с этого уровня АРП концентрация

циркулирующего АТ II становится значимой для синтеза альдостерона. У больных с АРП=0,22-1,0 нг/мл/час с увеличением ПКА/АРП антигипертензивный и антиальдостероновый эффекты L.50 и L.50+N.40 усиливаются, а при комбинации L.50+ Гхт 12,5 наоборот, снижается. У больных с уровнем ПКА/АРП>50 L. не способен устранить вызванное Гхт повышение ПКА, что делает применение этой комбинации у данной гр. больных нецелесообразным. Что же касается больных с уровнем ПКА/АРП=5-23, где L. в монотерапии не оказывает достаточного антигипертензивного эффекта, применение его в комбинации с Гхт или N. приводит к достижению целевого уровня АД. Начиная с уровня ПКА/АРП>23 L.50 оказывает оптимальный антигипертензивный эффект у всех больных. Однако если потребуется добавление Гхт или N. ретард, они в комбинации с L. должны назначаться в низких

дозах с целью минимизации количества больных с переходом к гиперрениновому профилю крови. Применение Гхт целесообразно в низких и метаболических нейтральных дозах, не превышающих 12,5 мг/сут. [10].

У больных ГР АГ **L. в монотерапии и в комбинации с N. ретард высокоэффективен в плане снижения АД**, однако он способствует еще большему росту АРП и, существенно снижая ПКА, может усугублять имеющийся дефицит ОЦК, изначально характерный для этих больных. В этой гр. особенно эффективна комбинация **L.+ At.**, поскольку кроме нормализации АД, также нормализуются все изучаемые показатели РААС. Высокие дозы At. (≥ 100 мг/сут.) более надежно нормализуют повышенную АРП, по сравнению с низкими дозами L.50.

По результатам настоящей работы необходимость в добавлении β -АБ возникает в 3 случаях: (1) когда имеется ГР АГ; (2) для устранения вызванного БРА реактивного повышения АРП, которое наблюдается у больных с $АРП < 0,22$ нг/мл/час, $ПКА/АРП > 50$ и $АРП 1,0-3,0$ нг/мл/час с гиперальдостеронизмом; (3) для блокады повышенной активности САС. At. во всех случаях дозозависимо снижает АРП и повышает уровень ПКА/АРП, поэтому он особенно показан больным ГР АГ с уровнем $ПКА/АРП < 5$. У больных НР АГ и НР АГ **необходимость в комбинированной терапии БРА+ β -АБ** возникает в случаях, когда имеется повышенная активность САС или вызванное **L. реактивное повышение АРП, снижающее его антиальдостероновый эффект**. Больным НР АГ, когда имеется исходно высокий уровень ПКА/АРП, могут потребоваться более высокие дозы L.100, а больным ГР АГ — наоборот, более высокие дозы At.100. **Необходимо иметь в виду, что комбинация БРА+ β -АБ блокирует тканевой АПГ, повышенную активность САС, а при соблюдении дозовых соотношений — циркулирующий АПГ и ПКА.**

В последние годы проводились рандомизированные клинические исследования, сравнивающие влияние различных режимов комбинированной терапии на конечные точки у больных АГ. Комбинация тиазидовый Д и БРА может успешно применяться у больных изолированной систолической АГ (ИСАГ) [11], а также она оказывает благоприятное действие на больных АГ в сочетании с ХСН. В исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) доказано, что комбинация Д + БРА при лечении АГ в сочетании с ГЛЖ более эффективна, чем комбинация β -АБ+Д [12]. В период 5-летнего наблюдения у больных, получающих **L. в сравнении с гр. больных, получающих At.**, наблюдалось 13 % снижение основных сердечно-сосудистых событий без различий в риске развития ИМ, но с 25 % различием в частоте инсультов (МИ). Эти данные были получены на фоне более выраженной регрессии ГЛЖ по данным ЭКГ в гр., получавшей L.

В последнее время появляется все больше исследований с использованием комбинации АК + БРА. В исследовании ALPINE (Antihypertensive treatment and Lipid Profile In a North of Sweden Efficacy evaluation) [13] комбинация фелодипина с кандесартаном не уступала по эффективности комбинации At. + Гхт, однако лечение было метаболически нейтральным. Исследование NICE-Combi (Nifedipine and Candesartan Combination) показало, что комбинированная терапия кандесартаном 8 мг/сут. и нифедипином CR 20 мг/сут. **не только эффективнее снижает АД по сравнению с монотерапией кандесартаном 12 мг/сут., но также уменьшает экскрецию альбумина с мочой [14].** В исследовании STAR (Study of Trandolapril-verapamil And insulin Resistance) у больных АГ и НТГ терапия верапамилом и трандолаприлом по сравнению с комбинацией **L.+ Гхт уменьшала риск развития СД, улучшала углеводный обмен [15].** В клинко-лабораторном исследовании у пожилых больных АГ и СД, получавших кандесартан 8 мг/сут., добавление бенедипина 4 мг/сут., помимо стабилизации АД в пределах целевых значений, увеличивало уровень липопротеид-липазы плазмы и уменьшало отношение липопротеидов низкой плотности к липопротеидам высокой плотности (ЛНП/ЛВП) [16]. Причины благоприятного действия комбинации БРА + АК на прогноз по сравнению с комбинацией с участием Д, в первую очередь связаны с их большим спектром действия, выраженностью антигипертензивного эффекта и метаболической нейтральностью. В настоящей работе у всех больных, независимо от ренин-альдостеронового профиля крови, при соблюдении определенных дозовых соотношений эта комбинация в большинстве случаев снижала ПКА и синтез катехоламинов. Д могут активизировать САС и РААС, особенно когда применяются в высоких дозах, и эти эффекты не полностью устраняются β -АБ и БРА.

