

Влияние оригинального эналаприла Ренитек на ренин-ангиотензин-альдостероновую и симпатoadреналовую системы у больных артериальной гипертензией

Ш.В. Ахадов^{1,2}, Г.Р. Рузбанова², А.Ш. Ахадова³

¹Городская поликлиника № 154 САО, Москва, Россия

²Городская поликлиника № 81 САО, Москва, Россия

³ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Ахадов Ш.В. — врач-кардиолог Городской поликлиники № 81 и 154 САО г. Москвы, кандидат медицинских наук; Рузбанова Г.Р. — заместитель главного врача по лечебной работе Городской поликлиники № 81 САО г. Москвы; Ахадова А.Ш. — врач-интерн кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГОУ ВПО Российского государственного медицинского университета имени Н.И. Пирогова.

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

Резюме

Цель исследования. Изучение оригинального эналаприла Ренитек в дозе 20 мг/сут. на симпатoadреналовую (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновую системы (РААС). **Материалы и методы.** В исследование было включено 149 больных (102 больных с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) и 47 больных с первичным гиперальдостеронизмом, ПГА). Систолическое АД (САД) в среднем составило ($M \pm m$) $194,6 \pm 7,4$ мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) — $116,2 \pm 5,4$ мм рт. ст. Активность ренина плазмы (АРП) и плазменная концентрация альдостерона (ПКА) были определены радиоиммунологическим методом в активном состоянии больных. За норму АРП 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 (нг/мл/час) в норме составляет 5–23. Суточная экскреция адреналина с мочой (норма — 18–33 ммоль/л) и суточная экскреция норадrenalина с мочой (норма — 150–256 ммоль/л) были определены флюорометрическим методом. **Выводы:** 1) Действие ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) на синтез альдостерона и катехоламинов у больных ЭАГ связаны с изменением концентрации циркулирующего ангиотензина II, а у больных ПГА — со снижением тканевого ангиотензина II в корковых слоях надпочечников и в центральной нервной системе. 2) Реактивное повышение АРП у больных ЭАГ при лечении эналаприлом в большей степени связано с блокадой тканевого АПФ почек, чем с циркулирующим ангиотензином II. 3) Для больных ПГА характерен феномен «сверхрегулируемости альдостероновых рецепторов и тканевой ренин-ангиотензиновой системы», признаками которого являются отсутствие нормализации АРП и АД на ответ на применение эналаприла в дозе 20 мг/сут. при оптимальном снижении ПКА.

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

Effect of enalapril (Renitec) on the renin-angiotensin-aldosterone and sympathoadrenal system in hypertensive patients

Sh.V. Akhadov¹, G.R. Ruzbanova², A.Sh. Akhadova³

¹Clinical Hospital № 154, Moscow, Russia

²Clinical Hospital № 81, Moscow, Russia

³N.I. Pirogov Russia State Medical University, Moscow, Russia

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

Abstract

Objective. To study the influence of enalapril 20 mg/day on the sympathoadrenal (SAS) and renin-angiotensin-aldosterone systems (RAAS). **Design and methods.** 149 subjects (102 patients with essential arterial hypertension (EAH) and 47 patients with primary hyperaldosteronism, PHA) were included. Mean systolic blood pressure (BP) ($M \pm m$) was $194,6 \pm 7,4$ mmHg, diastolic BP — $116,2 \pm 5,4$ 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, PAC — 0,18–0,83 nmol/l (5–23 ng/dl or 50–230 pg/ml). Normal PAC/PRA ratio was 5–23. The daily urine excretion of adrenaline (normal — 18–33 mmol/l) and noradrenaline (normal — 150–256 mmol/l) were determined by fluorometric method. **Conclusions.** 1) Effects of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors on the synthesis of aldosterone and

catecholamines in EAH patients are associated with the changes of circulating angiotensin II concentration, and in PHA patients — with the decrease of tissue angiotensin II concentration in cortical layers of the adrenal gland and central nervous system. 2) Reactive increase PRA in EAH patients treated with enalapril is rather related to the blockade of renal tissue angiotensin-converting enzyme than to the circulating angiotensin II. 3) PHA patients are characterized by the phenomenon of «up regulation of aldosterone receptors and of tissue renin-angiotensin system» that is defined by optimum reduction of PAC, the lack of normalization of PRA and blood pressure in response to the application of enalapril 20 mg/day.

Key words: hypertension, renin, aldosterone, catecholamines.

Статья поступила в редакцию: 08.02.10. и принята к печати: 12.02.10.

Введение

Регуляция кровяного давления в организме человека осуществляется комплексом сложно взаимодействующих нервных и гуморальных влияний. Управление вазопрессорными реакциями связано с деятельностью бульбарных сосудодвигательных центров, контролируемых гипоталамическими, лимбикоретикулярными структурами и корой мозга, и реализуется через изменение активности парасимпатических и симпатических нервов, регулирующих тонус сосудов, деятельность сердца, почек и эндокринных желез, гормоны которых участвуют в регуляции кровяного давления. Большое количество эпидемиологических исследований показало, что повышенная активность симпатoadреналовой системы (САС), проявляющаяся в виде увеличения частоты сердечных сокращений и высокого уровня норадреналина в плазме крови, сопряжена с повышенной смертностью у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно хронической сердечной недостаточностью [1–2], а также у больных артериальной гипертензией [3], сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца [4]. Эти неблагоприятные эффекты гиперактивности САС связаны с функциональными и морфологическими нарушениями в различных органах (сердце, кровеносные сосуды, почки), расстройствами метаболизма глюкозы и липидов.

САС и ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) многофункциональны и тесно взаимосвязаны между собой. Повышение активности САС усиливает синтез ренина в юктагломерулярном аппарате (ЮГА) почек через симпатические нервы посредством β_1 -адренорецепторов или непосредственно под воздействием плазменных катехоламинов. Ангиотензин II в свою очередь повышает синтез и высвобождение катехоламинов в мозговых слоях надпочечников, периферических нервных окончаниях и центральной нервной системе, симпатических ганглиях, ингибирует повторное поглощение норадреналина в нервных окончаниях [5]. Выявлены независимая роль и отрицательное влияние повышенной концентрации в плазме крови отдельных компонентов РААС, таких как активность ренина плазмы (АРП) [6–7], ангиотензина II и альдостерона [7] на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний. Следовательно, при лечении больных артериальной гипертензией (АГ), кроме достижения целевого уровня артериального давления (АД), необходимо одновременно добиваться блокады гиперреактивности САС и нормализации всех показателей РААС. В этом отношении большой интерес представляет применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), поскольку эта группа препаратов не только блокирует РААС, но

также может снижать активность САС. Подавляя синтез ангиотензина II, ИАПФ уменьшают высвобождение норадреналина из периферических нервных окончаний [8–9] и центральной нервной системы (ЦНС) [10]. В отличие от периферических вазодилататоров (нитраты и антагонисты кальция), которые активируют САС, ИАПФ не вызывают рефлекторной тахикардии и повышения уровня норадреналина в плазме крови. Однако еще остается много нерешенных вопросов по влиянию ИАПФ на активность САС, а также на различные компоненты РААС. В двойном слепом, плацебо контролируемом исследовании острое назначение ИАПФ каптоприла у здоровых добровольцев приводило к снижению мышечной симпатической нервной активности (MSA), в то время как нитраты в сильной степени активировали MSA [11]. Если при остром назначении ИАПФ снижение циркулирующего ангиотензина II приводит к уменьшению плазменной концентрации катехоламинов, то при длительном применении ИАПФ этот эффект может изменяться. В частности, синтез ангиотензина II может происходить и без участия ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (например, в присутствии химазы), в этом случае эффект подавления АПФ на активности САС может не проявляться [12–13]. В то же время было показано, что постоянное подавление АПФ не влияет на биосинтез, запасы или высвобождение катехоламинов [14]. На основании наблюдения, что брадикинин дозозависимо стимулирует высвобождение норадреналина даже на фоне подавления АПФ, был сделан вывод, что отсутствие эффекта ингибиторов АПФ на высвобождение катехоламинов может компенсироваться действием брадикинина [14]. Постоянный прием ИАПФ, по крайней мере, при сердечной недостаточности сопровождается выраженным снижением центральных симпатических влияний, что может зависеть от стойкого подавления влияния барорефлексов на нейрональную симпатическую активность [15]. Изменения вагусной активности также, вероятно, отсутствуют, поскольку острое и хроническое подавление АПФ не устраняет значимые сердечно-сосудистые рефлексы [16].

Влияние ИАПФ на нейрогормональный статус — изменения в активности САС, метаболизме брадикинина, нитрита оксида, простагландинов и гемодинамики — в определенных клинических ситуациях может быть разным. В настоящей работе были предприняты попытки изучения влияния оригинального эналаприла Ренитек на активность САС и на отдельные показатели РААС в двух группах — у больных с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) и ангиотензинзависимой формой первичного гиперальдостеронизма (ПАА).

Материалы и методы

В исследование было включено 149 больных с артериальной гипертензией II–III ст., с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, согласно пересмотру рекомендаций Европейского общества артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов в 2007 году [17], из них у 102 больных была ЭАГ, а у 47 больных — ПГА. Возраст больных составил от 18 до 65 лет, в среднем ($M \pm m$) — $56 \pm 7,6$ года, мужчин — 56, женщин — 93, систолическое АД (САД) в среднем составило ($M \pm m$) $194,6 \pm 7,4$ мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) — $116,2 \pm 5,4$ мм рт. ст.

Из исследования были исключены больные с острым коронарным синдромом, острым инфарктом миокарда, 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, почечной недостаточностью (креатинин плазмы более 160 мкмоль/л), активными заболеваниями печени (уровень аланинотрансферазы, аспартаттрансферазы в 3 раза и более выше нормы), сахарным диабетом 1 и 2 типа и нарушением толерантности к глюкозе.

Активность ренина плазмы (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 было принято значение 0,22–3,0 нг/мл/час, норма АРП в норме составила 1,0–3,0 нг/мл/час, ПКА — 0,18–0,83 нмоль/л (5–23 нг/дл или 50–230 пг/мл) [7]. Перевод единиц при расчете ПКА производился по следующим формулам: нг/дл = нмоль/л $\times$ 27,8; пг/мл = 10 $\times$ 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 была определена флюорометрическим методом (норма для адреналина 18–33 ммоль/л, норадреналина 150–256 ммоль/л).

После двухнедельного отмывочного периода, при котором трижды измерялось АД с определением его

среднего уровня, всем больным назначался ИАПФ — эналаприл (препарат Renites фирмы MERCK SHARP & DOHME, США) в дозе 10 мг 2 раза в день в течение четырех недель. До лечения и в конце исследования определялись АРП, ПКА, СЭА, СЭНА, измерялось АД.

Больные с ЭАГ были распределены по исходному уровню АРП на 3 группы: первая группа — больные с низкорениновой ЭАГ (НРЭАГ) с АРП < 1,0 нг/мл/час ($n = 70$); вторая группа — больные с норморениновой ЭАГ (НРЭАГ) с АРП = 1,0–3,0 нг/мл/час ($n = 16$); третья группа — больные с гиперрениновой ЭАГ (ГРЭАГ) с АРП > 3,0 нг/мл/час ($n = 16$). Больные с НРЭАГ также были подразделены на 2 подгруппы по уровню АРП: одну подгруппу составили пациенты с АРП < 0,22 нг/мл/час ($n = 24$), а вторую — больные с АРП = 0,22–1,0 нг/мл/час ($n = 46$).

Диагноз ПГА был установлен на основании определения АРП, ПКА, медикаментозных тестов и проведения компьютерной томографии надпочечников. Все больные имели низкорениновый профиль крови с ПКА: АРП > 50 и гиперплазию корковых слоев надпочечников. Они были подразделены на 2 группы: первую группу составили больные с АРП < 0,22 нг/мл/час ($n = 25$), а вторую — пациенты с АРП = 0,22–1,0 нг/мл/час ($n = 22$). Эти группы в свою очередь по характеру изменений АРП в конце лечения эналаприлом были подразделены на 2 подгруппы: больные с повышением АРП и со снижением АРП.

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

В таблице 1 показано действие оригинального эналаприла Ренитек в дозе 20 мг/сут. на АРП, ПКА, СЭНА,

Таблица 1

ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ РЕНИНА ПЛАЗМЫ, ПЛАЗМЕННОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ АЛЬДОСТЕРОНА, СУТОЧНОЙ ЭКСКРЕЦИИ НОРАДРЕНАЛИНА И АДРЕНАЛИНА С МОЧОЙ, ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ПРОЦЕНТНОМ ОТНОШЕНИИ ОТ ИСХОДНОГО В КОНЦЕ ЧЕТЫРЬНЕДЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭНАЛАПРИЛОМ В ДОЗЕ 20 МГ/СУТ. У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

	АРП < 0,22 нг/мл/час ($n = 24$)	АРП = 0,22–1,0 нг/мл/ час ($n = 46$)	АРП = 1,0–3,0 нг/мл/час ($n = 16$)	АРП > 3,0 нг/мл/час ($n = 16$)
АРП	$\uparrow 46,24^{**}$	$\uparrow 420,6^{**}$	$\uparrow 20,3^*$	$\uparrow 51,2^*$
ПКА	$\uparrow 154,8^{**}$	$\downarrow 30,3^{**}$	$\downarrow 36,5^{**}$	$\downarrow 48,1^{**}$
СЭНА	$\uparrow 19,1^*$	$\downarrow 23,2^*$	$\downarrow 41,8^*$	$\downarrow 46,4^*$
СЭА	$\uparrow 21,4^*$	$\downarrow 18,4^*$	$\downarrow 40$	$\downarrow 44,6^*$
ДАД	$\downarrow 31,6^{**}$	$\downarrow 20,7^{**}$	$\downarrow 17,6^{**}$	$\downarrow 32,9^{**}$

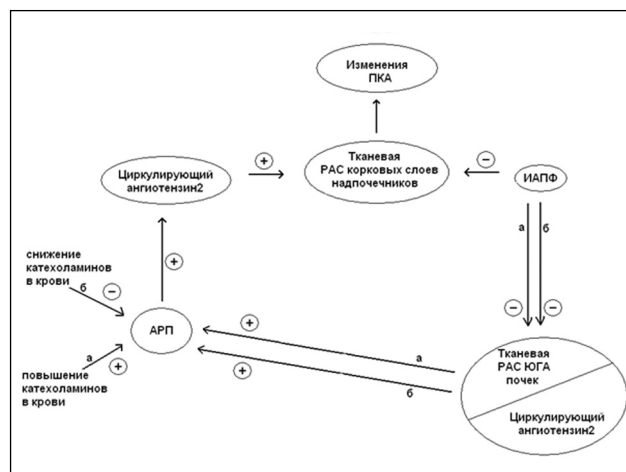
Примечание: АРП — активность ренина плазмы (нг/мл/час); ПКА — плазменная концентрация альдостерона (нг/дл); СЭНА — суточная экскреция норадреналина с мочой (ммоль/л); СЭА — суточная экскреция адреналина с мочой (ммоль/л); ДАД — диастолическое АД (мм рт. ст.); * — $p < 0,05-0,01$; ** — $p < 0,01$; $\uparrow$ — повышение; $\downarrow$ — снижение.

СЭА и ДАД у больных ЭАГ в зависимости от исходной АРП. Во всех подгруппах больных препарат увеличивал АРП, она была максимальной в подгруппе больных с АРП < 0,22 нг/мл/час (в среднем повышение в 47,2 раза, $p < 0,01$), минимальной — в подгруппе больных с НРЭАГ (20,3 %, $p < 0,05$). В условиях выраженной реактивной гиперренинемии (у больных с АРП < 0,22 нг/мл/час) отмечался рост ПКА на 154,8 % ($p < 0,01$), а начиная с уровня АРП $\geq 0,22$ нг/мл/час у всех больных отмечалось снижение ПКА от 30,3 % ($p < 0,01$) до 48,1 % ($p < 0,01$), максимально в подгруппе больных с ГРЭАГ. Изменения в суточной экскреции катехоламинов были аналогичными изменениям ПКА. Таким образом, у больных с АРП < 0,22 нг/мл/час эналаприл увеличивал синтез альдостерона и катехоламинов, а начиная с АРП $\geq 0,22$ нг/мл/час было отмечено их снижение. Снижение АД было выраженным в группе больных с АРП < 0,22 нг/мл/час (31,6 %, $p < 0,01$) и АРП > 3,0 нг/мл/час (32,9 %, $p < 0,01$), то есть в группах больных с минимальной и максимальной плазменной концентрацией ангиотензина II. Оригинальный эналаприл Ренитек во всех подгруппах больных вызывал оптимальный антигипертензивный эффект, несмотря на характер изменений синтеза катехоламинов и альдостерона. Недостаточный антигипертензивный эффект (снижение ДАД менее 10 мм рт. ст.) отмечался только в группе больных с АРП = 0,22–3,0 нг/мл/час, ПКА: АРП = 5–23, имеющих нормоальдостеронизм.

