

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПЕРВОЙ ЛИНИИ В МОНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, РАСПРЕДЕЛЕННЫХ ПО РЕНИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОМУ ПРОФИЛЮ КРОВИ

Ахадов Ш.В.¹, Рузбанова Г. Р.^{1*}, Молчанова Г.С.²

Городская поликлиника №81¹; Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского², Москва

Резюме

Работа предпринята с целью определения места рационального применения антигипертензивных препаратов у 966 больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ), распределенных по ренин-альдостероновому профилю крови. Возраст больных составил, в среднем, $51,4 \pm 10,2$ лет, систолическое АД (САД) — $193,3 \pm 7,4$ мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) — $113,3 \pm 4,8$ мм рт.ст. Активность ренина плазмы (АРП, в норме 1,0–3,0 нг/мл/час) и плазменная концентрация альдостерона (ПКА, в норме 5–23 нг/дл) были определены радиоиммунологическим методом. Отношение плазменной концентрации альдостерона, определенное в нг/дл к активности ренина плазмы в нг/мл/час в норме принято 5–23. Результаты проведенного лечения показали, что основными препаратами выбора в монотерапии для больных с $АРП < 0,22$ нг/мл/час являются блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ); для больных с $АРП = 0,22$ до 1,0 нг/мл/час и ПКА: $АРП = 5–23$ — антагонисты кальция (АК), гидрохлортиазид, с ПКА: $АРП > 23$ — ИАПФ, БРА; с $АРП = 1,0–3,0$ нг/мл/час с нормальным альдостеронизмом — АК, с гиперальдостеронизмом — ИАПФ и БРА; при $АРП > 3,0$ нг/мл/час и ПКА: $АРП < 5$ — бета-адреноблокаторы.

Ключевые слова: ренин, альдостерон, гидрохлортиазид, эналаприл, лозартан, атенолол, нифедипин ретард.

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Метаанализ данных 61 проспективного клинического исследования показал, что риск фатальных сердечно-сосудистых событий удваивается на каждые 20 мм рт.ст. при увеличении систолического АД (САД) свыше 115 мм рт.ст. и на каждые 10 мм рт.ст. при увеличении диастолического АД (ДАД) свыше 75 мм рт.ст. [1].

Было выяснено, что у больных АГ степень снижения вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и, особенно, мозгового инсульта находится в прямой зависимости от степени снижения АД. Так, по данным метаанализов [2,3], независимо от типа антигипертензивного препарата у больных АГ при снижении АД на 13–14/5–7 мм рт.ст. на протяжении 2–5 лет можно ожидать снижения риска развития ИБС примерно на 9–21%, а вероятность развития мозгового инсульта — на 36–42%. Сегодня принято, что в качестве препаратов первой линии могут использоваться практически все основные препараты. Однако, несмотря на доступность многочисленных антигипертензивных препаратов, по данным популяционных исследований, от 40 до 80% лечатся больных не достигает целевого уровня АД либо из-за неадекватных доз, либо вследствие низкой приверженности к лечению [4,5]. Подобный неадекватный контроль за АГ приводит к серьезным последствиям, вызывая и ускоряя развитие сердечно-сосудистых, почечных и метаболических проблем. Если рассматривать конечные исходы, в том числе общую и сердечно-сосудистую смертность, не существует больших различий между при-

менением бетаадреноблокаторов (БАБ), диуретиков (Д), антагонистов кальция (АК) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [6]. Однако при определенных клинических ситуациях были выявлены различия между антигипертензивными препаратами по влиянию на конечные точки. Например, в одном мета-анализе были получены данные о том, что при лечении изолированной систолической гипертензии у пожилых БАБ менее эффективны, чем диуретики [7]; в исследовании CAPP было установлено, что частота инсультов была выше в группе ИАПФ в сравнении с группой БАБ и диуретиков [8], в исследовании LIFE [9] лозартан снизил относительный риск инсультов на 20% больше, чем атенолол, в мета-анализе девяти рандомизированных исследований, включавших 62 605 пациентов с артериальной гипертензией, АК были особенно эффективны в предотвращении инсультов [10].

Эпидемиологические данные исследований, проведенных в России в течение последних 20 лет, свидетельствуют о том, что АГ была выявлена у 39,2% мужчин и у 41,1% женщин. АГ является одной из основных причин преждевременной инвалидности, смертности, а также фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, терапия которых требует значительных затрат. Россия занимает 2-е место среди стран мира по частоте нарушений мозгового кровообращения, которые в 70% случаев возникают у больных АГ. Данные о контроле АГ показывают, что существующие стратегии диагностики и лечения АГ далеки от оптимальных. В России только 37,1% мужчин и 58,9% женщин знают о наличии у них

АГ, из них лечатся 21,6% мужчин и 45,7% женщин и только 5,7% мужчин и 17,5% женщин — эффективно [12]. Одним из возможных выходов из сложившейся ситуации может быть выработка единого лечебного алгоритма АГ с учетом ведущих патогенетических механизмов заболевания. Поскольку нейрогормональная активность является наиболее важной в становлении, прогрессировании и влиянии на прогноз АГ, в нашей работе больные были распределены по ренин-альдостероновому профилю крови и эффективность антигипертензивных средств оценивалась по характеру изменений отдельных компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и выраженности снижения АД.

Материал и методы

В исследование были включены 966 больных с эссенциальной артериальной гипертензией с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, определенным пересмотром Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов в 2007 году [7]. Возраст больных составил от 18 до 65 лет, в среднем — $51,4 \pm 10,2$ лет; мужчин — 279, женщин — 687. Среднее систолическое АД (САД) составило $193,3 \pm 7,4$ мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) — $113,3 \pm 4,8$ мм рт.ст. Из исследования были исключены больные с острым коронарным синдромом, острым инфарктом миокарда, 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, активными заболеваниями печени, сахарным диабетом, 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 минут отдыха в положении сидя в 8-9 часов 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). Отношение плазменной концентрации альдостерона, определенное в нг/дл к активности ренина плазмы в нг/мл/час в норме составляло 5-23. Концентрация адреналина и норадреналина была определена в суточной моче флюорометрическим методом (норма для адреналина 18-33 ммоль/л, норадреналина — 150-256 ммоль/л).

За 3 недели до начала лечения и определения АРП, ПКА, суточной экскреции катехоламинов отменялись ранее применяемые антигипертензивные препараты, за этот период уточняли средние показатели АД. Лечение антигипертензивными препаратами в монотерапии проводилось в течение 4-х недель. АРП, ПКА и АД определяли в начале и конце лечения. Эффективность терапии оценивалась не только по спектру и выраженности антигипертензивного действия препаратов, а также по достижении целевых уровней всех показателей РААС (АРП

в пределах 0,22-3,0 нг/мл/час, ПКА = 5-23 нг/дл и ПКА: АРП=5-23). Если на фоне лечения добивались нормализации АД и целевого уровня АД (<130/85 мм рт.ст.), терапия расценивалась нами как “оптимальная”, а если было отмечено отклонение от нормы хотя бы одного показателя РААС — как “негативная” и требующая коррекции.

Больные были разделены по уровню АРП на 3 группы: больные с низкорениновой артериальной гипертензией (НР АГ), с норморениновой артериальной гипертензией (НР АГ) и гиперрениновой АГ (ГР АГ). Каждая группа была подразделена на подгруппы. Больные с НР АГ включали в себе 2 подгруппы: больных с крайне низкой АРП (АРП<0,22нг/мл/час) и больных с АРП от 0,22 до 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 — с нормоальдостеронизмом и гиперальдостеронизмом, больных с ГР АГ также подразделяли на 2 подгруппы — больные с ПКА: АРП< 5 и ПКА: АРП≥5.

В монотерапии применялся гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг/сут (ГХТ 12,5), назначенный в утренние часы натошак (n= 200); атенолол в дозе 50мг/сут (At. 50; n=136) и 100 мг/сут (At. 100; n=126) в 2-кратном приеме, всего у 262 больных; нифедипин ретард в дозе 40 мг/сут (N.40) в 2-кратном приеме (n= 169); эналаприл в дозе 20мг/сут (E.20) в 2-кратном приеме (n=179); блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) — лозартан в дозе 50мг/сут (L.50) в однократном приеме (n= 156).

Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерных программ, предусматривающих возможность как параметрического, так и непараметрического анализа. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Результаты в тексте представлены в виде $M \pm m$.

Результаты

В табл. 1 и 2 показано влияние антигипертензивных препаратов в дозах, часто применяемых в клинической практике, у больных АГ, распределенных по ренин-альдостероновому профилю крови. У больных с АРП<0,22 только атенолол дозозависимо снижал АРП, остальные препараты увеличивали ее в следующем восходящем порядке: ГХТ (254 %, $p < 0,01$) > N.40 (271,4%, $p < 0,01$) > L.50 (856%, $p < 0,01$) > E.20 (4775%, $p < 0,01$). А эналаприл в указанной дозе вызывал переход к гиперрениновому профилю крови у всех больных. Все препараты увеличивали ПКА в следующем восходящем порядке: At. 50 (22,7%, $p < 0,05$) = L. (23,4%, $p < 0,05$) > N.40 (44,4%, $p < 0,05$) > At.100 (58,4%, $p < 0,01$) > ГХТ.12,5 (152,9%, $p < 0,01$) > E.20 (175,9%, $p < 0,01$). В этой группе больных только Атенолол вызывал недостаточный антигипертензивный эффект, а остальные препараты оказывали выраженный антигипертензивный эффект. Целевой уровень САД/

ДАД был достигнут у всех больных, принимавших E.20, L.50, N.40, и у 28,4% больных, принимавших ГХТ 12,5.

Среди больных с АРП=0,22 до 1,0 нг/мл/час и ПКА: АРП=5-23 влияние ГХТ.12,5, Э.20, N.40, L.50 на АРП становится менее выраженным, чем в предыдущей подгруппе больных, а атенолол также дозозависимо снижал ее. ГХТ увеличивал ПКА на 92,6% ($p<0,01$), E. и L., наоборот, снижали ПКА (на 27,1%, $p<0,05$ и 36,8%, $p<0,01$ соответственно), атенолол дозозависимо увеличивал ПКА (на 33,3%, $p<0,01$ — At.50 и на 44%, $p<0,05$ — At.100), нифедипин не влиял на ПКА. Гидрохлортиазид и нифедипин оказались в данной подгруппе самыми эффективными антигипертензивными средствами (снижение ДАД составило 22,8%, $p<0,01$ и 16,4%, $p<0,05$ соответственно), и у всех больных отмечалась нормализация АД. Эналаприл и лозартан недостаточно снижали САД и ДАД.

С ростом ПКА: АРП у больных с АРП=0,22 до 1,0 нг/мл/час ГХТ вызывал большее увеличение АРП, ПКА и снижался его антигипертензивный эффект. Рост ПКА, вызванный атенололом, увеличивался, а антигипертензивный эффект его снижался и у больных с низкорениновым гиперальдостеронизмом этот эффект становился недостаточным. Влияние нифедипина ретард на АРП увеличивалось несущественно, усиливался антигипертензивный эффект препарата; реактивное повышение АРП при применении эналаприла и лозартана увеличивалось, антигипертензивный эффект препаратов становился более существенным. Наибольшее снижение ПКА было отмечено в общей группе больных НРАГ, получавших лозартан по сравнению с эналаприлом (максимальное снижение ПКА с L.50 составило 57,5% ($p<0,01$), а с E.20—33,3%, $p<0,01$).

