Эффективность добавления спиронолактона к антигипертензивной терапии у больных с устойчивой к лечению артериальной гипертонией: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ASPIRANT (Addition of Spironolactone in Patients With Resistant Arterial Hypertension)

Источник: *Václavík J., Sedlák R., Plachy M., et al.* Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Hypertension 2011;57:1069—1075

Предпосылки к проведению исследования

Устойчивая к лечению артериальная гипертония (УЛАГ) во всем мире остается одной из частых проблем как для врачей общей практики, так и для специалистов. УЛАГ диагностируют при сохранении артериального давления (АД) выше желаемого уровня, несмотря на прием 3 антигипертензивных препаратов, относящихся к различным классам, в оптимальных дозах, причем одним из 3 препаратов должен быть диуретик. Истинная распространенность УЛАГ неизвестна, но основанные на данных, полученных в ходе выполнения крупных клинических испытаний, расчеты позволяют предположить, что УЛАГ отмечается у 10—15% больных АГ. Если вторичная причина АГ не выявляется, то обычно для снижения АД требуется сочетанное применение 3—4 антигипертензивных препаратов или более, что приводит к предупреждению осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

Известно, что прием спиронолактона — антагониста минералокортикоидных рецепторов приводит к эффективному снижению АД как в целом у больных АГ, так и у больных с первичным альдостеронизмом. Результаты нескольких небольших неконтролируемых исследований позволяли предположить, что применение небольших доз спиронолактона сопровождается снижением АД у больных с УЛАГ. В ходе выполнения вторичного анализа данных о больных, включенных в исследование ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm), было установлено, что добавление спиронолактона к трехкомпонентной терапии в течение в среднем 1,3 года приводило к статистически значимому снижению систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) на 21,9 и 9,5 мм рт.ст. соответственно. Однако до последнего времени отсутствовали точные доказательства, которые были бы получены в ходе выполнения РКИ и свидетельствовали об эффективности добавления спиронолактона к терапии больных с УЛАГ.

Цель исследования

Оценить влияние применения спиронолактона (по 25 мг/сут) в дополнение к стандартной терапии на уровень АД у больных с УЛАГ.

Структура исследования

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами; продолжительность наблюдения 8 нед.

Больные

В исследование были включены 117 больных в возрасте 18 лет и старше с УЛАГ, которую диагностировали при уровне САД или ДАД более 140 и 90 мм рт.ст. соотв., несмотря на прием антигипертензивных препаратов, относящихся к 3 классам, включая диуретик. Больных с сахарным диабетом или хроническим заболеванием почек (такое заболевание диагностировали при концентрации креатинина в крови более 133 мкмоль/л или протеинурии более 300 мг/сут) включали в исследование при уровне АД более 130/80 мм рт.ст. по данным измерения в исследовательском центре. Критерии исключения: тяжелая АГ (уровень САД или ДАД более 180 и 110 мм рт.ст. соотв.), при которой необходим немедленный подбор терапии; почечная недостаточность с повышением концентрации креатинина в крови более 180 мкмоль/л или снижением скорости клубочковой фильтрации менее 40 мл/мин (рассчитанной по формуле MDRD — Modification of Diet in Renal Disease; гиперкалиемия с увеличением концентрации калия в крови более 5,4 ммоль/л; гипонатриемия менее 130 ммоль/л; порфирия; беременность и кормление грудью; детородный возраст в отсутствие эффективной контрацепции; указание в анамнезе на реакции гиперчувствительности при использовании спиронолактона.

