

Блокада альдостерона — новая стратегия лечения резистентной артериальной гипертензии

Е.И. Баранова, О.О. Большакова, О.А. Беркович

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова

Резюме

В статье рассмотрена патогенетическая роль альдостерона в формировании феномена резистентной артериальной гипертензии, а также вопросы его медикаментозной коррекции.

Ключевые слова: альдостерон, гиперальдостеронизм, резистентная артериальная гипертензия, антагонисты альдостерона.

Aldosterone blockade, a new strategy in the treatment of resistant hypertension

Baranova E.I., Bolshakova O.O., Berkovich O.A.

Pavlov State Medical University, St.Petersburg

Resume

Pathogenetic role of aldosterone in resistant hypertension phenomenon and its possible correction are discussed.

Key words: aldosterone, aldosteronism, resistant hypertension, aldosterone antagonists.

Статья поступила в редакцию: 10.09.08. и принята к печати: 11.09.08.

В настоящее время проблеме резистентной артериальной гипертензии (АГ) уделяется большое внимание. Несмотря на огромный арсенал лекарственных средств, проблема эффективной терапии больных АГ не утрачивает своей актуальности. По-прежнему доля пациентов, у которых не удается достигнуть целевого уровня артериального давления (АД), остается высокой. Это убедительно показано в крупных клинических исследованиях, проводившихся в последнее десятилетие (ALLHAT, HOT, CONVINCE и др.) [1–4].

Резистентная АГ — гипертензия, при которой терапия тремя препаратами различных классов антигипертензивных средств в адекватных дозах не позволяет достичь целевого уровня АД [5].

Распространенность такого вида АГ составляет 20–30% от числа больных с высоким уровнем АД. Принципы диагностики и лечения резистентной гипертензии подробно изложены в научном докладе Американской Ассоциации Сердца (2008).

При обследовании и лечении больного с резистентной АГ целесообразно учитывать следующие обстоятельства [6]:

- исключить псевдорезистентность;
- выявить (или исключить) вторичную АГ;
- установить и по возможности исключить воздействие факторов, вызывающих резистентность;
- воздействовать на образ жизни пациента (немедикаментозное лечение);
- назначать комбинированную рациональную лекарственную терапию.

В настоящем обзоре мы остановимся на некоторых аспектах роли альдостерона в патогенезе резистентной АГ и методах коррекции альдостеронизма у больных с этой патологией.

Несомненно, что у больных с резистентной АГ вероятность существования симптоматических (вторичных) АГ значительно выше, чем у больных с АГ, которая

эффективно контролируется на фоне лечения. Чаще всего причинами развития резистентной АГ являются: первичный альдостеронизм, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ во время сна, хронические заболевания почек и стеноз почечной артерии.

Существует точка зрения, что у значительной части больных с резистентной АГ причиной повышения АД является первичный гиперальдостеронизм. Первичный гиперальдостеронизм как причина АГ встречается значительно чаще, чем считалось ранее. По уточненным данным не менее 5–10% случаев эссенциальной АГ обусловлены первичной гиперпродукцией альдостерона [7]. Частота первичного гиперальдостеронизма у больных АГ возрастает по мере увеличения степени тяжести АГ. К такому выводу пришел L.Mosso с соавт. в 2003 году в результате проведенного исследования 600 пациентов с АГ [8]. Первичный альдостеронизм диагностирован у 2% больных с АГ 1 степени, у 8% обследованных с АГ 2 степени и у 13% пациентов с АГ 3 степени. По мнению M.Nishizaka и D.Calhoun [9], у больных с резистентной АГ первичный гиперальдостеронизм встречается еще чаще — до 20% пациентов.

Классический первичный альдостеронизм

Первичный гиперальдостеронизм — клинический синдром, развивающийся в результате избыточной продукции альдостерона в корковом слое надпочечников, при котором секреция альдостерона полностью или частично автономна по отношению к ренин-ангиотензиновой системе, что обуславливает возникновение низкорениновой гипокалиемической АГ [10].

АГ, обусловленная гиперпродукцией альдостерона опухолью коры надпочечников, впервые была описана Джеромом Конном в 1955 году [11].

Роль альдостерона, главного минералокортикоидного гормона, в регуляции обмена натрия и АД хорошо известна. Альдостерон, связываясь с минералокортикоидными рецепторами эпителиальных клеток дистального сегмента

Схема 1. Роль альдостерона в патогенезе артериальной гипертензии.



* Примечание к схеме: АД — артериальное давление; ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление

нефрона, увеличивает реабсорбцию натрия. Это происходит вследствие воздействия на натриевые каналы на апикальной поверхности главных клеток корковой части собирательных трубочек почек. Реабсорбированный натрий поступает во внеклеточное пространство вследствие действия на базолатеральной поверхности Na^+/K^+ АТФ-азы. Этот процесс сочетается с перемещением калия в клетку и при длительном существовании гиперальдостеронемии приводит к развитию спонтанной гипокалиемии ($<3,5$ ммоль/л). У таких больных обычно возникает АГ с преимущественным повышением диастолического АД, нередко резистентная к лекарственной терапии, а использование тиазидовых или петлевых диуретиков практически всегда приводит к нарастанию слабости и усугублению гипокалиемии ($<3,0$ ммоль/л). Вместе с тем, диагностика первичного альдостеронизма нередко вызывает затруднения, если ориентироваться лишь на клинические проявления первичного гиперальдостеронизма и на результаты биохимического анализа крови. Нередко у этих больных нет проявлений нейромышечного и почечного синдромов, нет гипокалиемии (30–80%) — эти симптомы зачастую появляются позже.