У больных НРАГ в подгруппе с нормальным влиянием ГХТ 12,5, N.40 и E.20 на АРП было меньше, нежели в группе больных НРАГ. Лозартан не влиял на АРП, а атенолол по-прежнему дозозависимо снижал ее (At.50 на 56,2%, $p<0,01$, At.100 на 80,6%, $p<0,01$). Эналаприл и лозартан снижали ПКА, атенолол только в дозе 100 мг/сут умеренно увеличивал ее на 20,6% ($p<0,05$), а ГХТ более выраженно — на 69,8% ($p<0,01$). Оптимальное снижение АД и достижение целевого уровня было отмечено только у больных, получавших нифедипин ретард, а эналаприл и лозартан оказывали недостаточный антигипертензивный эффект; атенолол был эффективен только у больных с повышенной активностью симпатно-адреналовой системы (САС). В подгруппе больных с норморениновым гиперальдостеронизмом ГХТ не применялся. Атенолол, как и в других подгруппах, дозозависимо снижал АРП, повышал ПКА, оказывал достаточный антигипертензивный эффект; только у больных с повышенной активностью САС. N.40 умеренно повышал АРП на 45,5% ($p<0,01$), не влиял на ПКА и у всех больных вызвал нормализацию АД. E.20 и L.50 одинаково снизили ПКА (на 40%, $p<0,01$) и выраженно снижали АД до целевого уровня.

В группе больных ГРАГ гидрохлортиазид не применялся. Влияние атенолола на АРП было больше, чем у больных НРАГ и НРАГ и составило максимально 58,5% ($p<0,01$) в дозе At.50 и 91,8% ($p<0,01$) в дозе At.100. С ростом АРП>3,0 нг/мл/час атенолол не повышал ПКА, а, наоборот, дозозависимо снижал ее [At. 50 до 28,2% ($p<0,01$), At.100 до 33,3% ($p<0,01$)], существенно усиливался антигипертензивный эффект препарата; N.40 не влиял на АРП, ПКА и оказывал недостаточный антигипертензивный эффект (снижение ДАД составило 8,6%, $p<0,05$); E.20 и L.50 существенно снижали ПКА (до 49,4%, $p<0,01$ и до 41,7%, $p<0,01$ соответственно) и АД. В этой подгруппе больных максимальный антигипертензивный и антиальдостероновый эффект был отмечен у больных, получавших E.20, потом L.50, At.100, At.50 в нисходящем порядке.

Обсуждение

Активация РААС и САС занимает центральное место в становлении, прогрессировании АГ и в развитии сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому эффективный контроль за этими системами является приоритетным направлением современной кардиологии. Несмотря на многообразие и многофункциональность нейрогормонального континуума, в настоящее время накоплено достаточно данных об оценке РААС, САС и подходах медикаментозного влияния на них. Хорошо известно, что больные АГ отличаются не только по нейрогормональному статусу, а также по объему циркулирующей крови, степени повреждения органов-мишеней и т. д. Больные с НРАГ в целом характеризуются гиперволемическим статусом разной степени выраженности, обусловленным генетическими факторами, повреждением функции почек по мере прогрессирования АГ, повышенным потреблением поваренной соли. Гиперволемический статус может сочетаться с нормо-, гиперальдостеронизмом, нормальной и повышенной активностью САС. Из-за блокады Na^+ - K^+ -АТФ-азы наряду с внутриклеточной перегрузкой ионами натрия со временем увеличивается и внутриклеточное содержание ионов кальция. Поэтому традиционно у этих больных применяются диуретики и АК. Однако оказалось, что больным с НРАГ в некоторых случаях более целесообразно назначение других препаратов.

У больных с АРП<0,22 нг/мл/час имеется минимальная концентрация циркулирующего ангиотензина II и, несмотря на это, ИАПФ — эналаприл и БРА — лозартан в плане снижения АД оказались даже эффективнее, чем диуретик — ГХТ. Однако в данной группе больных эффективность всех нами применяемых препаратов нельзя было оценивать как оптимальную только из-за достаточного снижения АД, поскольку все они вызывали рост ПКА, а эналаприл в дозе 20 мг/сут — еще и реактивную гиперренинэмию. Целесообразно ли применение ИАПФ и БРА в данной группе больных? Прежде всего, рассмотрим вероятные причины роста ПКА при применении

Таблица 1
Действие антигипертензивных препаратов на активность ренина плазмы (АРП), плазменную концентрацию альдостерона (ПКА) и АД
(в % от исходных) у больных низкорениновой артериальной гипертензией