Существует еще один важный вопрос. Можно ли в комбинации заменить β -АБ верапамилом SR. Необходимо учитывать, что верапамил в отличие от β -АБ не устраняет вызванного БРА реактивного повышения АРП, поскольку он не подавляет синтез ренина. По этой же причине он не может применяться при лечении больных ГР АГ. Кроме указанных случаев, при наличии повышенной активности САС альтернативой комбинации β -АБ + БРА может быть комбинация верапамил SR + БРА, только в подгруппе больных с $АРП = 0,22-1,0$ нг/мл/час и частично у больных с норморениновым профилем крови, поскольку в этих подгруппах больных нет необходимости в снижении АРП.

По результатам работы предлагаемое лечение представлено в таблице 3. В завершении необходимо подчеркнуть, что лечебная тактика, основанная на патогенетических аспектах, является самой оптимальной и позволяет не только нормализовать

АД с применением минимального количества лекарств, а также оказывает максимальное воздействие на ведущие факторы развития АГ у конкретного больного.

Выводы

Снижение ПКА при применении БРА прямо пропорционально зависит от исходного уровня ПКА и обратно пропорционально от степени реактивного повышения АРП, у больных с АРП < 0,22 нг/мл/час происходит “ускользание антиальдостеронового эффекта БРА”; антигипертензивный эффект препаратов связан со снижением синтеза катехоламинов, ПКА, действия плазменного и тканевого АП II.

L.50 в монотерапии приводит к нормализации АД у всех больных АГ, кроме больных

с АРП=0,22 до 1,0 нг/мл/час с уровнем ПКА/АРП=5-23 и АРП=1,0-3,0 нг/мл/час с нормоальдостеронизмом. ГХТ можно назначать в стандартной дозе 6,25 мг/сут. больным с АРП=0,22 – 1,0 нг/мл/час с уровнем ПКА/АРП=5-50 и при отсутствии гиперальдостеронизма в комбинации с низкими дозами L. и дальнейшим титрованием его дозы до достижения целевого уровня АД. Комбинация L. + N. ретард оказывает большой спектр действия и выраженный антигипертензивный эффект, однако для нормализации показателей РААС более приемлемо назначение низкодозовой комбинации этих препаратов больным с АРП=0,22-1,0 нг/мл/час. Комбинация L. + At. эффективна у всех больных с повышенной активностью САС, АРП < 0,22 нг/мл/час, ПКА/АРП > 50, АРП 1,0-3,0 нг/мл/час с гиперальдостеронизмом и АРП > 3,0 нг/мл/час.

Литература

1. Kang PM, Landau AJ, Eberhardt RT, Frishman WH. Angiotensin II receptor antagonist: A new approaches to blockade of the renin-angiotensin system. Am Heart J 1994; 127: 1388-401.
2. Bauer JH, Reams GP. The angiotensin II type I receptor antagonists: a new class of antihypertensive drugs. Arch Intern Med 1995; 155: 1361-8.
3. Сидоренко Б.А., Иосава И.К., Киктев В.Г., Преображенский Д.В. Блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов как новая группа антигипертензивных препаратов. Клин. фармакол. 1999; 6: 64-9.
4. Willenheimer R, Dahlof B, Rydberg E, Erhardt L. AT1-receptor blockers in hypertension and heart failure: clinical experience and future directions. Eur Heart J 1999; 20 (14): 997-1008.
5. Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. Br Med J 2004; 329: 1248-9.
6. Volpe M, Mancina G, Trimarco B. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction: the importance of dosage. J Hypertens 2006; 24: 1681-2.
7. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Reboldi GP. Do angiotensin II receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? Eur Heart J 2005; 26: 2381-6.
8. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Blood pressure dependent and effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. J Hypertens 2007; 23: 951-8.
9. 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; 25: 1105-87.
10. Jounela AJ, Lilja M, Lumme J. Relation between low dose of hydrochlorothiazide, antihypertensive effect and adverse effects. Blood Press 1994; 3(4): 231-5.
11. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, et al. for the Losartan Intervention for Endpoint reduction (LIFE) study group. Benefits of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hyperthrophy: a LIFE substudy. JAMA 2002; 288: 1491-8.
12. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. for the Losartan Intervention for Endpoint reduction (LIFE) study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
13. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study) J Hypertens 2003; 21: 1563-74.
14. Hasebe N, Kikuchi K. Controlled Release Nifedipine and Candesartan Low-Dose Combination Therapy in Patients with Essential Hypertension: NICE Combi (Nifedipine and Candesartan Combination) Study. J Hypertens 2005; 23: 445-53.
15. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, et al. STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. Diabetes Care 2006; 29: 2592-7.
16. Sasaki H, Kanai S, Oyama T, et al. Effect of combination therapy of benidipine hydrochloride and candesartan cilexetil on serum lipid metabolism and blood pressure in elderly hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. J Atheroscler Thromb 2006; 13(3): 149-57.

Поступила 02/06-2009