Вмешательство

Больных в соотношении 1:1 рандомизированно распределяли в группу приема спиронолактона (по 25 мг 1 раз в сутки; n=59) или группу плацебо (n=58) После рандомизации больные посещали исследовательский центр через 4 и 8 нед. Больные сахарным диабетом, лица старше 75 лет и больные с уровнем креатинина в крови более 133 мкмоль/л дополнительно посещали исследовательский центр через 2 нед после рандомизации для оценки безопасности терапии. При каждом посещении исследовательского центра измеряли АД в положении сидя с помощью ртутного сфигмоманометра и учитывали среднее из результатов второго и третьего измерений АД, выполненных с интервалом 3 мин. Исходно и через 8 нед выполняли амбулаторное суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с помощью устройств, у которых была проверена достоверность регистрируемых показателей. Средний уровень АД в дневное время рассчитывали по результатам измерения АД в период с 9.00 до 21.00 ч, средний уровень АД в ночное время — в период с 1.00 до 6.00 ч, а средний уровень АД в течение суток рассчитывали на основании всех результатов СМАД. Во время каждого визита брали образцы крови для анализа концентрации натрия, калия, хлоридов, мочевины и креатинина, а также оценивали массу тела и частоту сердечных сокращений. Исходно и через 8 нед терапии оценивали активность ренина плазмы (АРП) и концентрацию альдостерона в крови, а также соотношение концентрации альдостерона и ренина в крови (СКАРК), выраженность микроальбуминурии и протеинурии в образцах мочи, собранной в течение 24 ч. Образцы крови для анализа АРП и концентрации альдостерона в крови брали утром после пребывания больного сидя в течение 5—15 мин без прекращения приема исследуемого препарата. Все принимаемые антигипертензивные препараты и другие лекарственные средства регистрировали до начала исследования, а дозы и число принимаемых антигипертензивных препаратов не изменялись в ходе выполнения исследования. При каждом посещении исследовательского центра оценивали развитие любых побочных эффектов, связанных с приемом исследуемых препаратов. Степень соблюдения предписанного режима терапии оценивали путем подсчета возвращенных таблеток. В соответствии с протоколом прием исследуемых препаратов следовало прекращать в любое время в случае развития клинических проявлений артериальной гипотонии со снижением АД менее 100/60 мм рт. ст., увеличения концентрации калия в крови более 6,0 ммоль/л, креатинина в крови более чем на 25% по сравнению с исходным уровнем и превышения верхней границы нормы 104 мкмоль/л, а также если отмечались непереносимость исследуемого препарата, развитие побочных эффектов или по другим причинам и в случае отказа больного от продолжения участия в исследовании.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной: различие между группой спиронолактона и группой плацебо по выраженности снижения среднего уровня САД и ДАД в дневное время по данным СМАД через 8 нед терапии. Дополнительные: различие между группой спиронолактона и группой плацебо по выраженности снижения среднего уровня САД и ДАД в течение 24 ч по данным СМАД через 8 нед терапии; различие между группой спиронолактона и группой плацебо по выраженности снижения уровня САД и ДАД по данным его измерения в исследовательском центре через 8 нед терапии. Кроме того, оценивали различия между группами по выраженности измене-

ний концентрации натрия, калия и креатинина в крови, а также массы тела. Оценивали выраженность ответной реакции на применение спиронолактона в зависимости от исходной концентрации альдостерона в крови и АРП.

Методы статистического анализа

Анализ выполняли с использованием стандартной описательной статистики. Непрерывные данные представляли в виде среднего и стандартного отклонения при выполнении критериев нормального распределения и в виде медианы и 5-го и 95-го процентилей в случае распределения, отличающегося от нормального. Качественные данные представляли как абсолютное число больных и число больных в процентах. Статистическую значимость различий между группами анализировали с помощью критерия U Манна—Уитни для непрерывных данных и точного критерия Фишера для качественных показателей. Статистическую мощность исследования первоначально рассчитывали исходя из предположения, что различие между группами по уровню САД и ДАД будет достигать 10,0±18,0 и 5,0±10,7 мм рт.ст. соотв. В целях обеспечения 90% статистической мощности исследования для выявления различий по уровню САД и ДАД необходимо было включить 102 и 146 больных соотв. (при уровне статистической значимости $p<0,05$). На основании предположения о том, что около 90% рандомизированных больных будут наблюдаться до конца исследования, решено было включить в исследование 160 больных. Все виды статистического анализа проводили с помощью пакета программ SPSS версия 18.0.2 (IBM Corporation).

Основные результаты

Исследование было прекращено досрочно после включения 117 больных в соответствии с протоколом после выполнения первого промежуточного анализа, результаты которого свидетельствовали о статистически значимом снижении САД в группе приема спиронолактона по сравнению с группой плацебо, а также о более выраженном снижении уровня ДАД по сравнению с предполагаемым. Результаты дополнительного анализа статистической мощности, который включал реально полученные данные о снижении уровня ДАД, свидетельствовали о необходимости включения в исследование и наблюдения до конца исследования в целом 282 больных для достижения статистической значимости различий (при $p<0,05$) по уровню ДАД в дневное время по данным СМАД. Группы больных были сходными по демографическим характеристикам, исходному уровню АД, исходным лабораторным показателям и применяемой до включения в исследование антигипертензивной терапии. Исходно средняя концентрация альдостерона и СКАРК были статистически незначимо выше в группе плацебо по сравнению с группой спиронолактона (концентрация альдостерона достигала 122,0 и 94,0 нг/л соотв.; $p=0,075$; СКАРК — 32,3 и 15,2; $p=0,406$). Средний возраст больных составлял 61 год, средняя частота сердечных сокращений достигала 69 уд/мин, а индекс массы тела 32,3 кг/м^2. Исходный средний уровень АД в целом составлял 154/92 мм рт.ст. по данным измерения в исследовательском центре. По данным СМАД, исходное АД в дневное время достигало 142/82 мм рт.ст., а в течение 24 ч — 141/80 мм рт.ст. Изолированная систолическая АГ (уровень САД более 140 мм рт.ст. в сочетании с уровнем ДАД менее 90 мм рт.ст. по данным измерения в исследовательском центре) в группе спиронолактона и группе плацебо отмечалась у 36,4 и 39,3% больных соотв. В группе спиронолактона и группе плацебо больные в среднем принимали 4,6 и 4,5 антигипертензивных препарата; в каждой группе медиана числа применяемых антигипертензивных препаратов достигала 4. Антигипертензивная терапия у большинства больных включала гидрохлоротиазид (ГХТЗ) или индапамид. Лишь у небольшого числа больных применялась сочетанная терапия разными диуретиками, например, препарат с постоянными дозами ГХТЗ и амилорида (менее 22% в каждой группе; средняя доза амилорида достигала 3,75 мг/сут), и у меньшего числа больных ГХТЗ или индапамид применялся в сочетании с фуросемидом.