Препараты	АРП = 0,22 до 1,0									
	АРП < 0,22					ПКА: АРП = 5 – 23				
	АРП	ПКА	САД/ДАД	АРП	ПКА	САД/ДАД	АРП	ПКА	САД/ДАД	ПКА: АРП = 50,1 – 106 и гиперальдостеронизм
ГХТ 12,5 мг/сут	↑254**	↑152,9**	↓17,1**/↓26,4**	↑107,5**	↑92,6**	↓21,8**/↓22,8**	↑204,9**	↑153,4**	↓12,4*/↓9,6*	↑183,3** ↔
Атенолол 50 мг/сут	↓25**	↑22,7*	↓5,4*/↓3,2*	↓36**	↑33,3**	↓16,8*/↓9,6*	↓55**	↑30,8*	↓12,2*/↓14,2*	↑92,6** ↓7,6*/↓5,2*
Атенолол 100 мг/сут	↓50**	↑58,4**	↓6,8*/↓4,8*	↓46**	↑44*	↓18,8*/↓13,8**	↓66,7**	↑44,8**	↓12,3*/↓10*	↑202,4** ↓8,9*/↓9,2*
Нифедипин ретард 40 мг/сут	↑271,4**	↑44,4*	↓41**/26,6**	↑46,6*	↔	↓18,8**/↓16,4*	↑57,1**	↔	↓27,8**/↓25,4**	↑65,4* ↔ ↓34,8**/↓31,8**
Эналаприл 20 мг/сут	↑4775**	↑175,9**	↓25,3**/↓32**	↑132,3**	↓27,1*	↓12,6*/↓9,9*	↑457,6**	↓33,3**	↓21,8**/↓20,3**	↑671,9** ↓30,4*
Лозартан 50 мг/сут	↑856**	↑23,4**	↓33,6**/↓29,4**	↑38,5*	↓36,8**	↓15,9**/↓9,5*	↑157,3**	↓42,3**	↓27,5**/↓22,1**	↑308,8** ↓57,5** ↓37**/↓32**

Обозначения: ГХТ – гидрохлортиазид; АРП – активность ренина плазмы (нг/мл/час); ПКА – плазменная концентрация альдостерона (нг/дл); САД – систолическое АД (мм рт.ст.); ДАД – диастолическое АД (мм рт.ст.); * – $p < 0,05 - 0,01$; ** – $p < 0,01$.

Таблица 2
Действие антигипертензивных препаратов на активность ренина плазмы (АРП), плазменную концентрацию альдостерона (ПКА) и АД
(в % от исходных) у больных нормо- и гиперрениновой артериальной гипертензией

Препараты	Гиперрениновая АГ (АРП = 1,0 – 3,0)									
	Норморениновая АГ (АРП = 1,0 – 3,0)					Гиперальдостеронизм				
	АРП	ПКА	САД/ДАД	АРП	ПКА	САД/ДАД	АРП	ПКА	САД/ДАД	ПКА: АРП ≥ 5,0
ГХТ 12,5 мг/сут	↑51**	↑69,8**	↓13,5**/↓13,4**	---	---	---	---	---	---	---
Атенолол 50 мг/сут	↓56,2**	↔	↓16,4*/↓10,6**	↓46,3**	↑12,6*	↓15,6**/↓12,8*	↓58,5**	↓24,1*	↓23,3*/↓20**	↓52,8** ↓28,2** ↓21,6**/↓18,2**
Атенолол 100 мг/сут	↓80,6**	↑20,6*	↓21,2**/↓12,6**	↓78,2**	↑30,4**	↓12,6*/↓13,4*	↓91,8**	↓33,3**	↓42,2**/↓26,3**	↓84,4** ↓31** ↓28,6**/↓25,6**
Нифедипин ретард 40 мг/сут	↑38,7**	↔	↓25,6**/↓17,6**	↑45,5**	↔	↓28,1**/↓20,4**	↔	↔	↓9,2*/↓8,6*	---
Эналаприл 20 мг/сут	↑17,8*	↓33**	↓12,7*/↓9,8*	↑22,7*	↓40**	↓24,5**/↓25,4**	↑38,9**	↓49,4**	↓28**/↓35,7**	↑23,5* ↓46,7** ↓32,1**/↓30**
Лозартан 50 мг/сут	↔	↓28,5*	↓10,1*/↓7,4*	↑30*	↓40**	↓29,7**/↓22**	↑43,1*	↓40,5**	↓26,3**/↓25,7**	↑40** ↓41,7** ↓27**/↓23**