В таблице 2 показано сравнительное действие Ренитека в дозе 20 мг/сут. на АРП, ПКА, СЭНА, СЭА и ДАД в группе больных с НРЭАГ и ПГА с уровнем ПКА: АРП > 50. У больных с ПГА изменения в АРП носили разнонаправленный характер — в одной подгруппе она повышалась, как и у больных ЭАГ, а в другой — парадоксально снижалась. В обеих подгруппах больных ПГА рост АРП не превышал 1,0 нг/мл/час и он был существенно меньше, чем в группе больных ЭАГ. При наличии реактивного повышения АРП рост ПКА отмечался только в подгруппе больных с АРП < 0,22 нг/мл/час, и он был значительно меньше, чем у больных ЭАГ с одинаковым уровнем АРП (32,5 %, $p < 0,01$ vs 169,4 %, $p < 0,01$ со-

ответственно). В остальных подгруппах больных ПГА отмечалось снижение ПКА, более выражено у больных с парадоксальным снижением АРП — на 54,4 % ($p < 0,01$) по сравнению с больными с реактивным повышением АРП на 30,8 % ($p < 0,01$). Во всех случаях было отмечено снижение экскреции катехоламинов, максимально — в подгруппе больных с парадоксальным снижением АРП. Снижение ПКА было больше у больных с ПГА по сравнению с больными ЭАГ. Антигипертензивный эффект эналаприла уменьшался в следующем порядке: больные ЭАГ (снижение ДАД от 28,6 до 32,8 %, $p < 0,01$) → больные с ПГА с реактивным повышением АРП (снижение ДАД от 15,9 до 17,3 %, $p < 0,01$) → больные с ПГА с парадоксальным снижением АРП (снижение ДАД от 4,0 до 9,8 %, $p < 0,05$). Таким образом, антигипертензивный эффект эналаприла у больных НРЭАГ и ПГА был больше в тех подгруппах больных, где отмечался высокий рост АРП.

Рисунок 1. Механизм действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на синтез альдостерона у больных артериальной гипертензией



Примечание: АРП — активность ренина плазмы; ПКА — плазменная концентрация альдостерона; РАС — ренин-ангиотензиновая система; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; 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.

Таблица 2

ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ РЕНИНА ПЛАЗМЫ, ПЛАЗМЕННОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ АЛЬДОСТЕРОНА, СУТОЧНОЙ ЭКСКРЕЦИИ НОРАДРЕНАЛИНА И АДРЕНАЛИНА С МОЧОЙ, ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ПРОЦЕНТНОМ ОТНОШЕНИИ ОТ ИСХОДНОГО В КОНЦЕ ЧЕТЫРЬХНЕДЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭНАЛАПРИЛОМ В ДОЗЕ 20 МГ/СУТ. У БОЛЬНЫХ НИЗКОРЕНИНОВОЙ ЭСSENЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМОМ

	АРП < 0,22 нг/мл/час			АРП = 0,22–1,0 нг/мл/час		
	ЭАГ (n = 12)	ПГА с повыше- нием АРП (n = 12)	ПГА со сниже- нием АРП (n = 13)	ЭАГ (n = 18)	ПГА с повыше- нием АРП (n = 10)	ПГА со сниже- нием АРП (n = 12)
АРП	↑3670**	↑335**	↓50,0**	↑678,4**	↑208,4**	↓52,4**
ПКА	↑169,4**	↑32,5**	↓48,4**	↓22,8**	↓30,8**	↓54,4**
СЭНА	↑16,8*	↓29,5*	↓65,4*	↓14,8*	↓37,0*	↓71,9*
СЭА	↑17,2*	↓21,5*	↓79,4*	↓13,8*	↓40,3*	↓72,4*
ДАД	↓32,8**	↓17,3**	↓4,0*	↓28,6**	↓15,9**	↓9,8*

Примечание: АРП — активность ренина плазмы (нг/мл/час); ПКА — плазменная концентрация альдостерона (нг/дл); СЭНА — суточная экскреция норэпинефрина с мочой (ммоль/л); СЭА — суточная экскреция адреналина с мочой (ммоль/л); ДАД — диастолическое АД (мм рт. ст.); * — $p < 0,05$ –0,01; ** — $p < 0,01$; ↑ — повышение; ↓ — снижение.

Обсуждение

Эналаприл имеет среднюю степень связывания с тканевым и плазменным ангиотензинпревращающим ферментом [18] и обладает быстрым и оптимальным антигипертензивным эффектом в дозе 20 мг/сут. При лечении эналаприлом была отмечена разная степень выраженности и направленность изменений показателей РААС. У всех больных с НРЭАГ и одной части больных с ПГА с АРП < 0,22 нг/мл/час эналаприл вызывал парадоксальное повышение ПКА, а у другой части больных с ПГА, наоборот, парадоксальное снижение АРП. На рисунке 1 показаны возможные причины разнонаправленных изменений синтеза альдостерона при лечении больных ИАПФ. У больных с АРП < 0,22 нг/мл/час эналаприл чрезмерно повышал АРП (в 9–70 раз), и реактивная гиперренинемия приводила к существенному росту ангиотензина I. Рост ангиотензина I в свою очередь способствует компенсаторному и 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 II. Повышение последнего увеличивает синтез альдостерона, что связано с недостаточным блокирующим эффектом препарата на тканевой АПФ корковых слоев надпочечников («ускользание антиальдостеронового эффекта ИАПФ»).

