

Порівняльна ефективність спіронолактону, еплеренону, небівололу і моксонідину у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію

Л.А. Міщенко, О.О. Матова, М.Ю. Шеремет, К.І. Сербенюк

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: *резистентна артеріальна гіпертензія, спіронолактон, еплеренон, небіволол, моксонідин, артеріальний тиск, антигіпертензивна терапія*

Резистентна артеріальна гіпертензія (РАГ) – одна з актуальних проблем діагностики та лікування артеріальної гіпертензії (АГ). За оцінками різних досліджень, частка пацієнтів, у яких не вдається досягти ефективного контролю артеріального тиску (АТ) на тлі прийому трьох або більше антигіпертензивних препаратів різних класів (один із яких діуретик), становить у середньому близько 15 % [4, 10, 11]. З огляду на значну поширеність АГ (за даними офіційної статистики, близько 30 % поміж дорослого населення країни), абсолютна кількість пацієнтів з резистентним її перебігом є досить значна. Крім того, пацієнти з РАГ мають у 2,5 рази вищий ризик розвитку серцево-судинних подій та більш тяжкий перебіг ускладнень, порівняно з контрольованою АГ [7]. Незважаючи на наявність різних схем терапії АГ, питання ефективності антигіпертензивного лікування пацієнтів з РАГ залишається відкритим і активно вивчається вченими усього світу [6].

Великі сподівання у розв'язанні проблеми лікування пацієнтів з РАГ поклалися на інноваційні інструментальні методи, перш за все, на денервацію ниркових артерій. Проте результати дослідження SYMPPLICITY HTN-3 із застосуванням sham-контролю засвідчили низьку ефективність цього методу в контролі АТ як за даними офісних, так і амбулаторних вимірювань [1]. Результати цього дослідження були враховані в останніх американських та європейських рекомендаціях

з лікування АГ, і процедура денервації ниркових артерій сьогодні не рекомендована для лікування РАГ.

На сьогодні пошуки шляхів подолання резистентності до антигіпертензивної терапії залишаються в площині консервативного лікування – це модифікація способу життя та медикаментозна терапія. Після оприлюднення результатів дослідження PATHWAY-2 спіронолактон рекомендований як препарат вибору для додавання до потрібної комбінації антигіпертензивних засобів при лікуванні РАГ [16]. Становить інтерес також той факт, що в дослідженні PRAGUE-15 спіронолактон був ефективнішим за денервацію ниркових артерій у пацієнтів з РАГ [12]. У 2015 р. були опубліковані результати метааналізу, в який залучили дослідження ефективності спіронолактону й еплеренону в пацієнтів із РАГ, результати якого також засвідчили значний антигіпертензивний ефект цих препаратів, проте прямих порівняльних досліджень ефективності неселективного та селективного антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів у літературі не представлено. Це стало підґрунтям для проведення порівняльного аналізу ефективності цих препаратів у пацієнтів із РАГ.

Так само, як і залучення в аналіз селективного β_1 -адреноблокатора з властивостями вазодилататора, небівололу, в дослідженні PATHWAY-2 бісопролол поступився спіронолактону в зни-

женні АТ, проте ефективність інших представників цієї групи для лікування РАГ досліджено недостатньо. Враховуючи значення активації симпатoadреналової системи у формуванні резистентності до антигіпертензивної терапії [13], становить інтерес також вивчення ефективності препарату центральної дії – агоніста імідазолінових рецепторів моксонідину у хворих на РАГ.

Мета роботи – вивчити ефективність спіронолактону, еплеренону, небівололу і моксонідину при порівняльному аналізі в пацієнтів з резистентним перебігом артеріальної гіпертензії.

Матеріал і методи

У дослідження залучили 66 пацієнтів з істинною РАГ, встановленою після заперечення можливих причин псевдорезистентності та вторинного характеру АГ. На момент залучення всі пацієнти отримували стандартизовану терапію у вигляді фіксованої комбінації блокатор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи/тіазидний або тіазидоподібний діуретик/блокатор кальцієвих каналів у максимальних переносних дозах. Пацієнти були ознайомлені з умовами проведення дослідження та надали інформовану згоду на участь у ньому. В дослідження не залучали хворих із вторинною АГ, за наявності серцево-судинних подій (інфаркт міокарда, ревазуляризація, мозковий інсульт) менше як за 6 міс до залучення, серцева недостатність III–IV функціонального класу за NYHA, складні порушення ритму серця, виражена патологія клапанів серця.