Скрининговым методом для диагностики первичного альдостеронизма является определение соотношения между концентрацией альдостерона (КАП, измеренной в нг/мл) и активностью ренина плазмы (АРП, измеренной в нг/мл/час). Если коэффициент КАП/АРП более 50, то диагноз первичного альдостеронизма подтверждается. Вместе с тем, следует отметить, что этот тест не является высокоспецифичным [12]. Чувствительность и специфичность метода составляет 89% и 71%, соответственно. Больные, у которых выявляется менее выраженное нарушение соотношения альдостерона и ренина (коэффициент КАП/АРП от 20 до 50), должны подвергнуться углубленному исследованию — им проводят нагрузочные пробы (с физиологическим раствором, с фуросемидом). Для первичного альдостеронизма характерен положи-

тельный тест с хлоридом натрия. Внутривенное капельное введение 25 мл/кг 0,9% хлорида натрия в течение 4 часов 3 дня с последующим определением экскреции альдостерона. При этой пробе выявляется подавленная АРП в сочетании с высокой экскрецией альдостерона с мочой за 24 часа (более 14,0 $\mu\text{г}$) [13]. Терапия тиазидовыми и петлевыми диуретиками приводит у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом к развитию тяжелой гипокалиемии.

Далее при первичном альдостеронизме следует провести топическую диагностику опухоли надпочечника. К методам топической диагностики относятся: ультразвуковое исследование, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография.

Вторичный гиперальдостеронизм

Наряду с синдромом Конна, первичным гиперальдостеронизмом, существует и вторичный гиперальдостеронизм, также нередко приводящий к развитию резистентной АГ.

Вторичный гиперальдостеронизм обусловлен повышением активности ренин-ангиотензиновой системы. Ангиотензин II — мощный стимулятор синтеза альдостерона. Отличить вторичный альдостеронизм от первичного позволяет исследование КАП и АРП (коэффициент КАП/АРП). При вторичном альдостеронизме этот коэффициент менее 20, то есть для больных с вторичным гиперальдостеронизмом характерна высокая активность ренина и высокая концентрация альдостерона. Вторичный гиперальдостеронизм наблюдается при многих заболеваниях.

Заболевания, при которых наблюдается вторичный гиперальдостеронизм:

- стеноз почечной артерии
- хронический гломерулонефрит
- ренин-секретирующая опухоль почек
- опухоль легких с эктопической секрецией ренина
- длительно существующая тяжелая АГ.

Наряду с этими заболеваниями, при которых наличие гиперальдостеронизма не вызывает сомнений, высказываются предположения о том, что и при целом ряде других заболеваний и состояний имеет место избыточное воздействие альдостерона. В последние годы появилась гипотеза, согласно которой ожирение приводит к развитию гиперальдостеронизма. Установлено, что ожирение нередко сочетается с активацией системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Кроме того, существует предположение, что адипоциты могут синтезировать вещества, стимулирующие высвобождение альдостерона, не зависящее от ангиотензина II [14]. Существует мнение, что синдром обструктивного апноэ/гипопноэ во время сна, нередко наблюдающийся у больных ожирением, также сопровождается гиперальдостеронизмом [15].

Таким образом, наиболее часто встречающиеся заболевания и синдромы, которым свойственна резистентная АГ, характеризуются альдостеронизмом. По мнению S. Bencherik [16], у большинства пациентов с резистентной АГ наблюдается альдостеронизм. Некоторые исследователи считают, что альдостерону принадлежит автономная роль в формировании механизма лекарственной резистентности у больных АГ, так как I. K. Eide и соавт.

[17] обнаружили низкую АРП у 2/3 больных с резистентной АГ. По мнению M. Nishizaka D. Calhoun [18], при резистентной АГ наблюдается первичный альдостеронизм, но он отличается от классического синдрома первичного альдостеронизма, впервые описанного Дж. Конном.

В последние годы интерес к альдостерону вновь возрос [19]. Это обусловлено двумя обстоятельствами. Во-первых, частота первичного гиперальдостеронизма, вызывающего повышение АД, значительно выше, чем это предполагалось ранее. Во-вторых, установлено, что альдостерон оказывает патологическое действие на сердце, сосуды и почки, не зависящее от степени повышения АД [20].

Гемодинамика при резистентной АГ

Гемодинамика при резистентной АГ характеризуется высоким периферическим сосудистым сопротивлением [21-22]. Этот феномен обусловлен высоким сосудистым тонусом [23]. Причины, лежащие в основе повышенного сосудистого тонуса и приводящие впоследствии к сердечно-сосудистым осложнениям, меняются в процессе развития патологического процесса. Вначале тонус мелких артерий повышается вследствие функциональных нарушений, в значительной степени обусловленных дисфункцией эндотелия, ассоциированной со снижением биодоступности оксида азота [24]. Эти нарушения нередко сочетаются со снижением выработки эндотелием других вазодилататоров [25]. Функциональные нарушения, как правило, предшествуют развитию структурных изменений и в значительной степени являются причиной ремоделирования сосудов. Впоследствии возникает утолщение артерий, в том числе артерий проводящего типа, появляются атеросклеротические бляшки [26].

