

С.Д. Бабляк, Львівська обласна клінічна лікарня, **В.А. Скибчик**, д.м.н., професор кафедри сімейної медицини Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Терапія резистентної гіпертензії: як допомогти пацієнту вибратися з лабіринту?

Поширеність резистентної гіпертензії (РГ) в усьому світі, у тому числі в Україні, зростає. Світові експерти в галузі кардіології вивчають і аналізують різноманітні стратегії лікування, пропонують нові ефективні підходи. Автори статті зосереджують увагу на специфіці антигіпертензивної терапії, не розглядаючи інші важливі питання, такі як прихильність до лікування, псевдорезистентність, модифікація способу життя і вторинна гіпертензія.

Невирішені питання у лікуванні артеріальної гіпертензії

Незважаючи на доступність багатьох ефективних антигіпертензивних препаратів, РГ часто спостерігають у повсякденній клінічній практиці. Численні огляди літератури і консенсуси експертів надають загальні рекомендації зі зменшення споживання солі, нормалізації маси тіла, збільшення доз і призначення нових медикаментів, але містять недостатньо інформації для клініцистів стосовно вибору конкретних засобів й індивідуалізованих лікувальних стратегій. Контрольовані багатоцентрові рандомізовані дослідження підтверджують, що різноманітні антигіпертензивні препарати (АГП) знижують артеріальний тиск (АТ), але не ідентифікують перевагу одних над іншими. У результаті більшість кардіологів призначають один за одним медикаменти, не задумуючись над тим, що це призводить до непотрібних фінансових витрат, численних побічних ефектів і досить скромних успіхів. Більшість пацієнтів не досягають цільового рівня АТ, хоча приймають три, чотири або п'ять АГП. Резистентна гіпертензія – важливий фактор передчасної смерті багатьох пацієнтів незалежно від віку, статі й регіону, а тому потребує розробки нових лікувальних підходів до контролю АТ, якщо не в усіх, то хоча б у більшості осіб.

Визначення резистентної гіпертензії, частота і предиктори поганого контролю АТ

Резистентну гіпертензію визначають як неконтрольований АТ у разі використання трьох антигіпертензивних засобів в оптимальних дозах, один з яких діуретик (Calhoun D.A., 2008). Пацієнтів, у яких АТ контролюється, але вони змушені приймати чотири і більше АГП, також вважають резистентними до лікування (Makris A., 2011). Точна частота РГ невідома, вона коливається від 5% спостережень у загальній клінічній практиці до 50% у спеціалізованих нефрологічних клініках (Kaplan N.M., 2005). Проспективний аналіз даних Фрамінгемського дослідження показав, що три фактори, а саме літній вік, наявність гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) й ожиріння (ІМТ >30 кг/м²), були найсильнішими предикторами поганого контролю АТ (Lloyd-Jones D.M., 2000). Подібні результати отримано під час дослідження ALLHAT, де старші, з більшою масою тіла, з вищим вихідним систолічним АТ (САТ) і ГЛШ пацієнти потребували застосування двох і більше АГП. Однак найпотужнішим маркером РГ виявився високий рівень креатиніну плазми (понад 150 мкг/л). До менш вагомих предикторів РГ належали: надмірне споживання солі, цукровий діабет (ЦД), негроїдна раса і жіноча стать (Cushman W.C., 2002). Обидва дослідження показали більш труднощі контролю САТ порівняно з діастолічним АТ (ДАТ). Понад 92% їхніх пацієнтів досягали цільового ДАТ, тоді як лише 60-67% – цільового САТ (Lloyd-Jones D.M., Hypertension, 2000; Cushman W.C., 2002). Цей факт насторожує лікарів у зв'язку із старінням популяції, проресуючим зростанням ожиріння і такої супутньої патології, як ЦД.

Основні патофізіологічні механізми виникнення РГ та лікувальний алгоритм, що на них базується

2011 р. в журналі The Journal of Clinical Hypertension була опублікована оглядова стаття професора Самуеля Манна, який працює у відділенні нефрології та гіпертензії Нью-Йоркського пресвітеріанського шпиталю Корнельського медичного університету (Mann S.J., 2011). Автор статті зосереджує увагу на медикаментозному лікуванні РГ та пропонує алгоритм, що базується на комплексному впливі на основні й добре вивчені механізми виникнення артеріальної гіпертензії (АГ) (Mann S.J., 2011).

Три механізми, які впливають на підвищення АТ в гіпертоніках:

- об'єм циркулюючої рідини;
- ренін-ангіотензинова система (РАС);
- симпатична нервова система (СНС).

На початку лікування, на думку Самуеля Манна, необхідно призначити комбінований засіб, який містить інгібітор АПФ (ІАПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА) і тiazидний (або тiazидоподібний) діуретик і впливає на два із трьох механізмів виникнення АГ. Американський кардіолог не пропонує нічого оригінального, оскільки ці комбінації добре вивчені, і їх часто застосовують у повсякденній клінічній практиці. У разі недосягнення цільового рівня АТ С. Манн пропонує перший лікувальний крок, який базується на конкретній клінічній ситуації та впливає на один із двох патогенетичних механізмів АГ: посилення діуретичної дії або призначення засобу, який впливає на СНС.

Лікувальну стратегію вибору АГП представлено на рисунку 1 (Mann S.J., 2011).

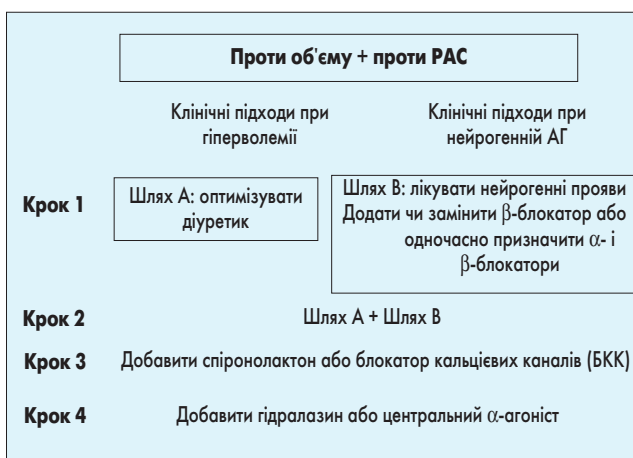


Рис. 1. Алгоритм лікування резистентної гіпертензії, що базується на патофізіологічних механізмах

Нерозкритий потенціал торасеміду

Підхід 1: Посилення діуретичного ефекту. Гіперволемія є частим компонентом АГ, а неспроможність її контролю – найбільш поширеною помилкою в лікуванні й відповідає майже за половину клінічних повідомлень про РГ (Setaro J.F., 1992). Однак у пацієнтів з РГ, у яких окрім гіперволемії задіяні й інші патогенетичні механізми, посилення діуретичної дії навряд чи знизить АТ, але підвищить ризик виникнення побічних ефектів, особливо гіпокаліємії, гіперурикемії та дегідратації. Для розпізнавання в умовах загальної клінічної практики пацієнтів, які потребують більш агресивної діуретичної терапії, С. Манн пропонує виявлення таких маркерів (Mann S.J., 2011):

- значне споживання кухонної солі;
- вага пацієнта;
- наявність набряків;
- низький рівень реніну плазми;
- відсутність підвищення рівнів сечовини, креатиніну і сечової кислоти;
- наявність хронічного захворювання нирок (ХЗН).