Обозначения: ГХТ – гидрохлортиазид; АРП – активность ренина плазмы (нг/мл/час); ПКА – плазменная концентрация альдостерона (нг/дл); САД – систолическое АД (мм рт.ст.); ДАД – диастолическое АД (мм рт.ст.); * – $p < 0,05 - 0,01$; ** – $p < 0,01$.

эналаприла и лозартана, т. е. причины парадоксального эффекта ИАПФ и БРА. Эналаприл и лозартан вызывают существенный рост АРП (эналаприл в дозе 20 мг/сут повышал АРП в 9-70 раз и более от исходного уровня, а лозартан в дозе 50 мг/сут — в 9-10 раз) и в результате многократно увеличивают образование ангиотензина I, а последний, в свою очередь, способствует компенсаторному и адекватному 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 (“ускользание антиальдостеронового эффекта ИАПФ”), в результате чего увеличивается синтез альдостерона в корковых слоях надпочечников. А лозартан не способен эффективно блокировать АТ I рецепторы в условиях чрезмерно повышенной концентрации циркулирующего ангиотензина II (“ускользание антиальдостеронового эффекта БРА”). Однако, несмотря на повышение концентрации циркулирующего ангиотензина II и ПКА, оба препарата у всех больных существенно снижают АД, что можно связать с блокадой РАС сосудистой стенки и повышают АРП, что можно связать с блокадой тканевой РАС в ЮГА почек. Можно было бы предположить, что повышение АРП и снижение АД могло быть связано с активацией брадикининового пути, однако известно, что БРА, в отличие от ИАПФ, не влияют на киназу II. Необходимо отметить, что дальнейшее увеличение доз эналаприла и лозартана до максимальных не приводило к снижению ПКА, а добавление к лечению БАБ — атенолола, уменьшая АРП, приводило к обратной последовательности указанных процессов и способствовало снижению ПКА даже ниже исходного уровня. Поскольку оба препарата блокируют тканевую РАС, их применение в этой группе больных, на наш взгляд, предпочтительно, особенно когда они комбинируются с начальными дозами БАБ.

У больных с АРП=0,22 до 1,0 нг/мл/час и ПКА: АРП=5-23 оптимальным антигипертензивным эффектом обладают нифедипин ретард и гидрохлортиазид. Однако ГХТ повышает ПКА, но это увеличение не приводит к развитию гиперальдостеронизма, что может позволить его назначение в этой подгруппе больных. Лучше ГХТ назначать в комбинации с ИАПФ и БРА для устранения повышенной ПКА. АК в данной подгруппе больных приводит к снижению АД до целевого уровня у всех пациентов. Эналаприл и лозартан в этой подгруппе больных, в отличие от предыдущей, всегда снижают ПКА, однако не оказывают достаточного антигипертензивного эффекта. С увеличением ПКА: АРП>23 в подгруппе больных с АРП=0,22 до 1,0 нг/мл/час натрий-обусловленные процессы усиливаются — нарастает гиперволемиа, внутриклеточное содержание Ca^{2+} , в результате усиливается действие ангиотензина II на гладкомышечные клетки сосудов. В этой ситуации обычно диуретики вызывают более существенный натрий-уретический и диуретический эффект, однако

активизация РААС и САС становится препятствием для снижения АД. ГХТ вызывает повышение альдостерона, а отношение ПКА: АРП не снижается до нормы. Напротив, антигипертензивный эффект АК, ИАПФ и БРА усиливается. Повышение периферической парасимпатической афферентации с ростом гиперволемии подавляет активность САС [11], и поэтому БАБ не оказывают оптимального антигипертензивного эффекта. Нифедипин ретард, несмотря на выраженный антигипертензивный эффект, не влиял на ПКА и не снижал ПКА: АРП до нормы. ИАПФ и БРА оказались препаратами выбора, поскольку они практически у всех больных нормализовали АД, ПКА и ПКА: АРП. Необходимо иметь в виду, что эналаприл в дозе 20 мг/сут в 58,3% случаев при ПКА: АРП>50 вызывал переход к гиперрениновому профилю крови, что требовало добавления к терапии атенолола.