В последние годы представления о патогенезе АГ претерпели значительные изменения. Существовавшая ранее гемодинамическая теория развития гипертензии была дополнена новыми знаниями. Системе ренин-ангиотензин-альдостерон, несомненно, принадлежит одно из ключевых мест в формировании АГ [27]. Вместе с тем, до последнего десятилетия альдостерону отводилось сравнительно скромное место в сложном патогенезе АГ. В настоящее время не вызывает сомнений, что альдостерон играет ключевую роль в развитии резистентной АГ [28]. На схеме 1 представлены патогенетические механизмы развития резистентной АГ.

Альдостерон и сосудистый тонус

Обнаружение минералкортикоидных рецепторов в сосудах, в сердце и в головном мозге привело к тому, что в последнее время высказывается предположение о возможности прямого влияния альдостерона на органы-мишени. Существует гипотеза, что альдостерон участвует в регуляции АД независимо от ангиотензина II и независимо от стимуляции реабсорбции натрия в почках [29].

Альдостерон и эндотелиальная дисфункция

Существует предположение, что минералкортикоидные рецепторы и фермент 11 β -гидрокси-дегидрогеназа 2 типа, который «представляет» альдостерон минералкортикоидным рецепторам, могут локализоваться в клетках эндотелия и гладкомышечных клетках сосудов [30]. Культивирование эндотелиальных клеток человека

с альдостероном приводит к увеличению оксидативного стресса через активацию никотинамид-аденин-динуклеотид фосфат оксидазы (НАДФ) [31]. Блокада минералкортикоидных рецепторов повышает биодоступность оксида азота и нормализует функцию эндотелия, снижая оксидативный стресс [32].

Альдостерон и гладкомышечные клетки

Альдостерон способствует повышению сосудистого тонуса, увеличивая прессорный эффект катехоламинов и нарушая вазодилататорный эффект ацетилхолина либо вследствие повышения чувствительности (up-regulation) рецепторов ангиотензина II [33]. Существуют данные, свидетельствующие о том, что альдостерон влияет на внутриклеточное содержание электролитов, обуславливая на генетическом уровне транспорт электролитов через мембраны гладкомышечных клеток. Это стимулирует вазоконстрикцию и повышает внутриклеточное содержание свободного кальция [34].

Альдостерон и сосудистое повреждение

Альдостерон индуцирует оксидативный стресс в клетках сосудов посредством активации НАДФ, играющей ведущую роль в дисфункции эндотелия и развитии атеросклероза [35]. Следовательно, альдостерон вызывает повреждение сосудов, зависящее не только от степени выраженности АГ. Экспериментальные исследования показали, что клетки костного мозга — предшественники эндотелиоцитов, играют значимую роль в репарации эндотелия [36]. Альдостерон снижает образование клеток-предшественников эндотелиоцитов, и этот эффект зависит от концентрации альдостерона (10–1000 нмоль/л). Такое неблагоприятное действие альдостерона снижается на фоне лечения спиронолактоном и блокаторами минералкортикоидных рецепторов. Следовательно, терапия антагонистами альдостерона способствует регенерации клеток-предшественников эндотелия.

Альдостерон и ремоделирование артерий

Ремоделирование мелких сосудов при АГ не только служит причиной стабилизации высокого уровня АД, но и является одним из наиболее ранних признаков поражения органов-мишеней, возникающих до наступления клинически значимых нарушений, таких как сердечная или почечная недостаточность [37]. Установлено, что у больных с хронической сердечной недостаточностью имеет место снижение податливости и эластичности аорты и крупных артерий. Степень снижения эластичности крупных сосудов обратно пропорциональна уровню альдостерона [38].

У больных АГ высокий уровень альдостерона плазмы также ассоциируется с повышенной жесткостью артерий. Установлено влияние полиморфизма гена, кодирующего альдостеронсинтазу (CYP11B2), на возрастные изменения уровня АД и жесткости артерий [39]. У пациентов с генотипами СТ и СС гена альдостеронсинтазы, в отличие от носителей ТТ генотипа этого гена, имеет место большая частота сердечных сокращений и сниженный ударный объем сердца. У носителей аллеля С с увеличением возраста имеет место также увеличение скорости распространения пульсовой волны. Эти данные косвенно свидетельствуют о роли альдостерона в формировании ремоделирования сердца и сосудов.

Альдостерон и кровообращение почек

В экспериментальных работах было показано, что альдостерон оказывает и существенное влияние на почечные сосуды. В.М. Schmidt с соавт. [40] в рандомизированном, двойном слепом, плацебо контролируемом исследовании изучили влияние внутривенного введения 500 мкг альдостерона совместно с N^G-монометил-L-аргинином (L-NMMA) или в сочетании с плацебо здоровым добровольцам. L-NMMA — блокатор NO синтазы и ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией. Совместное введение альдостерона и N^G-монометил-L-аргинина приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации, снижению почечного плазмотока и повышению почечного сосудистого сопротивления. Следовательно, альдостерон оказывает быстрое, не связанное с генотипом влияние на почечные сосуды, повышая их сопротивление и способствуя развитию АГ при наличии дисфункции эндотелия.

Некоторые результаты клинических исследований согласуются с этими экспериментальными данными. Показано, что у больных сахарным диабетом блокада альдостерона с помощью селективного блокатора альдостерона эплеренона снижает альбуминурию в большей степени, чем на фоне лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента [41].