У больных с АРП < 0,22 нг/мл/час, где концентрация циркулирующего ангиотензина II минимальна, эналаприл в основном блокирует тканевой АПФ сосудов и ЮГА почек. Это сопровождается выраженным снижением АД и повышением синтеза ренина и происходит, несмотря на повышение циркулирующего ангиотензина II. Последний в свою очередь повышает синтез альдостерона и катехоламинов, что является показателем того, что корковые слои надпочечников и ЦНС более чувствительны к повышению циркулирующего ангиотензина II, чем сосудистая стенка и почки. У больных с АРП ≥ 0,22 нг/мл/час эналаприл дополнительно снижает и циркулирующий ангиотензин II, в связи с чем снижается синтез альдостерона и катехоламинов. В этом случае можно было бы ожидать еще большего реактивного повышения АРП, чем в предыдущей подгруппе больных. Однако этого не происходит, наоборот, с ростом исходной АРП уменьшается выраженность реактивного повышения АРП, и оно становится минимальным в подгруппе больных НРЭАГ. Причиной подобных изменений, на наш взгляд, является следующее: известно, что стимуляция АТ1 рецепторов осуществляется тканевым и циркулирующим ангиотензином II, а подавление их активности в ЮГА почек будет проявлять себя в повышении синтеза ренина. Как указано выше, у больных с АРП < 0,22 нг/мл/час эналаприл в основном блокирует тканевую АПФ, и в результате снижения тканевого ангиотензина II чрезмерно повышается синтез ренина в ЮГА почек, и, напротив, у больных НРЭАГ и ГРАЭГ, где концентрация циркулирующего ангиотензина II выше, чем в предыдущей группе больных, эналаприл подавляет активность АТ1 рецепторов в основном путем снижения циркулирующего ангиотензина II, при этом

значительно меньше повышается синтез ренина. Это свидетельствует о том, что снижение тканевого ангиотензина II в ЮГА почек существенно больше повышает синтез ренина, чем снижение циркулирующего ангиотензина II. Следуя этой логике, можно сделать вывод о том, что с ростом АРП блокирующий эффект эналаприла на тканевой АПФ уменьшается, а на плазменный АПФ — увеличивается. Таким образом, у больных с АРП < 0,22 нг/мл/час ИАПФ влияет только на тканевой АПФ сосудов и почек. На уровне АРП = 0,22–1,0 нг/мл/час блокирующий эффект препарата на сосудистый и почечный АПФ становится существенно меньше, при этом снижение циркулирующего ангиотензина II достоверно снижает синтез альдостерона и катехоламинов. Начиная с АРП ≥ 1,0 нг/мл/час, эналаприл в основном влияет на плазменный АПФ, поэтому у больных НРЭАГ реактивное повышение АРП и антигипертензивный эффект препарата самые низкие по сравнению с другими группами больных. И только у больных с ГРАЭГ, у которых отмечается более выраженное снижение циркулирующего ангиотензина II, сосудистые и почечные эффекты ИАПФ становятся оптимальными, а снижение синтеза катехоламинов и альдостерона — максимальным.

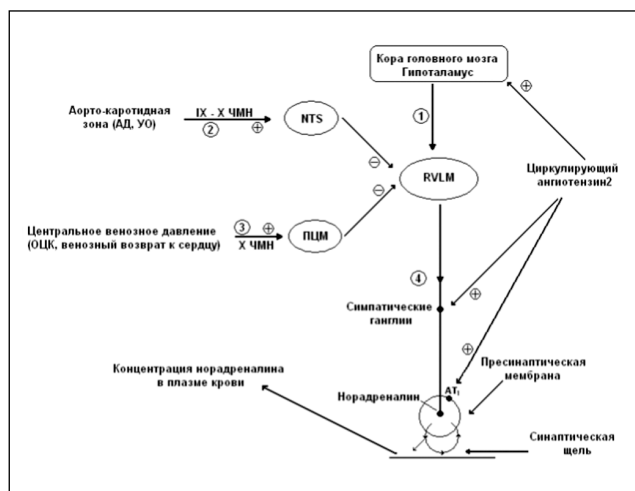
Концентрация плазменного ангиотензина II будет зависеть от разницы между: а) скоростью синтеза плазменного АПФ, стимулятором которого является повышение ангиотензина I, и б) эффективностью блокады плазменного АПФ, которая будет зависеть от концентрации препарата в плазме, степени аффинности препаратов к АПФ и периода полувыведения препарата. Если синтез плазменного АПФ будет преобладать над его блокадой (у больных НРЭАГ с АРП < 0,22 нг/мл/час), то концентрация циркулирующего ангиотензина II будет увеличиваться, а если блокада АПФ будет преобладать над синтезом (у больных ЭАГ с АРП ≥ 0,22 нг/мл/час и ПГА), уровень циркулирующего ангиотензина II будет уменьшаться. Увеличение дозы ИАПФ не всегда ведет к максимальному снижению циркулирующего ангиотензина II, поскольку параллельно увеличивается и синтез ренина в ЮГА почек. Следовательно, для максимального снижения концентрации циркулирующего ангиотензина II необходима блокада синтеза ренина в ЮГА почек (например, дополнительное назначение бета-адреноблокаторов) или применение ИАПФ с более высоким по сравнению с эналаприлом сродством к плазменному АПФ.

У больных с ПГА при лечении эналаприлом было отмечено два интересных факта: 1) несмотря на выраженное снижение ПКА, синтез ренина повышался несущественно и у части больных даже парадоксально снижался; 2) в этой группе больных, в отличие от НРЭАГ, даже при применении максимальных доз ИАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) не отмечалось заметного влияния на АРП, и только после добавления к указанной терапии спиронолактона в дозе 25 мг/сут., блокирующего рецепторы альдостерона в дистальных канальцах нефрона, существенно увеличивалась АРП и в некоторых случаях наблюдалась гиперренинемия [19]. Это наводит на мысль о том, что у больных с ангиотен-