З метою посилення діуретичної терапії автор рекомендує різні лікувальні підходи, але особливо увагу акцентує на таких: заміна тiazидного діуретика на петльовий (торасемід) у пацієнтів з погіршенням ниркової функції та комбінація петльового діуретика (торасеміду) з тiazидним у разі вираженої ниркової недостатності. Використання цього АГП не обмежується лише нирковою недостатністю. За даними обговорення проблеми РГ (www.themedicalroundtable.com, search for ID: CV0038), загальноновизнані експерти з лікування РГ, а саме професор Техаського університету Норман Каплан і професор Йельського університету Мартін Мозер, стверджують, що фуросемід – це не препарат вибору у разі труднощів, пов'язаних з контролем АТ, і пропонують застосування торасеміду в пацієнтів з РГ й ожирінням, а також при підвищених рівнях калію або креатиніну. Принципова відмінність торасеміду від інших петльових діуретиків полягає в його антіальдостеронової дії, поряд із прямим каліуретичним



С.Д. Бабляк



В.А. Скибчик

ефектом він створює опосередкований калійзберігаючий ефект. Також препарат не викликає феномен рикошету, не порушує природний або нормалізує добовий ритм АТ, зменшує кількість іонів кальцію в міоцитах судинної стінки і перешкоджає розвитку ремоделювання серця і судин (Хомазюк Т.А., 2011). Згідно з даними недавнього багатоцентрового дослідження, яке включало 442 пацієнти і проводилося у двох країнах Європи (Іспанія і Росія), клінічна ефективність торасеміду пролонгованого вивільнення (Брітомар) не поступається звичайній формі негайного вивільнення при лікуванні АГ (Roca-Cusachs A., 2011). Хоча зниження САТ і ДАТ у пацієнтів, які отримували різні форми торасеміду, було однаковим, відсоток пацієнтів з адекватним контролем АТ через 12 тижнів лікування був достовірно вищим у групі, яка отримувала торасемід пролонгованого вивільнення.

Стартова доза цього препарату становить 2,5-5 мг, його можна призначити при РГ 1 або 2 рази на добу. Цікаво, що максимальне зниження АГ може потребувати до 6 тижнів, тобто стійкий позитивний вплив торасеміду в частині пацієнтів з РГ буде очевидним через місяць або півтора (Diuretic Use Among Adults with Resistant Hypertension. Hypertension, June, 2011). Тривала антигіпертензивна терапія зазвичай не супроводжується розвитком небажаних метаболічних побічних ефектів (гіпомagneмії, порушень обміну глюкози і ліпідів, гіперурикемії).

Бісопролол і ураніпідил – партнерство заради успіху

Підхід 2: Додати медикамент, який впливає на СНС-індуковану (нейрогенну) гіпертензію.

Існує багато сучасних препаратів (ІАПФ, БРА і прями інгібітори реніну), які здатні ефективно впливати на РАС. Зате дуже часто нейрогенну (або СНС-індуковану) гіпертензію недооцінюють, хоча вона сприяє виникненню РГ, а тому вплив на нейрогенний компонент відіграє важливу роль у комплексному лікувальному підході, особливо у пацієнтів, малочутливих до терапії діуретиками й ІАПФ (Mann S.J., 2003). Оскільки немає прямих вказівок на підвищений тиск СНС, для ідентифікації таких осіб автор лікувального алгоритму наводить низку клінічних маркерів (Mann S.J., 2011).

• Стани, пов'язані з одночасним підвищенням АТ і підвищеним тиском СНС:

- гострий інсульт;
- сонне апное;
- алкоголізм;
- пароксизмальна гіпертензія.
- Клінічні ситуації, які опосередковано вказують на нейрогенну гіпертензію:
 - АГ, рефрактерна до комбінованого лікування гіперволемії та РАС;
 - відсутність клінічних і біохімічних маркерів переважан- таження об'ємом;
 - лабільна гіпертензія;
 - незрозуміла різко виражена гіпертензія;
 - гіпертензія із синусовою тахікардією.
- Психологічні фактори.

Особливу увагу лікарям-практикам треба звертати на збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС >85-90 уд/хв) при РГ, яке може бути індикатором підвищеного адренергічного тону (наприклад, у гіперкінетичного пацієнта), хоча наявність або відсутність тахікардії не завжди є надійною ознакою нейрогенної гіпертензії. Багато пацієнтів за відсутності нейрогенного компонента мають збільшену ЧСС унаслідок періодичної тривожності або низької толерантності до фізичних навантажень. На протязі цього у багатьох осіб з нейрогенною гіпертензією ЧСС не збільшена, що відображає баланс між адренергічним і парасимпатичним впливами. Нарешті, розвиток нейрогенної гіпертензії часто провокується психологічними факторами. Дослідження показали, що

емоційний стрес, роздратування і тривожність часто викликають або посилюють АГ. Вимушене пригнічення емоцій (як негативних, так і позитивних), наявність перенесеного раніше нервового потрясіння також береться до уваги. Зокрема, низька ефективність монотерапії діуретиками й ІАПФ у гіпертензивних пацієнтів з перенесеними в дитинстві епізодами приниження або іншої емоційної травми і їх позитивна відповідь на терапію α - і β -блокаторами наводять на думку, що існують субпопуляції із психологічно спровокованою нейрогенною гіпертензією (Jorgensen R.S., Psychol. Bull., 1996; Mann S.J., 2002).

У значній частині пацієнтів з РГ призначення β -блокатора бісопролола дає змогу не лише забезпечити ефективний контроль САТ, ДАТ та ЧСС, а й сприятливо впливати на ехокардіографічні й біохімічні показники. Так, у дослідженні 108 пацієнтів з РГ на тлі метаболічного синдрому (Бабляк С.Д., Скибчик В.А., 2011) комбінована трьохкомпонентна антигіпертензивна терапія з використанням оригінального бісопрололу Конкору продемонструвала переваги над застосуванням інших антигіпертензивних засобів (включаючи верапаміл, індапамід і моксонідин) стосовно впливу на гемодинамічні показники, діаметр лівого передсердя й індекс маси міокарда, а також на антропометричні маркери (індекс маси тіла й окружність талії). Кращі позиції Конкору порівняно з іншими представниками цього класу, зокрема метопрололом, представлено і в європейському дослідженні BISOMET (Haasis R., Eur. H Journal, 1987). За наявності ішемічної хвороби серця, порушень ритму, діастолічної дисфункції Конкор може бути препаратом вибору в пацієнтів з РГ, однак він також незамінний у гіперкінетичного пацієнта з тахікардією і підвищеним серцевим викидом.

У ситуаціях, коли РГ потребує комбінації α - і β -блокаторів, застосування урапідилу (Ебрантилу) може мати суттєвий додатковий ефект. У багатьох пацієнтів з нейрогенною АГ наявне одночасне β -рецепторіндуковане збільшення серцевого викиду і ЧСС й α -рецепторіндуковане зростання периферичного судинного опору, часто з переважанням одного патогенетичного механізму над іншим. Для посилення антигіпертензивного впливу обидва патогенетичні механізми мають бути заблоковані (Julius S., 1988).

1988 р. з'явилися перші повідомлення з ефективності й безпеки застосування урапідилу (Ебрантилу) німецьких (Liebau H., 1988) і японських дослідників (Takeda T., 1988). Протягом останніх років зареєстровано багато нових публікацій в іноземній літературі, які підтверджують високу ефективність урапідилу (Ебрантилу) в лікуванні пацієнтів з АГ й уточнюють основні позиції його застосування (Bush J., 2010). Урапідил (Ебрантил) відноситься до АГП з багатофакторною дією, впливаючи на різні патогенетичні механізми розвитку АГ й одночасно нейтралізуючи активацію контррегулюючих механізмів, таких як розвиток рефлекторної тахікардії у відповідь на зниження АТ. Він блокує постсинаптичні α_1 -адренорецептори, внаслідок чого знижується периферичний судинний опір. Центральний механізм дії препарату полягає у стимуляції серотонінових 5HT_{1A}-рецепторів судиннорухового центру довгастого мозку. Таким чином, периферична α_1 -блокуюча і центральна гіпотензивна активність є найважливішими складовими клінічно встановленого антигіпертензивного ефекту урапідилу (Ебрантилу). Подвійний механізм дії зменшує ймовірність виникнення побічних ефектів, характерних як для препаратів центральної дії, так і для традиційних α -блокаторів. Застосування урапідилу (Ебрантилу) може бути достатньо ефективним за наявності додаткових факторів ризику, а саме гіперліпідемії (Patenier J.W., 1992), захворювань сечостатевої системи (Kawabe K., 1993), хронічних обструктивних захворювань легень (Sprah F., 1990). Особливо сприятливий вплив на обмін глюкози та ліпідів був виявлений в італійському дослідженні (Fariello R. 1990), у якому взяли участь 309 пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу.

Динаміка різноманітних тенденцій у світовій кардіології стосовно ставлення до α -блокаторів загалом й урапідилу (Ебрантилу) зокрема підтверджує їх нерозкритий потенціал, особливо при резистентності до лікування препаратами інших груп (Скибчик В.А., Бабляк С.Д., 2011). Для практичних лікарів при поєднаному застосуванні бісопрололу і урапідилу (Ебрантилу) важливим є титрування доз з метою уникнення брадикардії. Хоча при ізольованому використанні урапідилу (Ебрантил) не викликає рефлекторної тахікардії, а в частині пацієнтів навіть незначно зменшує ЧСС, одночасна блокада β - і α -рецепторів може викликати помірну брадикардію. Тому підбір доз обох препаратів має забезпечувати адекватну фізіологічну ЧСС (60–75 уд/хв) з одночасним досягненням цільового рівня АТ. Настав час, коли потрібно не обмежуватися одностороннім трактуванням результатів дослідження ALLHAT (ALLHAT, JAMA, 2000), а розпочати нові спостереження з вивчення ефективності комбінації α - і β -блокаторів у пацієнтів з РГ, вважає

вищезгаданий нью-йоркський кардіолог С. Манн (Mann S.J., 2011).

Початкова доза урапідилу (Ебрантилу) при РГ становить 30 мг 2 рази на добу, у разі недостатнього ефекту її можна збільшити до 60 мг 2 рази на добу.

Наступні кроки у лікуванні РГ

Якщо застосування одного з підходів виявилось недостатнім для досягнення цільового рівня АТ, то необхідно застосувати інший. У разі резистентності до лікування після одночасного використання обох підходів рекомендовано такі додаткові кроки (таблиця, адаптовано з Mann S.J., 2011).

Таблиця. Призначення засобів, які можуть покращити контроль АТ і зменшити потребу у великій кількості ліків	
Препарат	Заміна на
БКК	Діуретик
Тіазидний діуретик	Петльовий діуретик (Брітомар)
Недигідропіридинний БКК	Дигідропіридинний БКК
ІАПФ або БРА + діуретик	β -Блокатор + α -блокатор (Конкор + Ебрантил)
β -Блокатор з нестійкою біодоступністю	β -Блокатор з надійною біодоступністю
Лабеталол або карведилол	α -Блокатор (Ебрантил) + неліпофільний β -блокатор (Конкор)