Верифіковану ІХС зареєстровано у 9 пацієнтів, інсульт/транзиторна ішемічна атака – у 8, цукровий діабет (медикаментозно компенсований) – у 15 хворих. Крім того, в однієї особи відзначено хронічний пародонтоз; подагричний артрит був у двох пацієнтів; хронічний холецистит – у трьох. У 47 (76 % від загалу) осіб діагностовано ожиріння, майже третина хворих (18 пацієнтів) – активні курці.

Середній вік пацієнтів – (51,9±1,2) року, тривалість АГ – у середньому (14,6±1,1) року, більшість (59,1 %) становили чоловіки. На візиті рандомізації після проведення добового амбулаторного моніторингу АТ (ДМАТ) пацієнтам на додаток до стандартної трикомпонентної терапії призначали почергово спіронолактон 25–50 мг/добу (середня доза (45,0±3,6) мг/добу) – 66 пацієнтам, еплеренон 25–50 мг/добу (середня доза (47,9±2,1) мг/добу) – 66 пацієнтам, небі-

волол 5–10 мг/добу (середня доза (8,9±0,6) мг/добу) – 63 пацієнтам та моксонідин 0,4–0,6 мг/добу (середня доза (0,5±0,1) мг/добу) – 64 пацієнтам. Таким чином, повний цикл лікування пройшли 63 пацієнти, загальна тривалість лікування становила 12 міс (рис. 1). Через 1 міс на кожному етапі лікування проводили контроль офісного АТ й корекцію дози препарату за необхідності. Після завершення кожного етапу, через 3 міс терапії, проводили офісне вимірювання АТ і ДМАТ.

Лікування всіма препаратами переносилося хворими добре, протягом повного циклу не зареєстровано серйозних побічних ефектів. Побічні ефекти були зареєстровані загалом у 4 пацієнтів: один – на тлі спіронолактону (нагрубання молочних залоз у пацієнта, яке встановлено через 3 міс його застосування), два – під впливом небівололу (сповільнення частоти скорочень серця (ЧСС), яке було причиною відмови від препарату) і один – при застосуванні моксонідину (сухість і набряк слизової оболонки носа, що призвело до відмови від препарату). Два пацієнти, які отримували моксонідин, не з'явилися на заключний візит з особистих причин.

Офісний АТ вимірювали за допомогою автоматичного приладу OMRON 705-IT, ДМАТ проводили на автоматичному приладі АВРМ-04



Рис. 1. Схема дослідження.

Meditech (Угорщина) з вимірюванням АТ кожні 15 хв удень та кожні 30 хв уночі (з 22:00 до 06:00). Аналізували середні показники систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) АТ за добу, день та ніч. Обчислення показників проводили із використанням програмного забезпечення Medibase 1.38.

Біохімічні дослідження крові проводили за загальноприйнятими методиками. Імунотурбідиметричним методом на автоматичному біохімічному аналізаторі Biosystems A25 визначали вміст високочутливого С-реактивного білка (С-РБ) у крові та добову екскрецію альбуміну із сечею. Вміст у крові креатиніну, фібриногену визначали на біохімічному аналізаторі Biosystems A25 (Іспанія) з використанням відповідних тест-систем. Імуноферментним методом визначали вміст у плазмі ІЛ-6, фактора некрозу пухлини α (ФНП- α) (Labsystems iEMS, Фінляндія), рівні активного реніну (ІВЛ, Німеччина), альдостерону (bdc, Канада), метанефрину загальні в добовій сечі (ІВЛ, Німеччина) з використанням відповідних тест-систем.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми IBM Statistics SPSS 20.0. Характер розподілу змінних оцінювали за допомогою тесту Колмогорова – Смірнова для однієї вибірки. Залежно від характеру розподілу змінних застосовували методи параметричної або непараметричної статистики. Для оцінки достовірності розбіжностей між вибірковими середніми величинами використовували t-критерій Стюдента або критерій Вілкоксона та Манна – Уїтні. Наявність та ступінь взаємозв'язку між незалежними змінними визначали за допомогою парного кореляційного аналізу за Пірсоном або ранговим кореляційним аналізом за Спірменом. З метою встановлення детермінант для залежної змінної неперервного характеру застосовували множинний покроковий регресійний аналіз. Дані наведено у вигляді $M \pm m$, де M – середнє арифметичне значення показника, m – стандартна помилка середньої величини. При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Клінічну характеристику обстежених хворих на РАГ наведено в *табл. 1*.

