

Додаткові можливості в лікуванні пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією



Л.А. Міщенко



Т.В. Талаєва

Поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) у світі продовжує зростати. Водночас контроль артеріального тиску (АТ) у пацієнтів з АГ залишається на низькому рівні. Одним із поширених діагнозів у клінічній практиці є резистентна АГ. Ведення пацієнтів із цією патологією потребує особливо уважної діагностики та адекватного лікування.

У вересні відбувся XXIV Національний конгрес кардіологів України, під час якого вітчизняні й іноземні науковці обговорили актуальні питання сучасної кардіології та шляхи для імплементації новітніх досягнень світової науки в практику українських лікарів. У заході взяли участь співробітники ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска НАМН України» (м. Київ) – завідувачка відділу АГ та коморбідної патології, доктор медичних наук, професор Лариса Анатоліївна Міщенко, а також завідувачка центру фундаментальних і клініко-лабораторних досліджень, доктор медичних наук Тетяна Володимирівна Талаєва.

В цьому огляді надано ключові положення їхніх доповідей у форматі «запитання – відповідь».

? Якими є механізми виникнення резистентної АГ? На що слід звертати увагу під час діагностики та лікування цієї патології?

Л.А. Міщенко. У випадках, коли застосування потрійної комбінації антигіпертензивних препаратів (АГП), як-от блокатор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) + тіазидний/тіазидоподібний діуретик + блокатор кальцієвих каналів, у пацієнтів з АГ не дозволяє досягти цільового рівня АТ (<140/90 мм рт. ст.), у лікаря має виникнути підозра на ймовірну резистентну АГ. Водночас варто зауважити, що неефективність застосування потрійної комбінації АГП не є винятковою і достовірною ознакою резистентної АГ, адже часто цей діагноз помилково встановлюється хворим із формами АГ, що складно піддаються лікуванню (псевдорезистентність до АГП), тому під час діагностики та лікування резистентної АГ важливо дотримуватися певного алгоритму, який включає діагностичний пошук, виключення основних причин псевдорезистентності, підтвердження істинної резистентної АГ, пошук ефективних препаратів для досягнення цільового рівня АТ.

У рекомендаціях з лікування АГ Європейського товариства гіпертензії (ESH, 2023) чітко виокремлено патогенетичні механізми, які лежать в основі розвитку резистентності до антигіпертензивної терапії. До них належать затримка натрію та рідини, активація симпатичної нервової системи та РААС, погіршення судинної функції. Останній механізм може бути як наслідком активації нейрогуморальних систем, так і самостійним фактором розвитку резистентності до АГП, тому особливу увагу слід приділяти саме вивченню функції ендотелю в пацієнтів із резистентною АГ.

? Яку роль відіграє функція ендотелю в патогенезі АГ і які фактори можуть посилювати uszkodження ендотеліоцитів?

Т.В. Талаєва. На сьогодні відомо, що ендотелій – не простий механічний бар'єр між кровоотоком і судинною стінкою, а активний паракринний, ендокринний і автокринний орган, який бере безпосередню участь у регуляції судинного тону, підтриманні судинного гомеостазу. Сукупність усіх клітин ендотелю складає досить великий орган загальною масою >1,5 кг.

Дисфункція ендотелю (ДЕ) – це дисбаланс між продукцією біологічно активних речовин, які продукуються нормальною ендотелією зі збереженою функціональною активністю (вазодилаторні, ангіопротекторні, антипроліферативні фактори), а також факторами, що продукують ендотелій в умовах зниження функціональної активності (вазоконстрикторні, протромботичні, проліферативні фактори). На клітинному рівні ДЕ – це uszkodження і апоптоз ендотеліоцитів.

Основна біологічно активна речовина, яка визначає ключові функції ендотелю, – оксид

азоту (NO), який спричиняє вазодилатацію, запобігає проникненню прозапальних клітин крові в субендотелій. При зниженні функціональної активності ендотелю і продукції NO прозапальні клітини (насамперед моноцити) проникають до субендотелю, де перетворюються на макрофаги, а за наявності модифікованих ліпопротеїнів утворюють пінисті клітини, що є умовою формування атеросклеротичних бляшок. Отже, нормально функціонуючий ендотелій і нормальна продукція NO попереджають розвиток та прогресування атеросклеротичних бляшок. Окрім того, NO пригнічує агрегацію й адгезію тромбоцитів, зменшує активність згортальної системи крові.

Важливо розуміти, як відновлюється ендотелій, що ушкоджується під дією току крові. Відомо, що відновлення ушкоджених ділянок ендотелю відбувається за рахунок клітин – попередників ендотеліоцитів (КПЕ), які зріють у кістковому мозку. У відповідь на ішемію або ушкодження тканин відбувається вихід цих клітин із кісткового мозку, після чого вони переносяться із кровоотоком і вбудовуються в ушкоджену ділянку ендотелю.

До факторів, які посилюють ушкодження ендотелю, належать прозапальні цитокіни, активні форми та радикали кисню, підвищений рівень глюкози, глікований гемоглобін, катехоламіни, глюкокортикоїди, модифіковані ліпопротеїди. Вони не лише зумовлюють ушкодження ендотеліоцитів, десквамацію ендотелю і ДЕ, а й пригнічують резервну функцію кісткового мозку продукувати КПЕ, що спричиняє затримку відновлення ендотелю.

Оскільки ДЕ – один із найважливіших патогенетичних механізмів атеросклерозу, АГ, ішемічної хвороби серця, сьогодні вона вважається перспективною мішенню для фармакотерапії.