зависимыми формами ПГА причиной резистентности АГ является не столько степень подавляемости синтеза альдостерона (она больше у больных ПГА, чем у больных ЭАГ), сколько трудность блокады рецепторов альдостерона. Нормализация АРП у этих больных происходила при применении следующих лечебных подходов: 1) максимальной блокады тканевого и циркулирующего ангиотензина II (ИАПФ + БРА); 2) снижения тканевого ангиотензина II и блокады рецепторов альдостерона (ИАПФ, БРА + спиронолактон) [19]. Следовательно, у больных ПГА имеется феномен «сверхрегулируемости» («up regulation») альдостероновых рецепторов (АР) и тканевой РАС», возможно, связанный с увеличением плотности рецепторов к ангиотензину и усилением активности ферментов, участвующих в синтезе тканевого ангиотензина II. Феномен «сверхрегулируемости тканевой РАС», прежде всего, относится к тканевой РАС сосудов и почек. Наличие этого феномена при лечении эналаприлом в дозе 20 мг/сут. проявляется в нестимулированности ренина, то есть в повышении АРП, не превышающем 1,0 нг/мл/час, в недостаточном снижении АД и высоком исходном уровне ПКА: АРП, превышающем 50.

На наш взгляд, выявление «сверхрегулируемости АР и тканевой РАС» крайне важно для дифференциальной диагностики низкорениновых форм АГ и выработки лечебной тактики. По результатам данной работы, при применении эналаприла в дозе 20 мг/сут. «сверхрегулируемость АР и тканевой РАС» можно подразделить на 3 степени: 1-я степень — незначительная (больные ПГА с реактивным повышением АРП, не превышающей 1,0 нг/мл/час, с достижением целевых уровней показателей РААС); 2-я степень — умеренная (больные ПГА с реактивным повышением АРП, не превышающей 1,0 нг/мл/час, и не достижением целевых уровней показателей РААС); 3-я степень — выраженная (больные ПГА с парадоксальным снижением АРП).

Рисунок 2. Анатомия симпатoadренальной системы и механизмы ее регуляции

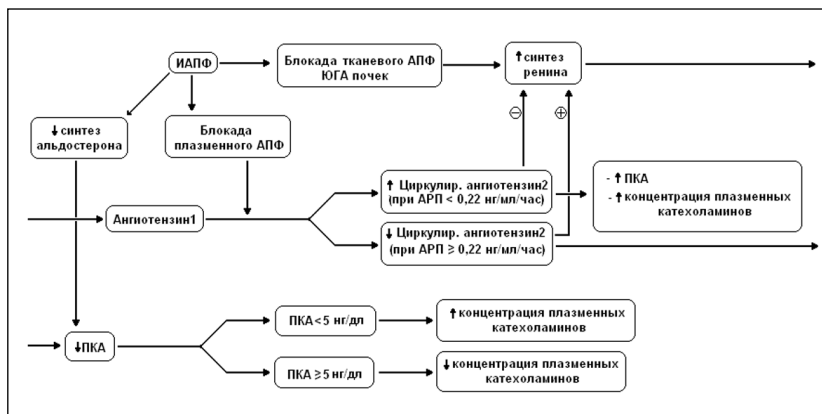


Примечание: УО — ударный объем; NTS (nucleus tractus solitarius) — ядро солитарного тракта; ОЦК — объем циркулирующей крови; ЧМН — черепно-мозговые нервы; ПЦМ — парасимпатические центры мозга; RVLM — ростральная вентролатеральная область продолговатого мозга; (+) — стимуляция; (-) — подавление.

Рассмотрим вопрос, почему же у больных ПГА эналаприл больше снижает синтез альдостерона и катехоламинов по сравнению с больными ЭАГ. К примеру, у больных ПГА с уровнем АРП < 0,22 нг/мл/час, при котором эналаприл практически не влияет на концентрацию циркулирующего ангиотензина II, существенное снижение синтеза альдостерона можно связать только с высокой исходной активностью тканевой РАС корковых слоев надпочечников, которая приводит к усилению антиальдостеронового эффекта препарата. Видимо, подобная высокая активность тканевой РАС у больных с ПГА наблюдается и в ЦНС, поскольку эналаприл у этих больных также выражено снижает активность САС, что проявляется в снижении концентрации катехоламинов в суточной моче. Следовательно, у больных с ПГА эналаприл снижает синтез альдостерона и катехоламинов путем блокады тканевого АПФ надпочечников и ЦНС, а у больных ЭАГ — путем влияния на концентрацию циркулирующего ангиотензина II.

Влияние ИАПФ на активность САС в двух изучаемых нами группах больных отличалось: у всех больных с ПГА эналаприл независимо от исходного уровня АРП подавлял активность САС, а у больных с ЭАГ — она как усиливалась, так и подавлялась. Для выяснения причин этого явления мы обратились к некоторым аспектам регуляции САС. На рисунке 2 показано влияние барорецепторного механизма и циркулирующего ангиотензина II на САС. Считается, что ростральная вентролатеральная область продолговатого мозга (RVLM) является конечным общим путём для множества нисходящих влияний САС в ответ на стресс, кровотечение, артериальную гипотензию (рефлекторная вагусная афферентация), физические нагрузки, боль, гиперкапнию и гипоксию [20]. Импульсация с барорецепторов аортокаротидной зоны при каждом сокращении сердца в систолу пропорционально артериальному давлению и ударному объему распространяется по IX–X паре черепно-мозговых нервов и передается в интегральные участки ЦНС (путь 2). Барорецепторы, расположенные в центральных венозных системах, постоянно контролируют внутрисосудистое давление. Возникающие в результате этого афферентные импульсы после их передачи в ствол мозга (путь 3) и интеграции в нем изменяют симпатическую активность таким образом, чтобы не допустить критических уровней артериального давления и объема кровотока. В классической концепции функциональной организации ствола мозга прессорные области сосудодвигательного центра продолговатого мозга являются антагонистами депрессорным областям. Активация вышележащих центров ЦНС (путь 1) и/или снижение периферической парасимпатической афферентации приводят к развитию гиперреактивности RVLM, в результате чего усиливается симпатическая эфферентация из RVLM (путь 4) и происходит повышенное высвобождение норадреналина из симпатических нервных окончаний и адреналина из хромаффинных клеток мозгового слоя надпочечников. В процессе высвобождения и обратного поглощения катехоламинов участвует также пресинаптическая мембрана. Симпатические эфферентные импульсы вместе с пресинаптической регуляцией

Рисунок 3. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на ренин-ангиотензин-альдостероновую и симпатoadреналовую системы у больных артериальной гипертензией



Примечание: ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; АРП — активность ренина плазмы; ПКА — плазменная концентрация альдостерона; (+) — стимуляция; (–) — подавление; ↑ — повышение; ↓ — снижение.