Для порівняння антигіпертензивної ефективності четвертого компонента терапії у хворих на РАГ проведено порівняльний аналіз дії анта-

Таблиця 1

Характеристики пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією на візиті рандомізації ($n=63$)

Показник	Значення ($M \pm m$)
Вік, роки	51,9 \pm 1,2
Індекс маси тіла, кг/м ²	33,1 \pm 0,5
Тривалість АГ, роки	14,6 \pm 1,1
Глюкоза, ммоль/л	5,7 \pm 0,2
Креатинін, мкмоль	92,6 \pm 3,3
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	77,2 \pm 2,1
Альбумінурія, мг/л	38,5 \pm 6,9
С-РБ, мг/л	4,9 \pm 0,2
Фібриноген, мг/л	3,0 \pm 0,1
ФНП- α , пг/мл	8,3 \pm 1,3
Інтерлейкін-6, пг/мл	1,3 \pm 0,1
Активний ренін, нг/л	8,4 \pm 1,5
Альдостерон, нг/л	23,2 \pm 1,5
Метанефрини в сечі, мкг/24 год	150,5 \pm 10,2

Примітка. ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

гоністів мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактону, еплеренону), β -адреноблокатора небівололу та агоніста імідазолінових рецепторів моксонідину за даними офісного й амбулаторного вимірювання АТ.

За даними офісного вимірювання АТ антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів мали найвищу антигіпертензивну ефективність: через 3 міс терапії спіронолактоном САТ знизився на (17,9 \pm 1,1) мм рт. ст., під впливом еплеренону – на (17,5 \pm 1,0) мм рт. ст., що статистично значуще перевищувало ефект двох інших препаратів, які порівнювалися (*табл. 2*).

Зниження САТ на тлі терапії небівололом і моксонідином було зіставним і становило відповідно (12,5 \pm 1,1) і (13,2 \pm 0,9) мм рт. ст. ($P > 0,05$). Результати ДМАТ підтвердили вищу антигіпертензивну ефективність спіронолактону й еплеренону в порівнянні з небівололом і моксонідином як у середньому за добу, так і в денний і нічний періоди (*див. табл. 2*).

Спіронолактон був ефективнішим, ніж небіволол і моксонідин, для зниження середньоденного САТ, на 36,8 і 52,4 % відповідно ($P=0,01$ для обох показників), так само як і еплеренон, який знижував цей показник на 27,2 % ($P=0,02$) і 44,8 % ($P=0,01$) більше, ніж небіволол і моксонідин. Ще більш вираженою була різниця щодо зниження середньонічного САТ: при порівнянні дії спіронолактону з небівололом і моксонідином на 40,0 і 32,2 % ($P < 0,001$ для обох показників), при аналогічному порівнянні дії еплеренону – на 28,9 % ($P=0,01$) і 19,6 % ($P < 0,001$) відповідно.

