

Определение активности ренина плазмы как стратегия выбора и изменения антигипертензивной терапии

Ю.В. Котовская, О.А. Кравцова, Е.А. Павлова

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Котовская Ю.В. — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Российского университета дружбы народов (РУДН); Кравцова О.А. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН; Павлова Е.А. — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН.

Контактная информация: Городская клиническая больница № 64, кафедра пропедевтики внутренних болезней Российского университета дружбы народов, ул. Вавилова, д. 61, Москва, Россия, 117292. E-mail: kotovskaya@bk.ru (Котовская Юлия Викторовна).

Резюме

В последние годы вновь возник интерес к определению активности ренина плазмы (АРП) как к возможности влияния на тактику выбора и изменения антигипертензивной терапии. Исследование АРП для определения тактики лечения основывается на понимании взаимодействия между ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) и механизмом поддержания водного баланса в организме посредством всасывания натрия почками и задержки жидкости.

Определение АРП может ответить на вопрос, какая из систем — первичный участник в повышении артериального давления (АД). Если артериальная гипертензия (АГ) связана с задержкой натрия в организме, то уровень АРП составляет $< 0,65$ нг/мл/ч. Эти пациенты относятся к низкорениновой объем-зависимой АГ. Если АРП составляет $0,65$ нг/мл/ч и более, то развитие АГ связано с чрезмерным высвобождением ренина и активацией РААС.

Двойной механизм регуляции АД лежит в основе действия антигипертензивных препаратов, основанного на натрийуретическом эффекте (анти-«объем» препараты) и на противорениновом действии (анти-«ренин» препараты).

Определение АРП у пациентов с АГ может помочь как в выборе, так и в добавлении или прекращении приема гипотензивных препаратов с целью улучшения контроля АД при одновременном уменьшении количества применяемых препаратов и их стоимости.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, активность ренина плазмы, низкорениновая артериальная гипертензия, ренинзависимая артериальная гипертензия.

Plasma renin assessment as the strategy of hypertension management

Yu.V. Kotovskaya, O.A. Kravtsova, E.A. Pavlova

Russian People's Friendship University, Moscow, Russia

Corresponding author: Clinical Hospital № 64, the Department of Internal Diseases Propaedeutics at Russian People's Friendship University, 61 Vavilov st., Moscow, Russia, 117292. E-mail: kotovskaya@bk.ru (Yulia V. Kotovskaya, MD, PhD, Professor at the Department of Internal Diseases Propaedeutics at Russian People's Friendship University).

Abstract

The recent interest to plasma renin activity (PRA) is due to the opportunity of antihypertensive therapy choice that is based on the understanding of the interrelation between renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and mechanisms of water balance mediated by the renal sodium absorption and water retention.

PRA is the way to understand the primary mechanism of blood pressure elevation. $PRA < 0,65$ ng/ml/h indicates the water retention, and hypertension is considered low-renin and «volume-dependent». If PRA is more than $0,65$ ng/ml/h hypertension results from excessive renin secretion and RAAS activation.

Antihypertensive drugs aim at these two main mechanisms of blood pressure regulation, and their action is mediated either by natriuretic (anti-volume drugs) or by anti-renin effects (anti-renin drugs).

PRA assessment can be beneficial in antihypertensive management and drug choice in order to improve blood pressure control and to optimize therapy costs.

Key words: renin-angiotensin-aldosterone system, plasma renin activity, low-renin hypertension, renin-dependent hypertension.

Статья поступила в редакцию: 15.10.13. и принята к печати: 22.10.13.

Введение

Несмотря на широкий спектр антигипертензивных препаратов и наличие международных и национальных рекомендаций по лечению артериальной гипертензии (АГ), показатели контроля АГ остаются далекими от желаемых [1–4]. В последние годы вновь возник интерес к определению активности ренина плазмы (АРП) как возможности влияния на тактику выбора и изменения антигипертензивной терапии [5–10].