определяют концентрацию норадреналина в плазме крови, которая дает общее представление об активности симпатической нервной системы. Однако определение суточной концентрации катехоламинов в моче оказалось более точным методом определения интенсивности синтеза катехоламинов. В Normative Aging Study [21] было показано наличие достоверной корреляции между уровнем АД и симпатической нервной активностью, определенной по экскреции норэпинефрина с мочой и концентрацией инсулина в плазме крови.

При лечении ИАПФ снижается АД и центральное венозное давление, вследствие чего уменьшается периферическая парасимпатическая афферентация и должна была бы усиливаться симпатическая эфферентация. Однако против усиления симпатической эфферентации выступает снижение концентрации циркулирующего ангиотензина II (снижение симпатических потоков в пути 1 и 4). У больных НРЭАГ с АРП < 0,22 нг/мл/час на фоне лечения эналаприлом происходит повышение циркулирующего ангиотензина II, который усиливает синтез и высвобождение катехоламинов в ЦНС, симпатических ганглиях и периферических нервных окончаниях. Дополнительная активация САС за счет снижения периферической афферентации еще больше увеличивает интенсивность симпатических потоков в пути 1 и 4, в результате чего плазменная концентрация адреналина и норадреналина повышается, что отражается в повышении СЭНА и СЭА.

У больных ЭАГ с АРП ≥ 0,22 нг/мл/час концентрация циркулирующего ангиотензина II снижается, при этом изменения в синтезе катехоламинов носят разнонаправленный характер. Причинами этого, на наш взгляд, является следующее: снижение концентрации циркулирующего ангиотензина II приводит к уменьшению синтеза катехоламинов в ЦНС, который сопровождается снижением потоков симпатических импульсов к RVLM (путь 1). В этой ситуации изменение симпатических эфферентных импульсов из RVLM (путь 4) будет зависеть от выраженности снижения периферической парасимпатической афферентации (путь 2 и 3): если эффект от снижения синтеза катехоламинов в ЦНС

(путь 1) будет превалировать над эффектом от снижения периферической парасимпатической эфферентации (путь 2 и 3), симпатическая эфферентация будет снижаться, а при обратном соотношении — усиливаться. При снижении симпатических эфферентных импульсов из RVLM (путь 4) синтез норадреналина из периферических нервных окончаний всегда будет снижаться. В том случае, когда симпатические эфферентные потоки из RVLM усиливаются, высвобождение норадреналина из периферических нервных окончаний будет зависеть от степени подавления активности AT1 рецепторов пресинаптической мембраны (за счет снижения концентрации циркулирующего ангиотензина II). Нами было отмечено, что эналаприл у всех больных ЭАГ с АРП > 0,22 нг/мл/час снижает ПКА. Анализ подгрупп больных ЭАГ показал, что при ПКА < 5 нг/дл в конце лечения эналаприлом повышалась СЭНА на 37,3 % (p < 0,05) и отмечалось увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 8,8 уд./мин. (p < 0,05), а у больных с ПКА ≥ 5 нг/дл уменьшалась СЭНА на 26,4 % (p < 0,05), а ЧСС не изменялась. Следовательно, когда синтез альдостерона блокируется максимально, в гемодинамическом аспекте это проявляется более выраженным снижением АД и центрального венозного давления, которое приводит к существенному снижению периферической парасимпатической афферентации, в результате чего создаются условия для беспрепятственного потока центральных симпатических импульсов. Может возникнуть парадоксальное явление, когда, несмотря на снижение синтеза катехоламинов в высоких отделах ЦНС, будут усиливаться синтез и эффекты норадреналина в периферических органах. Кроме того, большое значение имеет длительность лечения и применяемые дозы ИАПФ, поскольку, в отличие от острого применения ИАПФ, при длительном применении их гиповолемический эффект, связанный со снижением ПКА, нарастает постепенно. А чем больше доза эналаприла у больных с АРП ≥ 0,22 нг/мл/час, тем больше ожидаемое снижение ПКА. Поэтому в случаях снижения ПКА < 5,0 нг/дл, чтобы не вызвать активацию САС, дозы ИАПФ необходимо уменьшить. С учетом вышеизложенного на рисунке 3 показано влияние ИАПФ

на изучаемые показатели РААС в целом и последующие изменения в активности САС. У больных с ПГА снижение ПКА не снижается ниже 5 нг/дл, кроме того, не происходит заметное снижение АД и центрального венозного давления, и поэтому у них активации САС не происходит, она, наоборот, подавляется.

Таким образом, парасимпатическая афферентация регулирует пропускную способность RVLM для симпатических потоков, исходящих из высших отделов ЦНС. В конечном итоге плазменная концентрация катехоламинов и изменения функции внутренних органов будет зависеть от интенсивности симпатических потоков, исходящих из RVLM и пресинаптической модуляции синтеза, и высвобождения норадреналина.