Таблиця 2

Антигіпертензивна ефективність спіронолактону, еплеренону, небівололу та моксонідину в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією при додаванні їх до потрійної фіксованої комбінації антигіпертензивних препаратів, $M \pm m$

Показник	Вихідний АТ ¹	Зниження АТ, мм рт. ст.			
		Спіронолактон (n=63)	Еплеренон (n=63)	Небіволол (n=63)	Моксонідин (n=63)
САТ офісний, мм рт. ст.	153,6±1,4	17,9±1,1	17,5±1,0	12,5±1,1*#	13,2±0,9*#
ДАТ офісний, мм рт. ст.	87,0±1,6	5,2±1,2	7,9±0,8	6,7±1,0	4,3±0,8
САТ доба, мм рт. ст.	148,2±1,8	11,3±0,9	10,2±1,0	8,2±0,7*#	7,4±0,9*#
ДАТ доба, мм рт. ст.	84,0±1,6	4,9±0,9	4,4±0,9	4,9±1,0	3,4±0,7
САТ день, мм рт. ст.	153,0±1,8	14,4±1,0	12,5±0,9	9,1±1,0*#	6,9±0,8*#
ДАТ день, мм рт. ст.	88,4±1,7	5,1±0,9	4,8±0,7	5,0±0,8	3,5±0,2
САТ ніч, мм рт. ст.	139,3±1,9	11,5±1,1	9,7±0,9	6,9±1,0*#	7,8±0,8*#
ДАТ ніч, мм рт. ст.	75,8±1,4	5,0±0,8	4,2±1,0	3,2±0,7	2,7±0,6
Добова ЧСС за 1 хв	75,8±1,1	75,9±1,1 ^o	76,0±1,2 ^o	65,9±0,9	72,0±1,2 ^o

Примітка. ¹ При застосуванні потрійної фіксованої комбінації. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в групі застосування спіронолактону ($P < 0,05$). # – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в групі застосування еплеренону ($P < 0,05$). ^o – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в групі застосування небівололу ($P < 0,05$).

Варто зазначити, що вплив на офісні й амбулаторні показники САТ у парах спіронолактон та еплеренон, а також небіволол і моксонідин, статистично значуще не відрізнявся. Крім того, всі порівнювані препарати мали зіставний вплив на рівень ДАТ (див. табл. 2).

Через 3 міс чотирикомпонентної антигіпертензивної терапії цільового рівня АТ, за даними офісних вимірювань, вдалося досягти в групі спіронолактону у 68,2 % пацієнтів, еплеренону – у 65,2 %, небівололу – у 53,9 % та моксонідину – у 56,2 %. Варто зазначити, що в досліджуваній групі у двох пацієнтів виявлено ефект «білого халата» при застосуванні кожного з препаратів. Проте феномен маскованої гіпертензії реєстрували набагато частіше – у 28 % при застосування спіронолактону та еплеренону та у 26 % на тлі небівололу і моксонідину, про що свідчить зменшення ефективності контролю АТ при урахуванні показ-

ників ДМАТ. Так, при поєднаній оцінці за показниками офісного і середньодобового АТ досягнення цільового АТ при застосуванні спіронолактону становило 48,5 %, еплеренону – 46,9 %, небівололу – 39,7 % і моксонідину 41,2 % (рис. 2).

Для встановлення предикторів ефективності препаратів, які порівнювалися, на першому етапі було проведено кореляційний аналіз, за результатами якого визначено вихідні показники, що корелювали зі зниженням САТ під впливом кожного з досліджуваних препаратів. Враховуючи той факт, що в групах спіронолактону та еплеренону встановлено аналогічний характер взаємозв'язків, як і в групах небівололу й моксонідину, було створено дві регресійні моделі – одна для дослідження предикторів ефективності антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, друга – для препаратів, які впливають на симпатoadреналову активність.