Як видно з таблиці, нью-йоркський кардіолог під час лікування РГ надає перевагу заміні антигіпертензивного препарату над титрацією його дози. Свої міркування він обґрунтовує таким чином. Під час лікування РГ збільшення дози ІАПФ або БРА дає значно скромніший ефект, ніж збільшення дози діуретика, одночасно підвищуючи ризик гіперкаліємії. Збільшення доз БКК і β -блокаторів також збільшує ймовірність виникнення побічних ефектів, а традиційних α -блокаторів (доксазозин, празозин) й агоністів I₁-імідазолінових рецепторів (моксонідин) іноді обмежується їх непереносимістю. Тому заміна одного АГП на інший дає змогу уникнути поліпрагмазії, покращити прихильність до лікування і зменшити непотрібні витрати. Наприклад, у гіперкінетичного пацієнта з тахікардією ІАПФ або БРА відмінюють і призначають β -блокатори. У пацієнтів, які приймають комбінацію ІАПФ або БРА з БКК, заміна БКК на діуретик має переваги над додаванням останнього. Також перспективною виглядає заміна одного препарату на інший усередині певного класу АГП (за наявності нових специфічних механізмів дії). Для ілюстрації останнього твердження автор наводить відмінності між β -блокаторами. Так, препарати, які екстенсивно метаболізуються в першу чергу печінковим шляхом (метопролол, карведилол, лабеталол і пропранолол), мають нестійку біодоступність, що може впливати на їх непрогнозовані рівні в сироватці крові. Часом понад 10-кратні їх коливання залежать від генетично детермінованої активності цитохром Р450 ферментних систем. Оскільки навіть у високих дозах вони не забезпечують достатньої концентрації, їх треба відмінювати і призначати β -блокатори, які не володіють екстенсивним метаболізмом (атенолол, надолол, бісопролол, бетаксоллол) (Cruickshank J.M., 1980). В окремих клінічних ситуаціях бажаного ефекту досягають після призначення дигідропіридинового БКК замість недигідропіридинового через кращі вазодилаторні властивості першого (Logimer A.R., 1988). Що стосується заміни одних ІАПФ або БРА на інші представники того ж класу, ІАПФ на БРА або навпаки, то такі лікарські підходи не відрізняються особливою ефективністю (Stergion G.S., 2005).

Якщо, незважаючи на всі докладені зусилля, резистентність до лікування зберігається, в арсеналі кардіологів залишаються калійзберігаючі діуретики (спіронолактон, еплеренон), агоністи I₁-імідазолінових рецепторів (моксонідин) і поєднане застосування БКК різних класів і комбінацій БКК з α -блокаторами. Хоча такі стратегії рідко застосовують у повсякденній клінічній практиці, в окремих ситуаціях вони демонструють свою ефективність. Зрозуміло, що в разі досягнення цільового АТ треба поступово відмінювати неефективні АГП. Важливою також є новітня концепція хронотерапії, яка полягає в тому, що частину медикаментів необхідно застосовувати у вечірній час (Hermida H.C., 2009). Можливо, майбутні дослідження з вивчення генетичної схильності пацієнтів до препаратів тих чи інших класів допоможуть спростити процес підбору антигіпертензивних комбінацій. Водночас уже сьогодні розсудливий вибір доступних АГП дасть змогу забезпечити контроль РГ у більшості випадків.

«Трапеція» — для АГ, «шестикутник» — для РГ

Важливо пам'ятати, що для досягнення ефективного зниження АТ не менш ніж 15–20% пацієнтів потребують більш ніж два АГП. Поєднання ІАПФ/БРА, БКК і тіазидного діуретика може бути раціональною трьохкомпонентною комбінацією, хоча й інші препарати, такі як β -адреноблокатори або α -адреноблокатори, можна вводити до багатокомпонентної схеми залежно від клінічних умов (перегляд Європейських рекомендацій з ведення артеріальної гіпертензії: документ робочої групи Європейського товариства гіпертензії, 2010). Перефразовуючи цей вислів із залученням графічного формату, можна сказати, що поєднане застосування препаратів чотирьох груп (ІАПФ, БКК, БРА і діуретиків) у більшості пацієнтів з РГ є недостатнім і потребує препаратів з усіх шести груп (зокрема, β - і α -блокаторів) — «шестикутник» надає кардіологу більш можливостей для лікувальних маневрів, ніж «трапеція» (рис. 2).

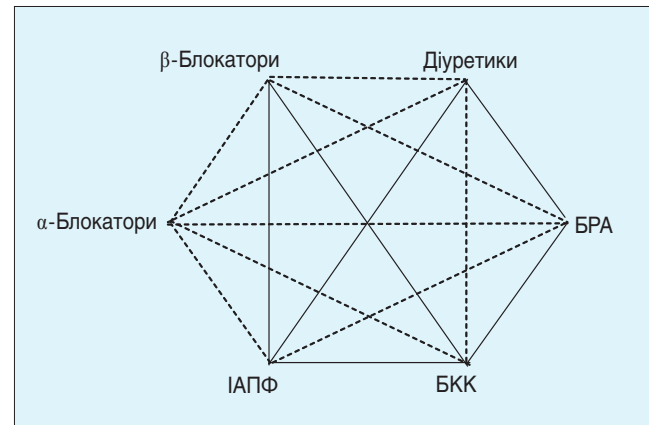


Рис. 2. Можливі комбінації антигіпертензивних препаратів різних класів (рекомендації Європейського товариства з вивчення гіпертензії та Європейського товариства кардіологів, 2007)

Труднощі контролю АТ в реальній клінічній практиці

Наведений алгоритм лікування РГ є простим, високо-ефективним й оригінальним, але він не є єдиним. З труднощами контролю АТ стикаються і лікарі-практики, і висококваліфіковані науковці з ученими ступенями. Переважна більшість кардіологів з більш ніж десятирічним стажем роботи можуть пригадати багатьох пацієнтів, яким після численних невдалих спроб вдалося підібрати комбінацію із 3–5 препаратів, яка дала змогу успішно контролювати тиск, покращити якість життя, запобігти виникненню загрозливих серцево-судинних подій. Лікар, який розпочинає лікування хворих з РГ, потрапляє у непросту ситуацію. Йому потрібно призначити нові препарати, хоча часто він не переконаний у їх беззаперечній ефективності в конкретному випадку і тому ризикує втратити довіру пацієнта. Разом з тим наполегливість і небайдужість до страждань хворого, який немов знаходиться у запутаному лабіринті, у поєднанні з творчим підходом у більшості ситуацій допомагають у вирішенні проблеми, адже одні препарати пацієнт не переносить, другі — для нього неефективні, треті — протипоказані, четверті — занадто дорогі. Часом пацієнт потрапляє до лікарів з дещо інерційним мисленням або занадто обережними підходами, які скеровують його на дорогі діагностичні обстеження. Інколи отримані дані дають цінну інформацію про захворювання, але погана якість життя внаслідок неконтрольованого АТ зберігається. Потрібно багато рішучості й оптимізму, щоб визволитися з «лабіринту резистентності».

Вихід з лабіринту: міф чи реальність?

У грецькій міфології є легенда про героя Тесея, який переміг чудовисько — Мінотавра і врятував своїх співвітчизників. Він вижив не лише завдяки власній силі й хоробрості, а й тому, що дорогу з лабіринту Мінотавра йому показував клубок ниток, подарований нареченою Аріадною. Що спільного між античною легендою і вищезгаданою серцевою патологією? Якою б непростю була подорож мандрівника, моряка чи альпініста, наявність географічної карти, маршруту, компаса, маяка значно полегшує завдання. Запропонований вище лікувальний алгоритм може стати орієнтиром для виходу з «лабіринту резистентності». Разом з тим практична реалізація цього сценарію залежить від мотивації пацієнта, а також спеціальних знань і досвіду кардіолога. У цьому контексті хотілося б завершити статтю цитатою вищезгаданого спеціаліста з лікування АГ Мартіна Мозера, висловленою в рамках круглого столу обговорення проблем РГ: «Коли лікарів запитують, вони звичайно відповідають: «Я лікую всіх моїх пацієнтів». Це може бути правдою стосовно більшості лікарів, але включає не тільки призначення хворим таблеток, а й додавання, заміну або докорінну зміну терапії, доки не буде досягнуто результату» (www.themedicalroundtable.com. search for ID: CV0038).