

Д.Д. Іванов, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний нефролог і дитячий нефролог МОЗ України, м. Київ

Резистентна артеріальна гіпертензія

За матеріалами Професійної освітньої комісії з досліджень підвищеного артеріального тиску Американської асоціації серця

Відповідно до сучасних рекомендацій Американської асоціації серця 2008 р. (Association – АНА, 2008) [1] резистентна артеріальна гіпертензія (АГ) визначається як артеріальний тиск (АТ), який залишається вище цільового рівня, незважаючи на одночасне використання трьох гіпотензивних засобів різних класів.



Д.Д. Іванов

Пацієнтів, чий стан вимагає прийому чотирьох або більше препаратів для контролю АТ, слід вважати резистентними до лікування (табл. 1). Неконтрольована АГ не є синонімом резистентної АГ. До першої відносять недостатній контроль АТ внаслідок низької прихильності пацієнтів до лікування або неадекватного режиму терапії, а також істинну стійкість до терапії. Існує також поняття псевдорезистентності – стану, що найчастіше обумовлений некоректною технікою вимірювання АТ, низькою прихильністю до лікування, одночасним застосуванням стероїдних, нестероїдних протизапальних препаратів, оральних контрацептивів, засобів для схуднення, лікарських рослин тощо.

ожиріння, надмірне вживання харчової солі, низька фізична активність, хронічні хвороби нирок, цукровий діабет (ЦД), гіпертрофія стінок лівого шлуночка, жіноча стать, негроїдна раса.

Поганий контроль АТ найчастіше спостерігається за рахунок стійкого підвищення систолічного АТ (САТ). Серед учасників Фремінгемського дослідження, які лікувалися з приводу АГ, 90% хворих досягали цільового рівня діастолічного АТ (ДАТ) <90 мм рт. ст., але тільки 49% пацієнтів досягали цільового рівня САТ <140 мм рт. ст.

Лікування пацієнтів із резистентною АГ є складним завданням як в плані підбору препаратів, так і в плані урахування доказової бази (табл. 3). Як правило, один із трьох засобів має бути діуретиком і всі препарати повинні бути призначені в оптимальних дозах. У ході спостережень за пацієнтами з резистентною АГ в спеціалізованих клініках було виявлено, що резистентність до лікування частково спричинена непризначенням діуретиків або призначенням їх у недостатніх дозах. Підвищення дози або зміна класу діуретичного препарату згідно зі станом функції нирок пацієнта значно покращує контроль АГ. При цьому торасемід має певні переваги над фуросемідом у зменшенні загальної та кардіоваскулярної смертності.

наприклад гідрохлортiazид у фіксованій комбінації + торасемід або амилорид, ксипамід + торасемід або альдостерон/еплеренон + торасемід);

- застосування α_1 -адреноблокатора, наприклад урапідилу;
- застосування симпатолітика, наприклад моксонідину, вазодилатора (гідралазину, міноксидилу) або нітрату;
- комбінація двох блокаторів кальцієвих каналів різних груп, а саме: дигідропіридинового та недигідропіридинового;
- подвійна/потрійна блокада РААС (ІАПФ/БРА + прямий інгібітор реніну + альдостерон/еплеренон – обережно у разі зниження швидкості клубочкової фільтрації та у пацієнтів похилого віку).

Використання α_1 -адреноблокатора з центральним механізмом дії (що реалізується за допомогою активації серотонінових 5-HT_{1A} рецепторів) урапідилу (Ебрантил, Nyscomed) є стандартним рішенням, що має понад 20-річний світовий досвід. Урапідил викликає зниження АТ без супутньої компенсаторної тахікардії та порушення ниркового і церебрального кровотоку. Препарат є новим для України, але його застосування перорально в дозі 30-60 (90) мг двічі на добу визнано ефективним у разі резистентної АГ, а також за наявності супутніх захворювань, а саме ЦД, хронічної ниркової недостатності (ХНН), дисліпідемії, гіперурикемії тощо. Внутрішньовенне болюсне введення 25-50 мг урапідилу протягом 3-4 хв із дальшим (за необхідності) інфузійним введенням застосовується у разі гіпертонічних кризів (табл. 4, [2]). До вагомих переваг препарату слід віднести безпечність застосування ін'єкційних форм у вагітних для надання невідкладної допомоги у разі лікування прееклампсії і еклампсії, при цьому частота побічних реакцій є вкрай низькою (не перевищує 2%). Урапідил не потребує корекції дози за ниркової недостатності, виявляє позитивний вплив на уродинаміку за наявності доброякісної гіперплазії передміхурової залози, гіперкоагуляції, порушення толерантності до глюкози, дисліпідемії. Препарат може безпечно поєднуватися з антигіпертензивними засобами різних класів і застосовуватися в пацієнтів похилого віку. Світовий досвід і реєстрація урапідилу в Україні розширюють можливості лікарів у тактиці ведення резистентної АГ та невідкладних гіпертензивних станів.

Висвітлюючи тему невідкладної допомоги у разі резистентної гіпертензії, слід згадати про злаякісну гіпертензію. Згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування АГ, злаякісна АГ, або злаякісна фаза АГ, – це синдром, який характеризується високим рівнем АТ (як правило, >220/120 мм рт. ст.) з крововиливами та ексудатами в сітківці, часто з набряком зорового нерва. Характерним (але не обов'язковим) є ураження нирок з розвитком ниркової недостатності.

За згаданими рекомендаціями, злаякісний перебіг найчастіше має місце за наявності вторинних гіпертензій (у 24,5% випадків); у разі гіпертонічної хвороби це ускладнення спостерігається в 1-3% випадків.

Продовження на стор. 28.

Таблиця 1. Підтвердження резистентності АГ [1]	
Критерії	
Офісний АТ >140/90 або 130/80 у пацієнтів з ЦД або ХНН	
Та	
Пацієнти, що приймають 3 або більше антигіпертензивних препаратів в оптимальних дозах, включаючи діуретик	
Або	
Офісний АТ цільовий, але пацієнт приймає 4 або більше антигіпертензивних препаратів	

Резистентну АГ визначають для того, щоб ідентифікувати пацієнтів високого ризику або таких, які потребують проведення додаткових спеціальних діагностичних і терапевтичних заходів. Наприклад, синдром нічного апное, хронічне захворювання нирок, первинний альдостеронізм, стеноз ниркових артерій, феохромоцитома, хвороба Кушинга, коарктація аорти та інтракраніальні пухлини нерідко стають основною причиною резистентної АГ (табл. 2).

Таблиця 3. Фармакологічне лікування [1]	
Посилити терапію діуретиками, можливо, додати антагоністи до рецепторів мінералокортикоїдів	
Комбінувати препарати з різними механізмами дії	
Використовувати петльові діуретики в пацієнтів із ХНН та пацієнтів, які отримують вазодилатори (міноксидил)	
Консультація	
Звернутися до спеціалістів, які займаються вторинними АГ	
Звернутися до спеціаліста з АГ, якщо АТ не досягає цільового рівня після 6 міс лікування	

Крім досліджень комбінації двох препаратів, є дуже обмежений обсяг даних, що оцінюють прийом трьох або більше гіпотензивних засобів. Таким чином, рекомендації із застосування певних комбінацій трьох або більше препаратів значною мірою є емпіричними. На рівні інтуїції здається вірним продовжувати комбінувати препарати з різними механізмами дії. У цьому відношенні можна відмітити, що потрібна комбінація блокатора кальцієвих каналів (БКК) і тiazидного діуретика з інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) або блокатором рецепторів ангіотензину (БРА) є ефективною та загалом добре переноситься. Завдяки наявності різних фіксованих комбінацій препаратів режим прийому може складатися з двох таблеток. Згідно з європейськими рекомендаціями (ESH, 2009) доцільною трьохкомпонентною комбінацією вважається ІАПФ/БРА + діуретик + БКК. