

Лікування стійкої АГ в клінічній практиці: місце урапідилу



Ефективний і водночас безпечний контроль артеріального тиску (АТ) є однією з основних проблем, з якими стикається лікар під час ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), тим більше, що причини недосягнення цільових рівнів АТ досить різноманітні. З проханням прокоментувати, як еволюція розуміння проблем, пов'язаних з контролем АТ, позначилася на сучасній клінічній практиці, ми звернулися до головного позаштатного спеціаліста МОЗ України зі спеціальності «Функціональна діагностика», завідувача кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктора медичних наук, професора Олега Йосиповича Жарінова.

? Однією з найпоширеніших причин незадовільного контролю АТ є резистентність до лікування. Як змінилися визначення резистентної артеріальної гіпертензії (РАГ) і підходи щодо її діагностики в сучасних рекомендаціях?

— Сьогодні деякі аспекти ведення пацієнтів з підозрою на РАГ та встановленою резистентністю до лікування потребують переосмислення і певної корекції, хоча б з огляду на зміни в останніх європейських рекомендаціях.

У керівництвах 2007 року щодо визначення РАГ йшлося в основному про недосягнення цільових рівнів АТ до певного індексу на тлі застосування трьох антигіпертензивних препаратів, один з яких є діуретичним засобом.

Визначення РАГ передбачає можливість використання для її діагностики трьох альтернативних методів.

Це насамперед вимірювання АТ в кабінеті лікаря, де як пороговий використовується показник 140/90 мм рт. ст. Другий метод — самостійне вимірювання АТ пацієнтом удома за допомогою напівавтоматичних пристроїв, і в цьому випадку порогове значення АТ становить 135/85 мм рт. ст. Третій метод, який може використовуватися для діагностики РАГ, — амбулаторне моніторування АТ, і для цього визначено три порогові показники АТ: денний — 135/85 мм рт. ст., нічний — 120/70 мм рт. ст. і середньодобовий показник (можливо, він є основним серед трьох зазначених), рівень якого становить 130/80 мм рт. ст.

? Який із цих трьох методів вимірювання АТ є найбільш інформативним при обстеженні пацієнтів з підозрою на РАГ?

— З огляду на велику кількість випадків псевдогіпертензії цілком виправданим є використання методу амбулаторного моніторування АТ в разі неефективності антигіпертензивної терапії. Підозра на псевдогіпертензію виникає насамперед у пацієнтів, у яких протягом багатьох років нібито спостерігаються високі рівні АТ, але водночас відсутні ознаки ураження основних органів-мішеней: гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) серця, виражена ангіопатія сітківки очей, погіршення функції нирок, що проявляється зниженням швидкості клубочкової фільтрації; зміни в сонних артеріях. Проведення добового моніторування АТ у таких пацієнтів нерідко дозволяє виявити, що найвищі рівні АТ реєструються на початку і наприкінці дослідження, тобто в період перебування хворих у лікувальному закладі для встановлення та зняття реєстратора. У таких ситуаціях, найімовірніше, маємо справу із так званою гіпертензією білого халата. Цей стан, хоча і є нібито відносно доброякісним, асоціюється з виникненням у подальшому стійкого підвищення АТ, проте сьогодні поки що не визначено чітких підходів до ведення таких пацієнтів.

Протилежна ситуація, яку ми нерідко спостерігаємо, — наявність ураження органів-мішеней та інших ознак тривалої АГ на тлі не дуже високих або й нормальних значень офісного АТ. У багатьох пацієнтів з нормальними цифрами АТ згідно з результатами офісного вимірювання при добовому моніторингу реєструється підвищення рівня АТ. У деяких хворих спостерігається лабільність АТ вночі, і нічні цифри можуть перевищувати денні, що частково може бути зумовлено порушенням судинного тону, інколи — ортостатичною гіпотензією. У пацієнтів, які впевнені, що рівень АТ у них не перевищує значень 145–150/90–95 мм рт. ст., часто вперше виявляють не тільки ГЛШ, ураження нирок, атеросклеротичні бляшки в сонних артеріях, а й порушення когнітивних функцій, зниження діастолічної функції серця, у деяких випадках — порушення ритму серця, збільшення розмірів передсердь. Власне, в цих ситуаціях, а також з метою більш об'єктивної оцінки ефективності антигіпертензивної терапії й у суперечливих випадках ми можемо використовувати метод добового моніторування АТ.

Отже, офісні показники АТ далеко не завжди адекватно корелюють з реальною небезпечкою і реальним станом органів-мішеней у пацієнтів з АГ, і метод амбулаторного моніторування АТ є найточнішим і найчутливішим з точки зору прогнозування ускладнень АГ і найбільш надійним при оцінюванні ефективності антигіпертензивної терапії.

Критерієм ефективності антигіпертензивної терапії може бути не лише рівень АТ <140/90 мм рт. ст. при офісному вимірюванні, а й середній рівень АТ <130/80 мм рт. ст., оцінений при коректному здійсненні добового моніторування.

РАГ — не єдина причина недосягнення цільових рівнів АТ; значні труднощі щодо ефективного контролю АТ спостерігаються під час лікування пацієнтів похилого віку, із супутніми хворобами — цукровим діабетом (ЦД), мозковими порушеннями та іншими.

? Чи вирішені чітко питання щодо цільових рівнів АТ у пацієнтів перелічених категорій у сучасних рекомендаціях, і як це позначається на повсякденній практиці лікаря?

— Дискусія з приводу цільових рівнів АТ у різних категорій пацієнтів з АГ в останні роки тривала майже безперервно. Досить довго вважалося, що АТ потрібно знижувати якомога агресивніше, навіть здавалося, що немає нижньої межі оптимального зниження АТ, тим більше, що деякі оглядові дослідження свідчили про безперервний зв'язок між показниками АТ і рівнем серцево-судинного ризику, починаючи з нижнього рівня 115/75 мм рт. ст. Але це не означає, що у будь-якого пацієнта з рівнем АТ >115/75 мм рт. ст. слід намагатися знизити його ще більше. Більше того, загальновідомі дослідження в галузі АГ, проведені за участю пацієнтів з деякими супутніми хворобами, показали, що надто швидке й агресивне зниження АТ може асоціюватися з підвищенням серцево-судинного ризику і деяким погіршенням якості життя. Особливо це актуально для хворих старших вікових груп, у яких навіть у рамках спеціально спланованих контрольованих клінічних досліджень виникали труднощі щодо досягнення рівня АТ 140/90 мм рт. ст. Дуже часто в цій когорті учасників систолічний АТ залишався на рівні 145–150 мм рт. ст., попри те, що в дослідженні брали участь ретельно відібрані пацієнти без перенесених серцево-судинних подій, ниркової недостатності та інших супутніх хвороб.

Сьогодні відсутнє однозначне визначення порогового віку пацієнтів з АГ, з якого лікарі повинні виявляти обережність у прагненні ефективно контролювати АТ. У США існує два варіанти узгоджених рекомендацій, у яких спостерігається розходження щодо визначення цього віку. В одних рекомендаціях пороговий рівень систолічного АТ 150 мм рт. ст. замість 140 мм рт. ст. є актуальним для пацієнтів віком понад 80 років, в інших — понад 60 років.

Призначення засобів, що надто швидко знижують рівень АТ, або потужних периферичних вазодилаторів може призвести до погіршення перфузії життєво важливих органів, порушення ауторегуляції мозкового кровотоку і, як наслідок, до появи головного болю, запаморочення, можливо, більш серйозних ускладнень, таких як серцево-судинні події. У таких ситуаціях малоймовірно, що пацієнт і надалі чітко дотримуватиметься призначень лікаря.

Окремої уваги потребують пацієнти з мозковим інсультом або транзиторною ішемічною атакою, у яких різке зниження АТ може призвести фактично до руйнування автономної регуляції мозкового кровотоку.

Чітких цільових рівнів АТ для пацієнтів з АГ і церебральними ускладненнями на сьогодні не визначено, але в рекомендаціях вказується на необхідність дуже обережного, поетапного зниження АТ, починаючи зі зниження на 15–20% від вихідного рівня, навіть якщо цифри, яких досягнуто в такий спосіб, залишаються підвищеними.

Що стосується цільових рівнів АТ у пацієнтів із ЦД, то згідно з останньою версією рекомендацій Європейського кардіологічного товариства та Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (ESC/ESH, 2013) такими вважаються значення <140/85 мм рт. ст. Саме при лікуванні хворих із ЦД ми стикаємось із значними труднощами щодо необхідного зниження АТ, що зумовлює необхідність призначення комбінованої терапії з початку лікування. **Таким чином, з одного боку, лікування пацієнтів похилого віку, із супутніми хворобами супроводжується труднощами щодо ефективного контролю АТ, а з іншого — ще на початку терапії необхідно визначити, який рівень АТ є цільовим у конкретній ситуації, наскільки швидко вдасться його досягти і які антигіпертензивні засоби слід для цього використовувати.**

? Як змістилися акценти у виборі антигіпертензивної терапії і засобів першої лінії для лікування стійкої АГ за останні роки?

— Ці акценти змістилися внаслідок впливу результатів клінічних досліджень у галузі АГ, проведених за останні десятиліття, на еволюцію застосування антигіпертензивних засобів у цілому. На перше місце в лікуванні стійкої АГ вийшли блокатори ренін-ангіотензинової системи, антагоністи кальцію, діуретики, β-блокатори. У двох останніх із зазначених груп особливо доцільно обирати препарати, що мають кращий метаболічний профіль.