Альдостерон и автономная нервная система

Альдостерон оказывает ряд эффектов на уровне центральной нервной системы [42]. Обладая липофильными свойствами, альдостерон может сравнительно легко преодолевать гематоэнцефалический барьер. Кроме того, существует предположение, что альдостерон синтезируется в центральной нервной системе. Однако до настоящего времени остается неясным, оказывает ли этот альдостерон какое-либо значимое патофизиологическое значение.

Ряд исследований свидетельствует о том, что альдостерон имеет отношение к изменению чувствительности барорефлекса. Переключение барорефлекса в случае тяжелой АГ приводит к нарушению механизма снижения высокого АД и ассоциируется с сосудистым повреждением, что способствует еще более значимому повышению систолического АД. Система ренин-ангиотензин-альдостерон играет важную роль в автономной регуляции сердечно-сосудистой системы. Чувствительность барорефлекса и полиморфизмы генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена и гена альдостеронсинтазы исследованы у мужчин и женщин в возрасте от 36 до 61 года [43]. Установлено, что чувствительность барорефлекса, особенно в группе молодых пациентов, зависит от С-344Т полиморфизма гена альдостеронсинтазы (CYP11B2). Носительство генотипа СС гена CYP11B2 ассоциируется с нарушением чувствительности барорефлекса. Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования по изучению роли полиморфизма гена альдостеронсинтазы при резистентной АГ.

Циркулирующий и тканевой альдостерон

Патологическая роль альдостерона проявляется в неадекватном повышении уровня этого гормона при избыточном потреблении поваренной соли с пищей и

в условиях увеличенного внутрисосудистого объема жидкости. Высокий уровень альдостерона в плазме крови имеет неблагоприятное прогностическое значение для больных сердечной недостаточностью [44]. В норме любая задержка жидкости или употребление большого количества поваренной соли должны приводить к снижению уровня циркулирующего альдостерона.

Альдостерон проникает через клеточные мембраны и связывается с цитоплазматическими формами минералкортикоидных рецепторов. Эта связь приводит к тому, что минералкортикоидные рецепторы отделяются от протеинового комплекса, последний, в свою очередь, инициирует транслокацию минералкортикоидных рецепторов через ядерные поры хроматина. В ядре активированный рецептор действует как возможный транскрипционный фактор, модулирующий экспрессию многих протеинов, включая сывороточную и глюкокортикоид-индуцированную киназу-1. Экспрессия альдостерон-индуцированной сывороточной и глюкокортикоид-индуцированной киназы-1 запускает каскад событий, которые, в конечном счете, повышают абсорбцию ионов натрия и воды через эпителиальные клетки натриевых каналов и опосредованно повышает экскрецию ионов калия. Итогом этих событий является повышение внутрисосудистого объема и повышение АД.

Исследования последних лет привели к появлению новых знаний и появлению представлений об иных, чем понималось прежде, эффектах альдостерона. Синтез альдостерона вне надпочечников в настоящее время доказан, и предполагается паракринная функция этого гормона. Доказано, что гладкомышечные клетки сосудов не только экспрессируют минералкортикоидные рецепторы, но также обладают селективностью к альдостерону [45]. Недавно проведенные исследования *in vitro* и *in vivo* подтвердили статус альдостерона как тканевого гормона. Возможно, именно воздействие тканевого альдостерона, а не повышение концентрации этого гормона в плазме крови (чаще очень небольшое) вызывает кардиоваскулярные повреждения при резистентной АГ. Исследование механизмов физиологической регуляции альдостерона и его роли при АГ — повод для дальнейших исследований.

Альдостерон и сердце

Экспериментальные исследования на крысах показали, что минералкортикоидные рецепторы существуют в кардиомиоцитах. Стимуляция этих рецепторов альдостероном приводит к увеличению синтеза белка [46], следствием чего является развитие гипертрофии миокарда у пациентов с АГ. Выраженность гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) непропорциональна степени повышения АД. Степень ГЛЖ у больных с гиперальдостеронизмом, таким образом, обусловлена не только повышением АД, но и прямым воздействием альдостерона [47]. Альдостерон в присутствии NaCl стимулирует периваскулярный фиброз, интерстициальный фиброз и гипертрофию миокарда независимо от уровня АД [48]. Механизм, посредством которого альдостерон способствует образованию фиброза, до настоящего времени точно не известен, однако доказано, что альдостерон повышает синтез коллагена I типа в фибробластах сердца [49]. Возникающий фиброз миокарда приводит к раз-

витию диастолической дисфункции левого желудочка и развитию сердечной недостаточности, в том числе с сохраненной систолической функцией левого желудочка [50]. Убедительные доказательства того факта, что альдостерон оказывает неблагоприятное влияние на миокард, получены в ряде клинических исследований, изучавших влияние низких доз антагонистов альдостерона при сердечной недостаточности. Длительное применение спиронолактона (25 мг) снижало риск смерти от прогрессирования сердечной недостаточности и внезапной смерти. Это благоприятное влияние объясняется уменьшением миокардиального фиброза, уменьшением задержки натрия и предупреждением развития гипокалиемии (RALES).

Таким образом, хотя альдостерон был открыт более 50 лет назад, в последние 10 лет роль этого гормона в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний стала более понятной [51]. Стало известно, что альдостерон действует через специфические рецепторы в эпителиальных клетках и модулирует электролитный и водный баланс посредством генетических механизмов. Действительно, в последние годы выявлено, что существует альтернативный путь синтеза альдостерона — вне надпочечников, не связанный с воздействием на эпителиальные клетки, и установлена возможность прямого, не связанного с генетическими механизмами, действия на сосуды. Все эти новые механизмы открывают новые грани влияния альдостерона на сердечно-сосудистую систему. Особенно такое патологическое влияние проявляется при условии избыточного употребления поваренной соли. Альдостерон оказывает неблагоприятное действие на органы-мишени не только в результате влияния на почки, но и посредством индуцирования эндотелиальной дисфункции, сосудистого воспаления, фиброза и некроза. Все это приводит к функциональным и структурным изменениям в мелких и крупных артериях, что способствует дальнейшему повышению АД и может быть причиной резистентной гипертензии. Исходя из этих представлений, можно предположить, что препараты, блокирующие влияние альдостерона на сосуды, в частности антагонисты, альдостерона, могут быть полезны при лечении больных резистентной АГ.

Применение низких доз антагонистов альдостерона при резистентной АГ

В последнее время разрабатываются новые способы лечения больных с резистентной АГ. Большое количество исследований посвящено применению низких доз антагонистов альдостерона в комплексном лечении больных с этой патологией. Результаты этих исследований свидетельствуют о стойком антигипертензивном эффекте такой стратегии лечения резистентной АГ. Вместе с тем, эти клинические исследования имеют недостаток — они проводились как открытые моноцентровые исследования. Безусловно, проведение двойных слепых многоцентровых клинических исследований для доказательства уникального эффекта низких доз антагонистов альдостерона при резистентной АГ (по сравнению с другими препаратами) было бы очень важно с точки зрения доказательной медицины. Однако проведение таких исследований чрезвычайно затруднительно, так как их результаты должны быть получены в условиях

сравнения и стандартизации многокомпонентной лекарственной терапии у пациентов высокого риска.

Эффективность применения антагонистов альдостерона при лечении больных резистентной АГ имеет физиологическое обоснование. Многие исследования продемонстрировали большую частоту первичного альдостеронизма среди пациентов с резистентной АГ. По данным исследований, проведенных в университете Алабамы (США), до 20% пациентов с резистентной АГ имеют лабораторные признаки первичного альдостеронизма. У этих больных выявляется низкая АРП в сочетании с высокой экскрецией альдостерона с мочой во время употребления пациентом большого количества поваренной соли [52]. Другие исследователи продемонстрировали сходные результаты — 17–20% больных резистентной АГ имеют признаки первичного альдостеронизма [53–54]. Большая частота этого феномена у больных с резистентной АГ приобретает особое значение, так как распространенность низкой АРП среди этих больных достигает 60%, несмотря на использование антигипертензивных препаратов, которые могут повышать активность этого фермента (диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II). В 1975 году С. Grim [55] высказал предположение, что подавление АРП у больных с эссенциальной АГ обусловлено особым вариантом первичного альдостеронизма. Это своеобразный «избыток» альдостерона, который не диагностируется обычными методами — КАП и экскреция альдостерона с мочой нередко остаются нормальной. Точные патогенетические механизмы развития этого варианта первичного альдостеронизма не известны.

Важная роль альдостерона в развитии резистентности к антигипертензивной терапии у части больных находит свое косвенное подтверждение в высокой эффективности препаратов, являющихся антагонистами альдостерона.

Спиронолактон

Одно из самых ранних упоминаний об эффективности антагонистов альдостерона при лечении резистентной АГ принадлежит L. E. Ramsay с соавт. (1980) [56]. Авторы провели ретроспективный анализ антигипертензивной эффективности лечения диуретиками больных с резистентной АГ, сравнив результаты добавления к тиазидовому диуретику фуросемида (40–80 мг в день) или спиронолактона (100 мг в день) у 27 больных с резистентной АГ. Через 4 недели лечения у больных, получавших фуросемид, АД снизилось со 185/108 до 167/102 мм рт. ст., а у пациентов, получавших спиронолактон, — со 199/111 до 169/99 мм рт. ст. Авторы интерпретировали эти результаты следующим образом: резистентная АГ характеризуется задержкой жидкости, и это явление можно преодолеть с помощью блокады альдостерона или использования мощного диуретика.

Через 40 лет французские исследователи J. Ouzan и соавт. (57) провели проспективное исследование, оценив эффект добавления спиронолактона (в дозе 1 мг/кг) к трехкомпонентной антигипертензивной терапии (включая диуретик) у 23 больных с неконтролируемой АГ. Через 2 месяца лечения у всех пациентов офисное АД контролировалось на уровне < 140/90 мм рт. ст., а среднесуточное АД (по данным суточного монитори-

ревания АД (СМАД) снизилось с $152 \pm 2/86 \pm 2$ мм рт. ст. до $128 \pm 2/76 \pm 2$ мм рт.ст. Доза спиронолактона авторами не указана, но она составляла менее 100 мг в сутки. Следовательно, это исследование позволяет сделать заключение, что спиронолактон в небольшой дозе оказывает дополнительный гипотензивный эффект у больных с резистентной АГ.