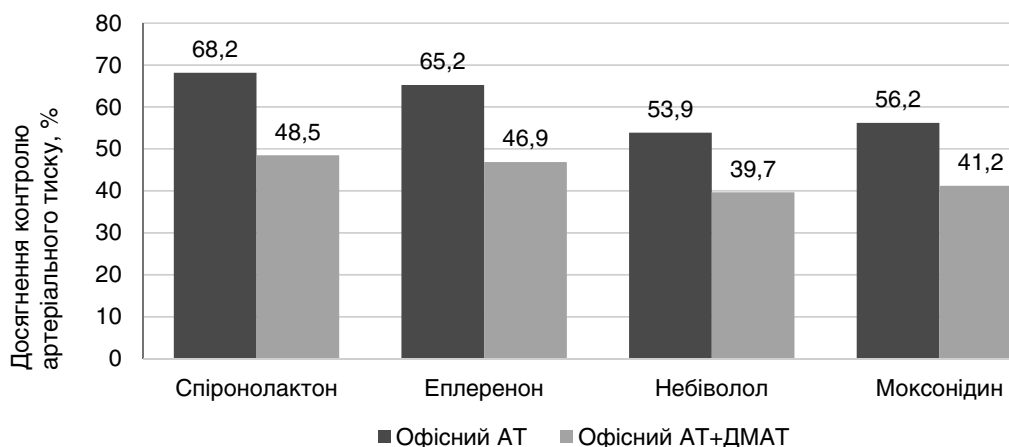


Рис. 2. Ефективність терапії щодо досягнення контролю артеріального тиску за показниками офісного й амбулаторного артеріального тиску.

У модель множинної регресії для вивчення предикторів ефективності антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів у зниженні середньодобового САТ в якості незалежних змінних було введено ШКФ, вміст у крові калію, С-РБ, інтерлейкіну-6, концентрацію альдостерону плазми, альдостерон-ренінове співвідношення (АРС). За результатами множинної регресії зниження середньодобового САТ під впливом спіронолактону і еплеренону незалежно від інших факторів (віку, індекс маси тіла, окружності талії, вихідного САТ і ШКФ) асоціюється зі зростанням концентрації альдостерону в плазмі ($\beta=0,653$; $P=0,002$) та збільшенням АРС ($\beta=0,542$; $P=0,003$) з одного боку, а також зменшенням вмісту альбуміну в сечі ($\beta=-0,362$; $P=0,01$) і С-РБ у крові ($\beta=-0,315$; $P=0,03$) – з другого.

У модель множинної регресії, де залежною була величина зниження середньодобового САТ під впливом небівололу та моксонідину, в якості незалежних змінних було введено вихідний рівень середньодобового, середньоденного і середньонічного САТ, вміст у венозній крові глюкози, альбуміну і метанефринів у добовій сечі та показник середньодобової частоти пульсу. За результатами регресійного аналізу, зниження середньодобового САТ під впливом небівололу та моксонідину пов'язане зі збільшенням добової екскреції метанефринів із сечею ($\beta=0,382$; $P=0,01$), середньодобової ЧСС ($\beta=0,315$; $P=0,04$) та старшим віком хворих ($\beta=0,425$; $P=0,02$) незалежно від інших значущих факторів.

Таким чином, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів більш ефективні за умови активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, проте перешкодою для реалізації їх антигіпертензивної дії є активація системного запалення низької градації та альбумінурія. Водночас небіволол та моксонідин виявилися ефективнішими за наявності ознак активації симпатодреналової системи у старших пацієнтів.

Обговорення

Отримані нами дані щодо ефективності спіронолактону збігаються з результатами дослідження ASPIRANT-EXT, в якому додавання спіронолактону до потрійної терапії сприяло на 11/6 мм рт. ст. більшому зниженню середньодобового САТ/ДАТ, ніж у групі плацебо [15]. Частка пацієнтів, які досягли цільового офісного АТ, була незначно більшою, ніж у нашій роботі – 73 порівняно з 68 % відповідно. При порівнянні отриманих нами

результатів з даними дослідження PATHWAY-2, варто зазначити зіставне зниження амбулаторного САТ (у PATHWAY-2 домашнє моніторування АТ) на тлі спіронолактону – відповідно 11,3 і 12,8 мм рт. ст. та під впливом β -адреноблокаторів – 8,2 мм рт. ст. небіволол (використовували в нашій роботі) та 8,3 мм рт. ст. бісопролол (використовували в дослідженні PATHWAY-2) [16]. Схожі дані отримано нами при порівнянні селективного блокатора мінералокортикоїдних рецепторів еплеренону та β -адреноблокатора небівололу. Як спіронолактон, так і еплеренон мали значну перевагу щодо зниження амбулаторного САТ в усі періоди доби. Обидва антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів також мали перевагу щодо зниження АТ над препаратом центральної дії моксонідином.

Перевагу спіронолактону над бісопрололом, фуросемідом і доксазозином у хворих із резистентним перебігом АГ виявили також S. Sinnott та співавтори. За даними ДМАТ спостерігалася статистично значуща різниця щодо зниження САТ (7,4 мм рт. ст.) при порівнянні дії спіронолактону з вищевказаними препаратами [14]. У нашому дослідженні ця різниця (спіронолактон проти небівололу) була менш значною (4,7 мм рт. ст.), проте також статистично значущою, що збігається з результатами L. Liu та співавторів – зниження САТ на тлі спіронолактону було на 4,5 мм рт. ст. більшим, ніж при застосуванні бісопрололу [9].

У нашій роботі еплеренон не поступався спіронолактону в зниженні офісного і амбулаторного АТ, а предикторами їх ефективності були підвищення концентрації альдостерону та зростання АРС, що є логічним з патогенетичної точки зору. Проте результати поодиноких досліджень із цього питання неоднозначні. Так, у дослідженні PATHWAY-2 предиктором антигіпертензивної ефективності спіронолактону виявилася низька активність реніну, тоді як D. Calhoun та співавторам [3] не вдалося знайти асоціації між зниженням АТ під впливом еплеренону та концентрацією альдостерону або значенням АРС. У цій же роботі зареєстровано і отриману нами закономірність – значну частку пацієнтів з маскованою АГ серед хворих на РАГ. Так, при додаванні еплеренону до стандартної терапії цільового АТ за даними офісних вимірювань досягли 63,5 %, водночас за даними ДМАТ – лише 39 % хворих на РАГ; у нашій роботі ці показники становили відповідно 65,2 та 46,9 %. Така ситуація спостерігалася при лікуванні всіма препаратами, які досліджувалися нами. Причому варто зазначити, що недосягнення середньодобового АТ відбува-

лося переважно за рахунок вечірніх та нічних годин. Це питання потребує подальшого вивчення, в тому числі й з точки зору хронобіологічного підходу до лікування хворих на РАГ, що може відкрити перспективи поліпшення контролю амбулаторного АТ у цих пацієнтів.

Висновки

1. У пацієнтів з резистентним перебігом артеріальної гіпертензії додавання до стандартної потрійної антигіпертензивної терапії (блокатор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи/діуретик/блокатор кальцієвих каналів) антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактону або еплеренону) є більш ефективним засобом для досягнення контролю артеріального тиску, ніж додавання β-адреноблокатора небівололу або агоніста імідазолінових рецепторів моксонідину.

2. Для пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією характерним є феномен маскованої артеріальної гіпертензії (у 28 % при застосування спіронолактону та еплеренону; у 26 % на тлі небівололу і моксонідину), про що свідчить зменшення частки пацієнтів з ефективним контролем артеріального тиску при урахуванні даних добового моніторингу артеріального тиску на тлі застосування будь-якого з досліджуваних препаратів.

3. Предикторами високої ефективності антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів є зростання концентрації альдостерону та значення альдостерон-ренінового співвідношення, тоді як ефективність небівололу та моксонідину зростає за наявності ознак активації симпатoadренолової системи та старшого віку пацієнтів.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та проект дослідження – Л.М., О.М.; збір матеріалу – О.М., М.Ш.; написання тексту, формування висновків, огляд літератури – Л.М., О.М., М.Ш.; статистичне опрацювання даних – М.Ш., К.С.; редагування тексту – Л.М.

Література

1. Bhatt D.L., Kandzari D., O'Neill W. et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension // *N. Engl. J. Med.*– 2014.– Vol. 370 (15).– P. 1393–1401.

2. Bramlage P., Turgonyi E., Montalescot G. Aldosterone blockade: current research and future trends // *Eur. Heart J.*– 2011.– Vol. 13 (Suppl. B).– P. B46–B50. doi.org/10.1093/eurheartj/sur005.

