

# Современные возможности терапии резистентной артериальной гипертензии



Е.А. Коваль

**В рамках научно-практической конференции «Терапевтические чтения 2014: достижения и направления развития», проходившей 13-14 марта в г. Виннице, большое внимание традиционно уделялось обсуждению актуальных вопросов лечения больных кардиологического профиля, проблем контроля артериальной гипертензии (АГ) и коррекции других факторов риска.**

**Интерес специалистов вызвал доклад «Резистентная артериальная гипертензия: достижение целевого артериального давления и возможности комбинированной терапии», который представила профессор кафедры госпитальной терапии № 2 Днепропетровской медицинской академии Министерства здравоохранения Украины, доктор медицинских наук Елена Акиндиновна Коваль.**

— Напомню, что целевые уровни артериального давления (АД) долго оставались дискуссионными. Не так давно мы начали говорить о том, что у многих пациентов целевые уровни АД следует подбирать индивидуально (особенно это относится к больным, перенесшим инсульт). Сегодня, согласно отечественным рекомендациям, разработанным рабочей группой под руководством главного внештатного специалиста МЗ Украины по специальности «Кардиология», профессора Ю.Н. Сиренко, целевым считается уровень АД <140/90 мм рт. ст., причем конкретный показатель подбирается индивидуально — с учетом того, что вследствие снижения АД не нарушается перфузия органов, не снижается скорость клубочковой фильтрации, не возникает нарушения церебральной гемодинамики или снижения когнитивных функций, а также не отмечаются признаки ишемии у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Согласно определению ESH-ESC (2013), резистентная АГ рассматривается как устойчивая к лечению в случае, когда терапевтическая стратегия, включающая адекватное изменение образа жизни, применение диуретика и двух других антигипертензивных препаратов в адекватных дозах (без обязательного включения антагониста минералокортикоидных рецепторов), не обеспечивает снижения АД до уровня <140/90 мм рт. ст. Наиболее часто резистентная АГ отмечается у лиц с избыточной массой тела, сахарным диабетом (СД) и поражением почек. В зависимости от характера популяции при медицинском скрининге частота резистентной АГ колеблется от 5 до 30% среди всех пациентов с АГ, однако частота истинно резистентной АГ составляет менее 10% (но учитывая огромную распространенность АГ среди населения, 10% — это достаточно большое количество человек). Кроме того, доказано, что резистентная АГ сопряжена с высоким риском развития сердечно-сосудистых и почечных событий.

Согласно данным всеукраинского открытого эпидемиологического исследования ДИАГНОЗ, посвященного оценке распространенности АГ у больных СД 2 типа, показатели АД <130/80 мм рт. ст. выявляются менее чем у 1% больных СД, а уровень АД 180/110 мм рт. ст. — у каждого 9-го пациента. В когортном исследовании (J. Sim, 2012) с участием 58 784 больных на фоне терапии 3 или 4 антигипертензивными препаратами неконтролируемое АД >140/90 мм рт. ст. приводило к повышению риска развития сердечной недостаточности на 36%, инфаркта миокарда — на 25%, инсульта — на 10%, а также на 24% повышалось развитие декомпенсации хронической почечной недостаточности (при наблюдении в течение 3 лет). Таким образом, хотя подходы к лечению меняются, проблема резистентной АГ остается очень актуальной и поэтому следует рассматривать схемы терапии с применением препаратов второй линии.

Конечно, мы не можем расценивать как резистентную АГ каждый случай гипертензии, тяжело поддающейся коррекции. В современных рекомендациях указаны подходы к выявлению резистентной АГ, предполагающие в том числе активное

сотрудничество больного (заполнение дневника с показателями АД, холтеровское мониторирование АД). Также рекомендуется оценка состояния сосудов (например, кальцификация может искажать показатели АД); обязательно оценивается образ жизни больного (употребление алкоголя, избыточная масса тела, содержание соли в пище, пищевые добавки либо другие препараты, принимаемые пациентом, и лекарственные взаимодействия). Обязательно учитывается отношение пациента к терапии, особенности восприятия им ранее полученной от врача информации, общее отношение к медицине.