С ростом АРП гиперволемиа уменьшается и на уровне АРП=1,0 нг/мл/час она сменяется нормоволемией. С дальнейшим ростом АРП наблюдаются и больные с дефицитом объема циркулирующей крови (ОЦК). У больных с NR АГ при нормоальдостеронизме оптимальный антигипертензивный эффект наблюдался только при применении нифедипина ретард. Было отмечено, что препарат снижает АД до целевого уровня у всех больных без существенного влияния на РААС. У больных NR АГ с гиперальдостеронизмом нифедипин ретард не влияет на уровень ПКА и поэтому в данной подгруппе больных их назначение нецелесообразно. Препаратами выбора в этом случае остаются ИАПФ или БРА, так как они снижают ПКА и ПКА: АРП до нормы, однако у 85,3% больных при применении эналаприла в дозе 20 мг/сут и у 24,2% больных при применении лозартана в дозе 50 мг/сут отмечается переход к гиперрениновому профилю крови, что требует добавления к терапии БАБ.

У больных с ГРАГ с ПКА: АРП<5 применение диуретиков может усиливать имеющийся дефицит ОЦК, характерный для большинства этих больных; АК не обладают достаточным антигипертензивным эффектом и не подавляют повышенной АРП и ПКА; ИАПФ и БРА высокоэффективны в плане снижения АД, однако, существенно снижая ПКА, они могут усугубить изначально имеющийся дефицит ОЦК. Кроме того, ИАПФ и БРА не снижают АРП, а, наоборот, еще больше повышают ее. Для лечения больных ГРАГ единственными препаратами выбора являются БАБ и, возможно, в будущем — ингибиторы ренина. БАБ снижают АРП, ПКА и АД до целевого уровня, повышая ПКА: АРП, устраняют имеющийся дефицит объема циркулирующей крови. Однако при применении высоких доз атенолола у 48,6% больных отмечается рост ПКА: АРП более 23, что требует дополнительного назначения ИАПФ или БРА.

Что же касается больных с исходно повышенной активностью САС, то у них всегда эффективны БАБ в плане снижения АД. Однако, необходимо учитывать,

что атенолол в группе больных с $АРП \leq 3,0$ нг/мл/час дозозависимо увеличивает ПКА и ПКА: АРП. Для устранения этих негативных эффектов есть два пути: либо добавление к терапии препаратов, снижающих ПКА (ИАПФ и БРА), либо замена атенолола верапамилом SR. Однако верапамил, в отличие от БАБ, не влияет на АРП. По этой причине он не может быть альтернативой БАБ при устранении вызванного ИАПФ реактивного повышения АРП и при лечении больных ГР АГ. Атенлол может быть заменен верапамилом SR только в подгруппе больных с $АРП = 0,22$ до $1,0$ нг/мл/час и у больных с норморениновым нормоальдостеронизмом, поскольку в этой подгруппе больных нет необходимости в снижении АРП.

Выводы

1. При нормальной активности САС препаратами выбора в монотерапии больных НР АГ с $АРП < 0,22$ нг/мл/час являются ИАПФ и БРА; больных с $АРП = 0,22$ до $1,0$ нг/мл/час и ПКА: $АРП = 5-23$ — АК, ГХТ; с ПКА:

$АРП = 23,1-50$ — ИАПФ, БРА, а при отсутствии гиперальдостеронизма — и АК; с ПКА: $АРП = 50,1-106$ — БРА, в меньшей степени — ИАПФ; больных норморениновой АГ с нормоальдостеронизмом — АК, с гиперальдостеронизмом — ИАПФ и БРА; в терапии больных гиперрениновой АГ и ПКА: $АРП < 5$ — БАБ.