Роль натрия и активности ренина плазмы в регуляции артериального давления

Исследование АРП для определения тактики лечения основывается на понимании взаимодействия между ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) и механизмом поддержания водного баланса в организме посредством всасывания натрия почками и задержки жидкости [7]. Содержание натрия в организме определяет объем внеклеточной жидкости (ВКЖ). В то же время объем ВКЖ и артериальное давление (АД) контролируется почками посредством выработки юкстагломерулярным аппаратом протеолитического фермента ренина. Ренин воздействует на ангиотензиноген, в результате чего возникает биологически неактивный ангиотензин I, который под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) подвергается дальнейшему превращению в ангиотензин II, который в свою очередь способствует вазоконстрикции и обеспечению необходимого уровня АД для доставки жидкости и поддержанию сердечно-сосудистого гомеостаза [7]. При низкой концентрации ренина развивается связанная с содержанием натрия в организме объем-зависимая форма АГ, когда увеличение количества натрия в организме приводит к увеличению объема ВКЖ и впоследствии к росту АД. В то же время есть вероятность развития АГ, связанной с умеренным или высоким содержанием ренина (ренин-зависимая форма АГ) в результате выраженного сосудосуживающего действия ренина плазмы.

Долгосрочная регуляция АД обеспечивается взаимодействием механизмов, регулирующих содержание натрия в организме, и сосудосуживающим

действием плазменного ренина. Эта система взаимодействия «объема» и «ренина» отвечает как за поддержание нормального АД, так и за все формы АГ вне зависимости от исходной причины. В такой модели степень РААС-зависимого сужения сосудов пропорциональна уровню АРП. Следовательно, нормальный уровень АД может быть связан с низким, средним или высоким уровнем АРП. С другой стороны, уровень АРП может рассматриваться как показатель того, насколько истощены запасы натрия и имеет место гиповолемия или гипervолемия. Высокий уровень АРП у человека с нормальным уровнем АД указывает на определенную степень истощения запасов натрия в организме, в то время как низкий уровень АРП указывает на повышенное содержание натрия.

Длительное повышение АД и развитие стабильной АГ связано с тем, что почки не могут обеспечить достаточное снижение АРП в ответ на увеличение концентрации соли в организме. АГ может быть следствием подавления секреции ренина, либо чрезмерного высвобождения ренина, или наличия дефекта в механизме чувствительности отдельных нефронов, в результате чего вырабатывается слишком много ренина.

Фундаментальным подтверждением двойного механизма долгосрочной регуляции АД является тот факт, что все эффективные антигипертензивные препараты понижают АД посредством снижения концентрации натрия в организме или через блокирование сосудосуживающего действия РААС [7]. Это соответствует патофизиологическим данным, что все антигипертензивные препараты основаны либо на натрийуретическом действии, направленном на уменьшение соли и натрия в организме (анти-«объем» препараты), или на противорениновом действии, направленном на уменьшение или блокирование активности РААС (анти-«ренин» препараты) [7, 9]. К натрийуретическим препаратам относят диуретики, блокаторы альдостероновых рецепторов, α -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов [11, 12], в то время как к противорениновым препаратам относят ингибиторы АПФ (ИАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (БРА), прямые ингибиторы ренина, а

также β -блокаторы и препараты центрального действия. Такая классификация антигипертензивных препаратов позволяет упростить выбор препарата для лечения АГ.

Определение АРП при выборе антигипертензивного препарата у пациентов с АГ может помочь как в выборе, так и в добавлении или прекращении приема анти-объемных или анти-рениновых антигипертензивных препаратов с целью улучшения контроля АД при одновременном уменьшении количества применяемых препаратов и их стоимости [9].

Классификация АГ на основании определения АРП

Итак, АРП определяет изменение баланса в организме, вызванного либо чрезмерной активацией РААС, либо задержкой жидкости [6]. Поэтому определение АРП может ответить на вопрос, какая из систем — первичный участник в повышении АД [7]. Если АГ связана с задержкой натрия в организме, то высвобождение ренина подавлено и уровень АРП составляет $< 0,65$ нг/мл/ч [6, 7]. Эти пациенты относятся к низкорениновой объем-зависимой АГ. Если АРП составляет 0,65 нг/мл/ч и более, то развитие АГ связано с чрезмерным высвобождением ренина и активацией РААС. Пациенты с уровнем АРП $> 0,65$ нг/мл/ч подразделяются на среднерениновую АГ с уровнем АРП 0,65–6,5 нг/мл/ч и высокорениновую АГ с уровнем АРП $> 6,5$ нг/мл/ч.

До 30 % пациентов относятся к объем-зависимой низкорениновой АГ, в то время как 70 % имеют ренин-зависимую АГ [7]. Эти данные подтверждает исследование ALLHAT, в котором более чем у половины пациентов АГ контролировалась приемом одного АГ препарата (либо тиазидного диуретика, либо ИАПФ) [13, 14]. По данным исследования Dietary Approaches to Stop Hypertension, только одна треть пациентов с АГ сочувствительна и способна реагировать на ограничение поступления натрия [15].

По данным, полученным в клинике внутренних болезней Российского университета дружбы народов, при оценке АРП у 83 больных неосложненной, ранее не леченной АГ [39 (47 %) мужчин, средний возраст — 57 лет, уровень клинического АД — $154,6 \pm 13,0 / 100,8 \pm 3,7$ мм рт. ст.] частота объем-зависимой низкорениновой АГ составила 69 %. Установлена ассоциация низкой АРП со старшим возрастом, с высоким уровнем систолического АД (САД) и более высокой артериальной ригидностью, определенной по индивидуальным критериям с учетом возраста и степени АГ. АРП обратно коррелировала с САД и пульсовым давлением в аорте, ин-

дексом аугментации и скоростью распространения пульсовой волны, причем значимость взаимосвязи сохранялась после коррекции по возрасту и уровню периферического АД.

Влияние антигипертензивных препаратов на АРП

Понимание эффектов препаратов в отношении АРП очень важно при интерпретации антигипертензивных эффектов. Анти-объемные препараты, особенно диуретики, приводят к реактивному увеличению АРП в связи с увеличением высвобождения ренина в ответ на выведение ионов натрия с мочой или на уменьшение объема жидкости [23, 24]. Поэтому эффективность анти-объемных препаратов может быть ограничена реактивным увеличением ренина. Анти-рениновые препараты обладают разными эффектами на АРП [7]. ИАПФ и БРА вызывают увеличение высвобождения ренина как следствие подавления образования или активности ангиотензина II по механизму обратной связи [7, 16, 25, 26]. Следует отметить, что они блокируют только около 90 % активности РААС [17, 18]. В связи с этим при значительном повышении уровня АРП не происходит полной блокады РААС.

Представляет интерес использование «эффективных» уровней АРП (эАРП) в качестве оценки степени блокады РААС у пациентов, принимающих ИАПФ или БРА. Фактически сосудосуживающее действие РААС составляет только одну десятую от уровня АРП. Таким образом, хотя ИАПФ и БРА могут вызвать ответное увеличение АРП, они в то же время уменьшают активность РААС *in vivo*. Поэтому можно оценить, какое количество АРП остается *in vivo* во время приема ИАПФ или БРА, так как установлено, что противорениновые препараты блокируют АРП примерно на 90 % *in vivo*, а сосудосуживающее действие начинается при достижении уровня АРП $> 0,65$ нг/мл/ч [17, 18]. Ввиду этого фактически эАРП *in vivo* составляет только одну десятую от измеренного АРП. Например, если АРП составляет 2,0 нг/мл/ч, то уровень эАРП близок к 0,2 нг/мл/ч, что указывает в данном случае на полную блокаду сосудосуживающего действия АРП [17]. Если уровень АРП составляет 9 (эАРП 0,9 нг/мл/ч), то можно говорить о неполной блокаде РААС. Это значение может использоваться для идентификации пациентов, у которых АРП была эффективно заблокирована приемом ИАПФ или БРА *in vivo*.

Высокий уровень АРП наблюдается у значительного количества пациентов с АГ в ходе проводимого лечения. Так, в исследовании на 7 887 пациентах с АГ были назначены ИАПФ или БРА, однако у 13 %