Тот факт, что у больных с резистентной АГ часто наблюдается альдостеронизм, послужил поводом для M.Nishizaka с соавт. [18] применить низкие дозы спиронолактона не только для лечения больных с доказанным первичным альдостеронизмом, но и у пациентов с низкой АРП (и не обязательно с высокой КАП), а впоследствии — и для терапии резистентной АГ. В этом исследовании пациентам с резистентной АГ назначался спиронолактон в дозе 12,5–50 мг в день в течение 6 месяцев. Первичный альдостеронизм диагностировался, если АРП была снижена ($<1,0$ нг/мл/час), а экскреция альдостерона с мочой в сутки повышена (>12 мкг/24 часа) в условии избыточного употребления поваренной соли (>200 мэкв/24 часа). Все больные получали терапию тиазидовым диуретиком и ингибитором АПФ или блокатом рецепторов ангиотензина II.

Средняя доза спиронолактона составила 31 мг в сутки. Через 6 месяцев терапии систолическое АД снизилось на 25 мм рт. ст. а диастолическое АД — на 12 мм рт. ст. Степень снижения АД не зависела от наличия первичного альдостеронизма, от КАП, АРП, соотношения альдостерона и ренина, а также от экскреции альдостерона с мочой.

Механизм действия спиронолактона заключается в дополнительном диуретическом (салуретическом) эффекте препарата, а также, в соответствии с гипотезой D.Calhoun, блокирует эффект альдостерона, влияние которого на развитие резистентной АГ столь велико.

Следует подчеркнуть, что невысокие дозы спиронолактона обычно хорошо переносятся. Наиболее частый побочный эффект — ощущение распирания молочных желез или гинекомастия, наблюдавшийся у 10% мужчин. К редким побочным эффектам относится гиперкалиемия (калий сыворотки крови $>5,5$ мэкв/л) и небольшое повышение креатинина сыворотки крови, что может быть обусловлено значительным снижением АД и ухудшением кровотока в почках у больных с длительно существующей АГ. Как правило, эти побочные явления регистрируются у пациентов с хронической болезнью почек и клиренсом креатинина <60 мл/мин.

В другом исследовании, проведенном в Ирландии, добавление 50 мг спиронолактона к комбинированной терапии 3 препаратами у больных с неконтролируемой АГ также показало отчетливое снижение АД (на $28 \pm 3/13 \pm 2$ мм рт. ст.). Как и в предыдущем исследовании, гипотензивный ответ не зависел от исходного соотношения альдостерона и ренина.

Амилорид

Амилорид — препарат, блокирующий натриевые каналы эпителиальных клеток дистальных собирательных трубочек почек, действует как непрямой антагонист альдостерона. К настоящему времени известно, что амилорид, подобно спиронолактону, оказывает дополнительное антигипертензивное действие при добавлении к многокомпонентной терапии пациентов с резистентной

АГ [54]. Лечение амилоридом приводит к повышению АРП. Амилорид, как правило, хорошо переносится. Иногда на фоне лечения этим препаратом отмечаются боли в животе. На фоне лечения уровень креатинина обычно увеличивается, но гиперкалиемия, как правило, не регистрируется.

В литературе имеются сведения об опыте сочетанного применения спиронолактона и амилорида у больных с рефрактерной АГ. Гипотензивное действие комбинации этих препаратов может быть эффективнее монотерапии [58]. Комбинированная терапия (спиронолактон в дозе 25 мг и амилорид в дозе 10 мг в день), как и монотерапия этими препаратами, не вызывает гиперкалиемию.

Эплеренон

Эплеренон — селективный антагонист альдостерона с низким сродством к прогестероновым и андрогеновым рецепторам. Вследствие этой селективности и отсутствия антиандрогенного и антипрогестеронового эффекта эплеренон, в отличие от спиронолактона, не вызывает ощущения распирания молочных желез и гинекомастии, не вызывает сексуальные дисфункции и нарушения менструального цикла. Эплеренон — эффективный препарат для лечения АГ, особенно с низкой АРП [59–60]. Эплеренон эффективно снижает уровень АД у пожилых больных с изолированной систолической АГ [61]. Этот препарат продемонстрировал антигипертензивный эффект, превосходящий действие блокатора рецепторов ангиотензина II лозартана и сопоставимый по эффективности с влиянием блокатора медленных кальциевых каналов амлодипина, у этой трудной для лечения категории больных, нередко имеющих резистентную АГ [60–61]. Эплеренон снижает не только офисное АД, но и существенно снижает показатели СМАД [62]. В исследовании EPNESUS, продолжавшемся 2,5 года, показано, что добавление эплеренона к стандартной терапии (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецепторов ангиотензина II и бета-адреноблокатор) больным, перенесшим инфаркт миокарда, осложнившийся сердечной недостаточностью, приводит к снижению общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и внезапной смерти лишь у пациентов с АГ в анамнезе [63]. Этот факт можно объяснить тем, что у больных АГ имеет место ремоделирование миокарда, избыточное накопление коллагена в сердечной мышце. После инфаркта миокарда прогрессирует ремоделирование сердца и у больных с предшествовавшей АГ эти изменения сердечной мышцы выражены в большей степени, чем у нормотензивных пациентов [64]. Для этих больных характерна более выраженная активация нейрогормонов, в том числе ангиотензина II и альдостерона [65]. Терапия эплереноном частично предупреждает анатомическое ремоделирование левого желудочка, уменьшая гипертрофию и образование коллагена [66]. Гиперкалиемия ($>6,0$ ммоль/л) на фоне лечения эплереноном наблюдается редко и не приводит к серьезным нежелательным событиям. Вместе с тем, вероятность развития гипокалиемии ($<3,5$ ммоль/л) у пациентов, получающих эплеренон, значительно снижается. Этот факт имеет большое значение, так как гипокалиемия у больных с АГ и СН встречается значительно чаще, чем гиперкалиемия и ассоциируется с большей смертностью [67].