Призначення комбінованої терапії сьогодні є стандартом лікування пацієнтів зі стійкою АГ та супутніми захворюваннями, наявність яких зумовлює труднощі щодо досягнення цільового рівня АТ. Але вибір препаратів для комбінованого лікування не завжди обмежується засобами першої лінії терапії. В деяких ситуаціях для ефективного контролю АТ слід підключати препарат інших груп. Цю можливість слід розглядати також за наявності протипоказань щодо призначення певних антигіпертензивних засобів. Сьогодні ми можемо застосовувати препарат із групи α₁-адреноблокаторів — урапідил (Ебрантил), який включений у національні стандарти лікування гіпертензивних кризів. Урапідил — препарат подвійної дії, який здійснює поєднаний вплив на периферичні постсинаптичні α₁-адренорецептори і

центральні серотонінові 5HT_{1A}-рецептори довгастого мозку. **Важлива перевага урапідилу перед іншими блокаторами α₁-адренорецепторів полягає у відсутності рефлекторної тахікардії, що пов'язано з центральним механізмом дії препарату, а також — у відсутності постуральної гіпотензії при використанні у капсульній формі, що обумовлює уповільнене вивільнення препарату.**

Урапідил може використовуватися у внутрішньовенній формі при гіпертензивних кризах і у капсульній — для лікування АГ.

? Які аспекти антигіпертензивної терапії сьогодні виходять на перший план при лікуванні стійкої АГ?

— У реальній клінічній практиці, лікуючи пацієнтів з АГ особливих категорій, крім наполегливості в досягненні цільових рівнів АТ, ми повинні виявляти обережність щодо безпеки та переносимості терапії, збереження якості життя хворих та їх прихильності до лікування.

Метаболічний аспект антигіпертензивної терапії — дуже важливе питання в лікуванні стійкої АГ, коли призначається декілька препаратів.

Існує велика кількість даних ретроспективних аналізів, які свідчать про те, що у пацієнтів з неускладненою АГ без метаболічних порушень лікування різними антигіпертензивними препаратами асоціюється з різною частотою виникнення ЦД при тривалому спостереженні.

Метаболічна нейтральність, а в ідеалі — здатність покращувати метаболічні параметри, є важливою вимогою до антигіпертензивних засобів, які використовуються в лікуванні пацієнтів з порушеннями ліпідного та вуглеводного обміну або ЦД.

? Яким антигіпертензивним засобом слід віддати перевагу з огляду на необхідність їх метаболічної нейтральності при лікуванні стійкої АГ?

— Стверджувати, що одна група препаратів однозначно має переваги над іншою з точки зору впливу на вуглеводні та ліпідні параметри, сьогодні було б помилкою з огляду на такі моменти. По-перше, навіть представники однієї групи можуть дуже відрізнятися в цьому відношенні. Сучасні β-блокатори (наприклад, біспролол, карведилол) і діуретики є метаболічно нейтральними на відміну від препаратів перших поколінь, метаболічний профіль яких був дійсно несприятливим. По-друге, не існує переконливих свідчень щодо здатності блокаторів ренін-ангіотензинової системи (інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту і сартанів) зменшувати частоту виникнення порушень вуглеводного обміну, зокрема ЦД.

Блокатори α₁-адренорецепторів у цілому характеризуються нейтральним впливом на метаболічні параметри. **Дані, що отримані для урапідилу, свідчать про те, що цей препарат може навіть покращувати показники ліпідного та вуглеводного метаболізму.** У дослідженні за участю пацієнтів з АГ та ЦД 2 типу доведено здатність урапідилу покращувати ліпідні показники (рівень тригліцеридів, загального холестерину і холестерину ліпопротеїдів низької щільності, а також позитивно впливати на рівень глюкози натще і глікозильованого гемоглобіну (Fariello R., 1992). У ретроспективному дослідженні J. Pattenier (1992) підтверджено позитивний вплив урапідилу на ліпідний профіль пацієнтів з АГ, а в дослідженні S. Orsen et al. (1996) — здатність знижувати резистентність до інсуліну, про що свідчило зменшення співвідношення інсулін/глюкоза.

Середня добова доза урапідилу становить 30 мг двічі на добу, у разі необхідності швидкого зниження АТ вона може бути збільшена до 60 мг двічі на добу; максимальна добова доза становить 180 мг. **Ебрантил добре переноситься і може бути ефективним антигіпертензивним засобом для лікування пацієнтів з резистентною АГ, з недосагненням цільового АТ на фоні застосування інших засобів, різних вікових груп, із супутніми станами (наприклад, з порушеннями вуглеводного, ліпідного обміну, ЦД 2 типу), які потребують призначення препаратів, безпечних с точки зору впливу на метаболічні показники.**

Підсумовуючи сказане, зауважу: за наявності сучасного арсеналу засобів для лікування АГ ідеологія антигіпертензивної терапії зазнала кардинальних змін. У першій половині XX століття лікувати АГ починали лише на стадії розвитку її ускладнень з тяжкими симптомами, а для зниження АТ застосовували гангліоблокатори і ртутні діуретики, тобто препарати, використання яких пов'язано з великою кількістю побічних ефектів і які, можливо, більше шкодили, ніж приносили користь. Сьогодні завдяки появі не лише ефективних, а й безпечних препаратів ми можемо роками лікувати стійке підвищення АТ у різних категорій пацієнтів, у тому числі в осіб із ЦД 2 типу, безсимптомною АГ, похилого віку, з церебральними ускладненнями в анамнезі та багатьох інших.

Підготувала **Наталія Очеретяна**