3. Calhoun D., White W. Effectiveness of the selective aldosterone blocker, eplerenone, in patients with resistant hypertension // *J. Am. Soc. Hypertens.*– 2008.– Vol. 2 (6).– P. 462–468.

4. Carey R., Whelton P. 2017 ACC/AHA Hypertension Guideline Writing Committee. Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline // *Ann. Intern. Med.*– 2018.– Vol. 168 (5).– P. 351–358. doi: 10.7326/M17-3203. Epub 2018 Jan 23.

5. Dahal K., Kunwar S., Rijal J. et al. The Effects of Aldosterone Antagonists in Patients With Resistant Hypertension: A meta-analysis of randomized and nonrandomized studies // *Am. J. Hypertens.*– 2015.– Vol. 28 (11).– P. 1376–1385.

6. Doumas M., Tsioufis C., Faselis C. et al. Non-interventional management of resistant hypertension // *World J. Cardiol.*– 2014.– Vol. 6 (10).– P. 1080–1090.

7. Kasiakogias A., Tsioufis C., Dimitriadis K. et al. Cardiovascular morbidity of severe resistant hypertension among treated uncontrolled hypertensives: a 4-year follow-up study // *J. Hum. Hypertens.*– 2018.– Vol. 32 (7).– P. 487–493. doi: 10.1038/s41371-018-0065-y. Epub 2018 May 1.

8. Lane D., Shah S., Beevers D. et al. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study // *J. Hypertens.*– 2007.– Vol. 25 (4).– P. 891–894.

9. Liu L., Xu B., Ju Y. Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Clin. Exp. Hypertens A.*– 2017.– Vol. 39 (3).– P. 257–263.

10. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. Task Force Members 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.*– 2013.– Vol. 31 (7).– P. 1281–1357.

11. Pioli M., Ritter A., Modolo R. Un-sweetening the Heart: Possible pleiotropic effects of SGLT2 inhibitors on cardio and cerebrovascular alterations in resistant hypertensive subjects // *Am. J. Hypertens.*– 2018.– Vol. 31 (3).– P. 274–280. doi: 10.1093/ajh/hpx204.

12. Rosa J., Widimsky P., Waldauf P. et al. Role of Adding Spironolactone and Renal Denervation in True Resistant Hypertension: One-Year Outcomes of Randomized PRAGUE-15 Study // *Hypertension.*– 2016.– Vol. 67 (2).– P. 397–403.

13. Savoia C., Schiffrin E. Reduction of C-reactive protein and the use of anti-hypertensives // *Vasc. Health Risk Manag.*– 2007.– Vol. 3 (6).– P. 975–983.

14. Sinnott S., Tomlinson L., Root A., Mathur R., Mansfield K. et al. Comparative effectiveness of fourth-line anti-hypertensive agents in resistant hypertension: A systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Prev. Cardiol.*– 2017.– Vol. 24 (3).– P. 228–238.

15. Vaclavik J., Sedlak R., Jarkovsky J. et al. Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ASPIRANT-EXT) // *Medicine (Baltimore).*– 2014.– Vol. 93 (27).– P. e162.

16. Williams B., MacDonald T., Morant S. et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial // *Lancet.*– 2015.– Vol. 386 (10008).– P. 2059–2068.

17. Yugar-Toledo J., Modolo R., de Faria A., Moreno H. Managing resistant hypertension: focus on mineralocorticoid-receptor antagonists // *Vasc. Health Risk Manag.*– 2017.– Vol. 13.– P. 403–411.

Надійшла 16.11.2018 р.

Сравнительная эффективность спиронолактона, эплеренона, небиволола и моксонидина у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

Л.А. Мищенко, Е.А. Матова, М.Ю. Шеремет, Е.И. Сербенюк

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско”
НАМН Украины», Киев

Цель работы – изучить эффективность спиронолактона, эплеренона, небиволола, моксонидина в качестве четвертого компонента у пациентов с резистентной артериальной гипертензией.

Материал и методы. В исследование были включены 66 пациентов с истинной резистентной артериальной гипертензией (РАГ). Средний возраст больных составил (51,9±1,2) года, преимущественно мужчины (59,1 %). Всем пациентам в дополнение к фиксированной тройной антигипертензивной терапии назначили поочередно спиронолактон ((45,0±3,6) мг/сут), эплеренон ((47,9±2,1) мг/сут), небиволол ((8,9±0,6) мг/сут) и моксонидин (0,5±0,1) мг/сут). После окончания каждого этапа, через 3 мес терапии, всем пациентам проводили офисное и амбулаторное измерение артериального давления.

Результаты. У пациентов с РАГ добавление к стандартной тройной комбинации антигипертензивных препаратов антагонистов минералокортикоидных рецепторов было более эффективно, чем назначение небиволола и моксонидина: целевого уровня артериального давления при лечении спиронолактоном достигнуто у 68,2 % пациентов, эплереноном – у 65,2 %, тогда как в группах небиволола и моксонидина эти показатели составили 53,9 и 56,2 % соответственно. Предикторами эффективности антагонистов минералокортикоидных рецепторов является повышение концентрации альдостерона в плазме ($\beta=0,653$; $P=0,002$) и значение альдостерон-ренинового соотношения ($\beta=0,542$; $P=0,003$), тогда как β -адреноблокатор и агонист имидазолиновых рецепторов эффективны у пациентов более старшего возраста ($\beta=0,425$; $P=0,02$) при условии повышения среднесуточной частоты сокращений сердца ($\beta=0,315$; $P=0,04$) и экскреции метанефринов с мочой ($\beta=0,382$; $P=0,01$).

Выводы. Препаратом выбора при добавлении к тройной комбинированной терапии у больных РАГ является спиронолактон и эплеренон, которые были значительно эффективнее β -адреноблокатора (небиволола) и агониста имидазолиновых рецепторов (моксонидина).

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, спиронолактон, эплеренон, небиволол, моксонидин, артериальное давление, антигипертензивная терапия.

Comparative efficacy of spironolactone, eplerenone, nebivolol and moxonidine in patients with resistant arterial hypertension

L.A. Mishchenko, O.O. Matova, M.Yu. Sheremet, K.I. Serbeniuk.

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The aim – to study the effectiveness of spironolactone, eplerenone, nebivolol, moxonidine as the 4th component of therapy in patients with resistant arterial hypertension.

Material and methods. The study involved 66 patients with true resistant arterial hypertension (RAH). The average age of patients was 51.9±1.2 years, mostly men (59.1 %). In addition to standard triple-dose fixed combination antihypertensive therapy, all patients received in turn spironolactone (45.0±3.6 mg/day), eplerenone (47.9±2.1 mg/day), nebivolol (8.9±0.6 mg/day) and moxonidine (0.5±0.1 mg/day). After completion of each stage, after 3 months of therapy, all patients have been assessed an office blood pressure measurements and ABPM.

Results. In patients with RAH, the addition standardized therapy with a triple fixed-dose combination of antihypertensive drugs, antagonists of mineralocorticoid showed better effectiveness than nebivolol and moxonidine: the target level of BP with treatment of spironolactone was achieved in 68.2 % patients, eplerenone – 65.2 %, whereas in the groups of nebivolol and moxonidine – in 53.9 % and 56.2 %, respectively. The predictors of the effectiveness of the antagonists of the mineralocorticoid receptors are increasing plasma aldosterone concentrations ($\beta=0.653$; $P=0.002$) and ARR values ($\beta=0.542$; $P=0.003$), while the β -blocker and imidazolin receptor agonist were more effective in older patients ($\beta=0.425$; $P=0.02$) along with increase of average daily pulse ($\beta=0.315$; $P=0.04$) and excretion of urine metanephines ($\beta=0.382$; $P=0.01$).

Conclusions. Spironolactone and eplerenone are drugs of choice for adding to triple fixed-dose combination in patients with RAH. They were significantly more effective than beta-blocker (nebivolol) and an imidazolin receptor agonist (moxonidine).

Key words: resistant arterial hypertension, spironolactone, eplerenone, nebivolol, moxonidine, blood pressure, antihypertensive therapy.