2. Больным с $АРП < 0,22$ нг/мл/час, ПКА: $АРП > 50$, $АРП = 1,0-3,0$ нг/мл/час для достижения нормализации АД и показателей РААС целесообразно к лечению ИАПФ или БРА добавление БАБ.

3. При повышенной активности САС монотерапия БАБ в большинстве случаев оптимальна у больных с ГР АГ и ПКА: $АРП < 5$, у которых имеются одновременно высокая концентрация плазменного ангиотензина II и повышенный синтез катехоламинов; у больных с низко- и норморениновым профилем крови в подгруппе больных с уровнем ПКА: $АРП = 5-23$ альтернативой БАБ может служить верапамил SR, а в остальных подгруппах больных БАБ или верапамил SR целесообразно применять в комбинации с ИАПФ или БРА.

Литература

- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. For the Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // Lancet 2002; 360:1903-13.
- Collins R, Peto R, MacMahon S. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short-term reduction of blood pressure // Lancet. 1990; 355:827-839.
- Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and risk of stroke and coronary disease // Br Med Bull 1994; 50:272-298.
- The Task 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; 1105-87.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black H et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (complete version) // Hypertension 2003; 42: 1206-52.
- Staessen JA, Li Y, Thijs L et al. Blood Pressure Reduction and Cardiovascular Prevention: An Update Including the 2003-2004 Secondary Prevention Trials // Hypertens Res 2005; 28(5): 385-407.
- Messerli F.H., Grossman E., Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review // JAMA, 1998; 279:1303-1307.
- Hanson L., Lindholm L.H., Niskanen L., et al. For the Captopril Prevention Project (CAPP) study group. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial // Lancet 1999; 353: 611-6.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. For LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet 2002; 359: 995-1003.
- Staessen JA, Wang JG. Blood-pressure lowering for the secondary prevention of stroke // Lancet 2001; 358: 1026-1027.
- Ахадов Ш.В., Рузбанова Г.Р., Молчанова Г.С. и др. Оценка активности и клиническое значение симпатoadренальной системы у больных артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. 2009, №2, стр.13-17.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность АГ в России: информированность, лечение, контроль // Профилактика забол-й и укрепление здоровья. 2001, №2, 3-7.

Abstract

The study investigated the rational antihypertensive therapy in 966 patients with essential arterial hypertension (AH) and various renin-angiotensin blood profiles. Mean age was $51,4 \pm 10,2$ years, mean systolic blood pressure (SBP) — $193,3 \pm 7,4$ mm Hg, and mean diastolic BP (DBP) — $113,3 \pm 4,8$ mm Hg. Plasma renin activity (PRA; normal levels $1,0-3,0$ ng/ml/h) and plasma aldosterone concentration (PAC; normal levels $5-23$ ng/dl) were measured by radio-immune methods. The normal ratio of PAC (ng/dl) to PRA (ng/ml/h) is $5-23$. It was demonstrated that in patients with $PRA < 0,22$ ng/ml/h, the main monotherapy medications were angiotensin II receptor antagonists (ARA) and angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI). In patients with $PRA 0,22-1,0$ ng/ml/h and PAC: PRA ratio $5-23$, the main monotherapy medications were calcium antagonists (CA) and hydrochlorothiazide; in patients with PAC: PRA ratio > 23 — ACEI and ARA; in patients with $PRA 1,0-3,0$ ng/ml/h and normoaldosteronism — CA; in patients with $PRA > 3,0$ ng/ml/h and PAC: PRA ratio < 5 — beta-adrenoblockers.

Key words: Renin, aldosterone, hydrochlorothiazide, enalapril, losartan, atenolol, nifedipine retard.

Поступила 26/07-2009

© Коллектив авторов, 2010
E-mail: Gala0608@rambler.ru
Тел.: (495) 707-98-22

[Ахадов Ш.В. — врач-кардиолог, Рузбанова Г.Р. (*контактное лицо) — заместитель главного врача по лечебной работе, Молчанова Г.С. — ст.науч.сотр., лаборатории гормонов].