Кроме того, на показатели АД влияет наличие обструктивного ночного апноэ (наблюдается не только у пациентов с избыточной массой тела), ночной гипоксии и гипоксемии; также учитывается нарушение сна. Отмечено, что все эти механизмы приводят к длительному вазоконстрикторному эффекту с вовлечением центральных механизмов регуляции АД. Также проводится выявление симптоматической АГ, поражения органов-мишеней, стойкого нарушения функции почек, патологического ремоделирования сосудов, сердца, уменьшения растяжимости крупных артерий.

Следует отметить, что среди патогенетических факторов возникновения резистентной АГ, участвующих в популяции, отмечают первичный альдостеронизм и стеноз почечных артерий (особенно у пациентов пожилого возраста). Первичный альдостеронизм представляет собой клинический синдром, клиническая картина которого обусловлена нарушениями водно-солевого обмена, вызванными гиперпродукцией альдостерона (задержка в организме натрия, повышенная экскреция калия, увеличение объема внеклеточной жидкости). Ведущими симптомами заболевания являются АГ, нервно-мышечные повреждения и поражение почек, однако участвующий в настоящее время гиперальдостеронизм является у ряда больных и контррегуляторным механизмом, связанным с длительным постоянным приемом препаратов первой линии терапии АГ, особенно модуляторов активности РААС.

**Каковы же в контексте перечисленного основные подходы к терапии резистентной АГ? Согласно современным европейским рекомендациям, к ним относятся:**

- объективизация приверженности к назначаемой терапии;
- упрощение схемы терапии под тщательным медицинским контролем;
- кратковременная госпитализация для подбора терапии и ее строгого контроля;
- замещение тиазидных и тиазидоподобных диуретиков петлевыми, особенно при нарушении функции почек.

Какой диуретик может быть рекомендован с учетом частого развития объемзависимых механизмов вторичной резистентности АГ? В рекомендациях предлагаются амилорид (но с учетом риска развития гиперкалиемии, особенно при нарушении функции почек и снижении скорости клубочковой фильтрации) и торасемид

(особенно пролонгированного действия), рекомендуется применение бривомаара.

Сегодня антигипертензивная терапия первой линии, включающая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сартаны и антагонисты кальция, остается оптимальным решением для предотвращения развития первично-резистентной АГ — как согласно европейским рекомендациям, так и согласно анализам отдельных исследований (в частности, регрессионного Сох-анализа популяции исследования ASCOT).

**Сегодня при недостижении контроля АД с применением терапии первой линии рекомендуется добавить еще один препарат новой группы. Данные рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что это должен быть препарат другой группы.**

В данном контексте может быть использован спиронолактон (даже в низких дозах) или эплеренон, или альфа-блокатор. И хотя доксазозин (препарат группы альфа-блокаторов) ранее был исключен, поскольку было выявлено его свойство изменять мозговой кровоток, особенно у больных пожилого возраста, альфа-блокаторы до сих пор остаются важной группой препаратов в связи с наличием у них специфических свойств. Данные препараты не снижают сердечный выброс, эффективно уменьшают периферическое сопротивление, не вызывая при этом развития тахикардии, а также не ухудшают венозный отток. В исследовании ASCOT у пациентов с резистентной АГ практически в 85% случаев использовали альфа-блокаторы в качестве второй линии терапии. Таким образом, альфа-блокаторы остаются важными лекарственными средствами в арсенале врача, особенно при резистентной АГ. Применение чистых альфа-блокаторов все же представляет, как мы уже говорили, некий риск в связи с развитием побочных эффектов. В данном контексте особое место занимает урапидил (Эбрантил) — антигипертензивный препарат центрального и периферического действия. Урапидил блокирует периферические альфа-1-адренорецепторы (в т. ч. предотвращает спазм, вызванный бета-блокаторами), оказывает влияние на сосудодвигательный центр за счет блокады центральных 5-HT<sub>1A</sub>-серотониновых рецепторов, что предотвращает развитие рефлекторной тахикардии, возникающей в ответ на применение вазодилататоров. Кроме того, препарат уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов, вследствие чего отмечается снижение систолического и диастолического АД. Таким образом, урапидил практически не изменяет сердечный выброс и частоту сердечных сокращений и при этом обладает большой продолжительностью действия (до 12 ч), в т. ч. чтобы купировать гипертонический криз, не вызывая синдрома отмены, и может применяться в качестве стабильной базисной терапии. Существуют разные лекарственные формы Эбрантила (капсулы с модифицированным высвобождением, парентеральная форма), что позволяет осуществлять ступенчатую терапию.

Урапидил уменьшает пред- и постнагрузку на миокард у пациентов с эссенциальной АГ и болезнью коронарных

артерий. Данный препарат сильнее снижает легочное сосудистое, чем системное сосудистое сопротивление, что дает возможность применять его у больных с отеками легких, сочетанием хронического обструктивного заболевания легких и АГ, у пациентов с легочной гипертензией. Кроме того, урапидил может применяться в неврологии при острых нарушениях мозгового кровообращения. Немаловажно, что Эбрантил увеличивает почечный кровоток и уменьшает почечное сосудистое сопротивление у пациентов с АГ I степени и нормальной функцией почек.

Назначение препарата Эбрантил осуществляется в зависимости от потребностей пациента в рамках второй линии терапии АГ. Доза подбирается постепенно; начинать следует с 30 мг 2 р/сут, если необходимо достичь более быстрого снижения АД — с 60 мг 2 р/сут. Поддерживающая доза препарата варьирует от 60 до 180 мг/сут, разделенных на 2 приема. Необходимо рассматривать возможности снижения дозы при длительной терапии у пациентов, имеющих умеренную или тяжелую форму почечной недостаточности, а также нарушение функции печени. Следует отметить, что длительная терапия Эбрантилом (>3 мес) приводит к стойким позитивным метаболическим эффектам: повышению чувствительности тканей к инсулину, снижению уровня ХС ЛПНП и ТГ с одновременным позитивным увеличением уровня ХС ЛПВП, что было доказано в специально спланированных исследованиях.

Говоря о других возможностях терапии, следует отметить, что в отличие от ранних данных антагонисты эндотелина оказались клинически неэффективны в случае резистентной АГ (обладая к тому же большим спектром побочных реакций). Новые препараты, которые были предложены для терапии АГ (донаторы NO, антагонисты вазопрессина, ингибиторы нейтральной эндопептидазы), все еще находятся в стадии разработки. Также предложены и изучаются новые инвазивные методы, такие как стимуляция каротидных барорецепторов, ренальная симпатическая денервация, создание венозно-артериальной фистулы. Неинвазивная хирургическая декомпрессия эффективна в случаях стойкой центральной гиперсимпатической активации с ослаблением эффекта в последующие 2 года.

Таким образом, ведение больных предполагает тщательный мониторинг АД и состояния органов-мишеней, ежегодное обязательное мониторирование АД и углубленное изучение состояния почек. При включении в терапию антагонистов минералокортикоидных рецепторов необходим тщательный мониторинг содержания калия. Инвазивные методы могут применяться только опытными операторами с последующим наблюдением в специализированных центрах. Следует также учитывать отсутствие данных по долговременной эффективности и безопасности. Согласно рекомендациям ESH-ESC (2013), альфа-блокаторы показаны как препараты второй линии терапии резистентной АГ (класс рекомендаций IIa, уровень доказательств В).

Подготовила Катерина Котенко