Исследований антигипертензивного действия эплеренона у больных с резистентной АГ не проводилось, но, учитывая механизм действия препарата, можно предполагать, что эплеренон будет эффективен и у этих пациентов. Эплеренон следует использовать у больных с рефрактерной АГ в случае появления побочных эффектов спиронолактона (гинекомастия, распирание молочных желез, нарушение менструального цикла). Риск развития гиперкалиемии на фоне лечения эплереноном и спиронолактоном сопоставим.

Заключение

Гиперальдостеронизм — частая причина резистентной АГ. Наряду с «классическим» первичным гиперальдостеронизмом, являющимся причиной АГ у 5–10% больных, резистентная АГ нередко сочетается с «атишичным» или вторичным гиперальдостеронизмом.

Альдостерон — гормон, регулирующий реабсорбцию натрия в дистальном сегменте нефрона, а также оказывающий прямое влияние на сосуды, миокард и почки посредством дисфункции эндотелия, сосудистого воспаления, стимуляции гипертрофии и фиброза. Под влиянием альдостерона возникает ремоделирование сердечно-сосудистой системы, поражение почек, что способствует усугублению резистентности при АГ.

При резистентной АГ, как правило, имеет место избыточная задержка жидкости, и вследствие этого в схему лечения таких больных обязательно должны включаться диуретики.

Добавление антагонистов альдостерона к комбинированной терапии больных с резистентной АГ может оказывать значимый дополнительный антигипертензивный эффект и предупреждать прогрессирование ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

Литература:

1. ALLHAT Officers and coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
2. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
3. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289: 2073–2082.
4. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens* 2002; 4 (6): 393–404.
5. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant Hypertension; Diagnosis, Evaluation, and Treatment. A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; 117: e510–526.
6. Moser M., Setano J. Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med* 2006; 355: 385–392.
7. Rossi E., Regolisti G., Negro A., et al. High prevalence of primary aldosteronism using postcaptopril plasma aldosterone to renin ratio as a screening test among Italian hypertensives. *Am J Hypertens* 2002; 15: 896–902.
8. Mosso L, Carvajal C, Gonzales A, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003; 42: 161–165.
9. Nishizaka MK, Calhoun DA Use of aldosterone antagonists in resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2004; 6 (8): 458–560.
10. Подзолков В.И., Родионов А.В. Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение. Артериальная гипертензия 2004; 10 (2): 109–113.
11. Conn JW. Presidential address Part I: painting background; Part II: primary aldosteronism — a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med* 1955; 45: 3–17.
12. Kaplan N.M. The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences. *J Hypertens* 2004; 22: 863–869.
13. Izzo J.L., Black H.R. Hypertension primer. Dallas 2003; 532.
14. Ehrhart-Bornstein M., Lamounier-Zepter V., Schraven A., et al. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 14211–14216.
15. Calhoun D.A., Nishizaka M.K., Zaman M.A., et al. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest* 2004; 125: 112–117.
16. Benetrik S., Bernheim J., Podjarny E. Normokalemic hyperaldosteronism in patients with resistant hypertension. *Isr. Med Assoc J* 2002; 4: 17–20.
17. Eide I.K., Torjesen P.A., Drolsum A., et al. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 2004; 22: 2217–2226.
18. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 925–930.
19. Baxter J.D., Young W.F., Webb P. Cardiovascular endocrinology: introduction. *Endocr Rev* 2003; 24 (3): 253–260.
20. Stier J., Chander P.N., Rocha R. Aldosterone as a mediator in cardiovascular injury. *Cardiol Rev* 2002; 10: 97–107.
21. Folkow B. Structure and function of the arteries in hypertension. *Am Heart J* 1987; 114: 938–948.
22. Folkow B., Ely D. Importance of the blood pressure-heart rate relationship. *Blood Press* 1998; 7: 133–138.
23. Clement D.L., Duprez D. Circulatory changes in muscle and skin arteries in primary hypertension. *Hypertension* 1984; 6 (2): III–122–III–127.
24. McVeigh GE, Allen PB, Morgan DR, et al. Nitric oxide modulation of blood vessel tone identified by arterial waveform analysis. *Clin Sci* 2001; 100: 387–393.
25. Aderson T.J., Uehata A., Gerhard M.D., et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1235–1241.
26. Lee K.W., Blann A.D., Lip G.Y. High pulse pressure and nondipping circadian blood pressure in patients with coronary artery disease: relationship to thrombogenesis and endothelial damage/dysfunction. *Am J Hypertens* 2005; 18: 104–115.
27. Duprez D.A. Role of the rennin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. *J Hypertens* 2006; 24: 983–991.
28. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, et al. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002; 40: 892–896.
29. Rocha R., Rudolph A.E., Friedrich G.E., et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H1802–H1810.
30. Bauersachs J., Fraccarollo D. Endothelial NO synthase target of aldosterone. *Hypertension* 2006; 48: 27–28.
31. Nagata D., Takahashi M., Sawai K., et al. Molecular mechanism of the inhibitory effect of aldosterone on endothelial NO synthase activity. *Hypertension* 2006; 48: 165–171.
32. Bauersachs J., Heck M., Fraccarollo D., et al. Addition of spironolactone to angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure improves endothelial vasomotor dysfunction; role of vascular superoxide anion formation and endothelial nitric oxide synthase expression. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 351–358.
33. Taddei S., Virdis A., Mattei P., et al. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertension* 1993; 21: 929–933.