Выводы

1) Действие ИАПФ на синтез альдостерона и катехоламинов у больных ЭАГ связаны с изменением концентрации циркулирующего ангиотензина II, а у больных ПГА — со снижением тканевого ангиотензина II в корковых слоях надпочечников и ЦНС. У больных ЭАГ с АРП < 0,22 нг/мл/час эналаприл повышает синтез альдостерона и катехоламинов, а с АРП ≥ 0,22 нг/мл/час снижает синтез альдостерона, а также синтез катехоламинов за исключением случаев, когда снижение ПКА становится менее 5 нг/дл. У больных с ПГА эналаприл всегда снижает синтез альдостерона и катехоламинов независимо от исходного уровня АРП.

2) Реактивное повышение АРП у больных ЭАГ при лечении эналаприлом в большей степени связано с блокадой тканевого АПФ почек, чем циркулирующего АПФ. У больных НРЭАГ сосудистые и почечные эффекты ИАПФ связаны со снижением тканевого ангиотензина II, а у больных НРЭАГ и ГРЭАГ — снижением циркулирующего ангиотензина II. У больных ПГА эналаприл значительно блокирует тканевую РАС корковых слоев надпочечников и ЦНС, при этом оказывает незначительный эффект на тканевую РАС сосудов и почек, что связано с наличием феномена «сверхрегулируемости» рецепторов к ангиотензину и тканевой РАС.

3) У больных ПГА нами определены 3 степени «сверхрегулируемости» альдостероновых рецепторов и тканевой РАС — незначительная, умеренная и выраженная. Признаками этого феномена при применении эналаприла в дозе 20 мг/сут. является при оптимальном снижении ПКА, отсутствие нормализации АРП и АД.

Литература

1. Leimbach W.N. Jr, Wallin B.G., Victor R.G. et al. Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure // *Circulation*. — 1986. — Vol. 73, № 5. — P. 913–919.
2. Swedberg K., Eneroth P., Kjekshus J., Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group // *Circulation*. — 1990. — Vol. 82, № 5. — P. 1730–1736.
3. Held P.H., Yusuf S., Furberg C.D. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview // *Br. Med. J.* — 1989. — Vol. 299, № 6709. — P. 1187–1192.
4. McCance A.J., Forfar J.C. Cardiac and whole body [3H]noradrenaline kinetics in ischaemic heart disease: contrast between unstable anginal syndromes and pacing induced ischaemia // *Br. Heart J.* — 1989. — Vol. 61, № 3. — P. 238–247.
5. Antonaccio M.J., Kerwin L. Pre- and postjunctional inhibition of vascular sympathetic function by captopril in SHR: implication of vascular angiotensin 2 in hypertension and antihypertension actions of captopril // *Hypertension*. — 1981. — Vol. 3, № 3 (Pt. 2). — P. 154–62.
6. Alderman M.H., Ooi W.L., Cohen H. et al. Plasma renin activity: a risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients // *Am. J. Hypertens.* — 1997. — Vol. 10, № 1. — P. 1–9.
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. кардиологич. журн.*, 2009. — Т. 3, № 77. — С. 26–31.
8. Saxena P.R. Interaction between the renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic nervous system // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 19, Suppl. 6. — P. S80–S88.
9. Pitt B., Chang P., Timmermans P. Angiotensin II receptor antagonists in heart failure: rationale and design of the Evaluation of Losartan in the Elderly (ELITE) Study // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 1995. — Vol. 9. — P. 693–700.
10. Matsukawa T., Gotoh E., Minamisawa K. et al. Effects of intravenous infusions of angiotensin II on muscle sympathetic nerve activity in humans // *Am. J. Physiol.* — 1991. — Vol. 261, № 3, Pt. 2. — P. R690–R696.
11. Noll G., Wenzel R.R., de Marchi S. et al. Differential effects of captopril and nitrates on muscle sympathetic nerve activity in healthy volunteers // *Circulation*. — 1997. — Vol. 95, № 9. — P. 2286–2292.
12. Miura S., Ideishi M., Sakai T. et al. Angiotensin II formation by an alternative pathway during exercise in humans // *J. Hypertens.* — 1994. — Vol. 12, № 10. — P. 1177–1181.
13. Urata H., Strobel F., Ganten D. Widespread tissue distribution of human chymase // *J. Hypertens. Suppl.* — 1994. — Vol. 12, № 9. — P. S17–S22.
14. Dominiak P. Modulation of sympathetic control by ACE inhibitors // *Eur. Heart J.* — 1993. — Vol. 14, Suppl. I. — P. 169–172.
15. Grassi G., Cattaneo B.M., Seravalle G. et al. Effects of chronic ACE inhibition on sympathetic nerve traffic and baroreflex control of circulation in heart failure // *Circulation*. — 1997. — Vol. 96, № 4. — P. 1173–1179.
16. Veerman D.P., Douma C.E., Jacobs M.C. et al. Effects of acute and chronic angiotensin converting enzyme inhibition by spiraprilon cardiovascular regulation in essential hypertensive patients. Assessment by spectral analysis and haemodynamic measurements // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 1996. — Vol. 41, № 1. — P. 49–56.
17. 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.
18. Johnston C.I., Mendelsohn 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, № 3. — P. S17–S22.
19. Ахадов Ш.В., Рузбанова Г.Р. Особенности действия оригинального эналаприла Ренитек в моно- и комбинированной терапии на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему у больных низкорениновой артериальной гипертензией // *Артериальная гипертензия*. — 2009. — Т. 15, № 6. — С. 671–678.
20. Ernsberger P., Koletsky R.J., Friedman J.E. Contribution of sympathetic nervous system overactivity to cardiovascular and metabolic disease // *Rev. Contemp. Pharmacother.* — 1998. — Vol. 9. — P. 411–428.
21. Fogari R., Zoppi A., Malamani G.D. et al. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive and hypertensive type 2 diabetics. Prevalence of impaired diurnal blood pressure patterns // *Am. J. Hypertens.* — 1993. — Vol. 6, № 1. — P. 1–7.