Через 8 нед различие между группой спиронолактона и группой плацебо по среднему снижению САД в дневное время по данным СМАД достигало –5,4 мм рт.ст. (при 95% ДИ от –10,0 до –0,8; $p=0,024$). Различие между группами по среднему снижению ДАД в дневное время по данным СМАД не достигало статистической значимости и составляло 1,0 мм рт.ст. (при 95% ДИ от –4,0 до 2,0; $p=0,358$).

Прием спиронолактона по сравнению с плацебо приводил к статистически значимому снижению пульсового давления по данным всех показателей, оцениваемых с помощью СМАД. Результаты анализа, выполненного с учетом ДАД при включении в исследование, свидетельствовали, что снижение АД за счет приема спиронолактона по сравнению с плацебо не достигало статистической значимости в подгруппах больных с изолированной систолической АГ, сочетанием систолической и диастолической АГ, а также в подгруппе больных, у которых уровень ДАД в дневное время по данным СМАД было выше или ниже 85 мм рт.ст.

Небольшое и сопоставимое увеличение массы тела отмечалось в обеих группах. Не отмечено статистически значимых различий между группами по выраженности изменений концентрации натрия в крови. В группе спиронолактона по сравнению с группой плацебо отмечалось увеличение в крови концентрации калия (медиана увеличения 0,3 ммоль/л; $p<0,001$) и креатинина (медиана увеличения 7 мкмоль/л; $p<0,001$). В группе спиронолактона средняя концентрация калия в крови увеличилась с 4,15 до 4,52 ммоль/л, а максимальная концентрация калия в крови через 8 нед лечения достигала 5,53 ммоль/л. Не отмечено случаев досрочного прекращения участия больных в исследовании из-за развития тяжелой гиперкалиемии, прогрессирования почечной недостаточности или низкой степени соблюдения предписанного режима терапии.

Желаемый уровень САД менее 140/90 мм рт.ст. по данным измерения в исследовательском центре через 8 нед в группе спиронолактона и группе плацебо был достигнут у 54,5 и 42,9% больных соотв. ($p=0,257$); соответствующий желаемый уровень ДАД менее 90 мм рт.ст. был достигнут у 69,1 и 64,3% больных соотв. ($p=0,688$).

Для оценки ответной реакции АД на применяемую терапию больные, включенные в группу спиронолактона и в группу плацебо, были разделены на терцили в зависимости от выраженности такой реакции. Как и предполагалось, в группе плацебо изменения АД через 8 нед не различались между больными, исходные концентрации калия и альдостерона, а также СКАРК и АРП соответствовали разным терцилям таких показателей. Единственной исходной характеристикой, которая служила статистически значимым прогностическим фактором ответной реакции как САД, так и ДАД на применение спиронолактона в течение 8 нед, было СКАРК; среднее изменение АД у больных со СКАРК, соответствующим первому терцилю (<7), составляло –4,0/0,0 мм рт.ст., второму терцилю (от 7 до 45) — от –13,0 до –5,0 мм рт.ст. и третьему терцилю (более 45) — от –15,0 до –7,0 мм рт.ст. ($p=0,019$ для САД и $p=0,049$ для ДАД по данным СМАД в течение 24 ч). Исходная АРП была статистически значимым прогностическим фактором ответной реакции САД в течение 24 ч, причем наибольшая ответная реакция АД отмечалась при АРП, соответствующей нижнему терцилю ($p=0,006$), но не ответной реакции ДАД ($p=0,107$). Исходная концентрация альдостерона не была статистически значимым прогностическим фактором ответной реакции на применение спиронолактона.

У 24% больных, включенных в исследование, в ходе дальнейшего обследования, выполненного после завершения РКИ, был констатирован вторичный характер АГ при сходной частоте выявления первичного альдостеронизма у больных, включенных в группу спиронолактона и группу плацебо (такая причина АГ была диагностирована у 8 и 9 больных соотв.), а также реноваскулярной АГ (диагностирована у 3 больных в каждой группе), обструктивного апноэ во время сна (у 1 и 2 больных соотв.) и нефрогенная АГ (у 1 больного в каждой группе).

Частота развития побочных эффектов была сопоставима в обеих группах. Тяжелые побочные эффекты, которые обусловливали прекращение приема исследуемых препаратов, в группе спиронолактона и группе плацебо отмечались у 2 и 1 больного соотв. ($p=0,618$), а в целом любые нежелательные явления и побочные эффекты регистрировались у 24 и 26 больных соотв.

Вывод

Добавление спиронолактона по сравнению с плацебо эффективно для снижения САД у больных с УЛАГ.