34. Wehling M. Effects of aldosterone and mineralcorticoid receptor blockade on intracellular electrolytes. *Heart Fail Rev* 2005; 10: 39–46.
35. Schiffrin E.L. Effects of aldosterone on the vasculature. *Hypertension* 2006; 47: 312–318.
36. Marumo T., Uchimura H., Hayashi M., et al. Aldosterone impairs bone marrow-derived progenitor cell formation. *Hypertension* 2006; 48: 490–496.
37. Park J.B., Schiffrin E.L. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 921–930.
38. Duprez D.A., De Buyzere M.L., Reitzshel E.R., et al. Inverse relationship between aldosterone and large artery compliance in chronically treated heart failure patients. *Eur Heart J* 1998; 19: 1371–1376.
39. Safar M.E., Cattani V., Lacolley P., et al. Aldosterone synthase gene polymorphism, stroke volume and age-related changes in aortic pulse wave velocity in subjects with hypertension. *J Hypertens* 2005; 23: 1159–1266.
40. Smidt B.M., Summer U., Fleischmann I., Schlaich M., Delles C., Schmieder R.E. Rapid nongenomic effects of aldosterone on the renal vasculature in humans. *Hypertension* 2006; 47(4): 650–5.
41. Epstein M., Williams G.H., Weinberger M., et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 940–951.
42. Gomez-Sanchez E.P. Intracerebroventricular infusion of aldosterone induces hypertension in rats. *Endocrinology* 1986; 118: 819–823.
43. Ylitalo A., Airaksinen K.E., Hautanen A. et al. Baroreflex sensitivity and variants of the rennin angiotensin system genes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 194–200.
44. Pitt B., Fonarow G.C., Gheorghiade M., et al. Improving outcomes in post-acute myocardial infarction heart failure: incorporation of aldosterone blockade into combination therapy to optimize neurohormonal blockade. *Am J Cardiol* 2006; 97: 26F–33F.
45. Takeda Y. Vascular synthesis of aldosterone: role in hypertension. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 217: 75–79.
46. White WB, Duprez D, St Hillaire R, et al. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 1021–1026.
47. Matsumura K., Fujii K., Oniki H., et al. Role of aldosterone in left ventricular hypertrophy in hypertension. *Am J Hypertens* 2006; 19: 13.
48. Rocha R., Stier C.T. Pathophysiological effects of aldosterone in cardiovascular tissues. *Trends Endocr Metab* 2001; 12: 308–314.
49. Robert V., van Thiem N., Cheav S.L. et al. Increased cardiac types I and III collagen mRNA in aldosterone-salt hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 30–36.
50. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. Philadelphia. USA 2008: 2183.
51. Dluhy R.G., Williams G.H. Aldosterone — villain or bystander? *N Engl J Med* 2004; 351: 8–10.
52. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, et al. High prevalence of primary aldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002; 40: 892–896.
53. Galloway BJ, Ahmad S, Xu L, et al. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications; plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 699–705.
54. Eide IK, Torjesen PA, Droisum A, et al. Low-renin status in therapy-resistant hypertension; a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 2004; 22: 2217–2226.
55. Grim CE. Low-renin “essential” hypertension: a variant of primary aldosteronism? *Arch Intern Med* 1975; 135: 347–350.
56. Ramsay LE, Silas JH, Freestone S. Diuretic treatment of resistant hypertension. *BMJ* 1980; 281: 1101–1103.
57. Ouzan J., Perault C., Lincoff A.M. et al. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 333–339.
58. Saha C, Eckert GJ, Ambrosius WT, et al. Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension* 2005; 46: 481–487.
59. Krum H., Nolly H., Workman D., et al. Efficacy of eplerenone added to rennin-angiotensin blockade in hypertensive patients. *Hypertension* 2002; 40: 117–123.
60. Weinberger MH, White WB, Rullope L-M, et al. Effects of eplerenone versus losartan in patients with low-renin hypertension. *Am Heart J* 2005; 150: 426–433.
61. White P.C. Aldosterone: Direct effects on and production by the heart. *J Clin Endocr Metab* 2003; 88: 2376.
62. White WB Ambulatory blood pressure monitoring as an investigative tool for characterizing resistant hypertension and its rational treatment. *J Clin Hypertens* 2007; 9(1, suppl.1): 25–30.
63. Pitt B., Ahmed A., Love T. et al. History of hypertension and eplerenone in patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure. *Hypertension* 2008; 52: 271–278.
64. Parodi G., Carrabba N., Santoro G. et al. Heart failure and left ventricular remodeling after reperfused acute myocardial infarction in patients with hypertension. *Hypertension* 2006; 47: 706–710.
65. Pitt B. Aldosterone blockade in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107: 2525–2527.
66. Pitt B., Reichek N., Willenbrock R. et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003; 108: 1831–1838.
67. Ahmed A., Zannad F., Love T. et al. A propensity matched study of the association of low serum potassium levels and mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2007; 28: 1134–1143.