Слід зазначити, що ДЕ в пацієнтів з АГ корелює з розвитком судинних ускладнень та тривалістю хвороби, що сприяло визначенню ДЕ як предиктора дуже високого кардіоваскулярного ризику.

? Які наукові дослідження демонструють зв'язок ДЕ з розвитком резистентної АГ?

Л.А. Міщенко. Наше власне дослідження (2018) показало, що пацієнти з резистентною АГ порівняно із хворими з АГ, контрольованою на 3 препаратах, мають підвищений рівень високочутливого С-реактивного протеїну, прозапальних цитокінів інтерлейкіну-6 і фактора некрозу пухлини, що свідчить про високу активність системного запалення і наявність ДЕ в пацієнтів першої групи.

Цей факт підтверджує нещодавній субаналіз дослідження ролі ендотеліальної функції, визначеної асиметричним диметиларгініном (ADMA), у прогнозуванні резистентної АГ (проект ReHOT). Цей субаналіз продемонстрував, що сироватковий рівень ADMA в пацієнтів з АГ був значно вищим, ніж у хворих із контрольованою АГ, тому він є незалежним предиктором резистентної АГ. Водночас показано, що зниження АТ у пацієнтів (як із контрольованою,

так і резистентною АГ) супроводжувалося пропорційним зменшенням вмісту ADMA, що дозволяє припускати використання ADMA не лише як предиктора резистентної АГ, а і як можливу терапевтичну мету в цих пацієнтів (de Oliveira Beraldo D. et al., 2020).

? Які препарати є ефективними для забезпечення контролю АТ за резистентної АГ?

Л.А. Міщенко. Нещодавнє власне дослідження (відділ АГ і коморбідної патології спільно із центром фундаментальних та клініко-лабораторних досліджень ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска НАМН України») впливу етилметилгідроксипіридину сукцинату (ЕМГПС, препарат Мексикор) на вазомоторну функцію ендотелю в пацієнтів з АГ довів позитивну дію препарату на проті-залежну вазодилатацію, що свідчить про збереження резерву для покращення функції ендотелю в пацієнтів із резистентною АГ.

Окрім того, Мексикор знижує рівні загального холестерину (ХС) і ХС ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ).

Т.В. Талаєва. Цікавий фрагмент цього дослідження – визначення резервної здатності кісткового мозку продукувати КПЕ в пацієнтів із контрольованою та резистентною АГ. Вміст КПЕ оцінювався в початковому стані та після стрес-навантаження в хворих на АГ (до та після застосування Мексикору), при цьому також оцінювалася вираженість мікроальбумінурії як показника ДЕ.

До лікування в пацієнтів із резистентною АГ кількість КПЕ була меншою, ніж у хворих із контрольованою АГ. Після лікування Мексикором спостерігалися значне збільшення КПЕ в пацієнтів із контрольованою АГ, а також тенденція до збільшення в осіб із резистентною АГ.

Оцінювання після стрес-навантаження надало додаткові результати. В нормі в практично здорових донорів після стрес-навантаження кількість КПЕ зростає у ≈2 рази.

Під час дослідження після стрес-навантаження, проведеного до лікування, спостерігалася незначне зменшення КПЕ в пацієнтів із контрольованою АГ

і значне – в хворих із резистентною АГ. Після лікування Мексикором кількість КПЕ після стрес-навантаження в пацієнтів із контрольованою АГ перевищувала початкове значення на 20%, а в хворих із резистентною АГ залишалася майже на тому самому рівні.

Показники мікроальбумінурії після лікування Мексикором також значно зменшувалися в групі контрольованої АГ і помірно – в групі резистентної АГ.

? Який механізм впливу Мексикору на функцію ендотелю?

Т.В. Талаєва. Системне запалення та оксидативний стрес є факторами ушкодження ендотелю. Активні форми кисню (АФК), а також його радикали можуть стимулювати мітоген-активувальні протеїнази (що зумовлює гіпертрофію кардіоміоцитів, проліферацію гладком'язових клітин і фіброblastів, накопичення позаклітинного матриксу), впливають на збільшення рівня медіаторів апоптозу, спричиняють активацію матричних металопротеїназ, посилюють експресію факторів транскрипції, пригнічують скоротливу функцію міокарда. Наслідком цієї дії може бути загибель клітин (ендотеліоцитів, кардіоміоцитів) і руйнування міжклітинного матриксу.

Важливо зауважити, що насамперед АФК продукуються моноцитами крові. Існують різні субпопуляції моноцитів, серед них фагоцитарну активність має класична (CD14hiCD16-, продукція АФК, NO, міeloperоксидази, хемокинів); проміжна (CD4hiCD16+, прозапальна), що забезпечує продукцію прозапальних цитокінів (TNF, IL-1β, IL-6). На тлі лікування Мексикором у пацієнтів з АГ зменшується вміст моноцитів як класичної, так і проміжної (більшою мірою) субпопуляції, при цьому збільшується кількість моноцитів т. зв. патрульованої субпопуляції (CD14dimCD16+), які захищають ендотелій від ушкодження. Саме завдяки цьому механізму

і відбувається захисна дія Мексикору щодо ендотелю, а також відновлюється резервна функція кісткового мозку продукувати КПЕ.

Отже, можна дійти таких висновків: застосування пацієнтами ЕМГПС (Мексикору) супроводжується збільшенням кількості КПЕ в стані спокою, а також після стимуляції стрес-навантаженням, що сприяє покращенню функції ендотелю. Також на тлі лікування цим препаратом спостерігаються зменшення вираженості мікроальбумінурії, значне збільшення показника потік-залежного вазодилатації, зменшення рівня загального ХС і ХС ЛПНЩ.

Підготував **Олександр Соловійов**

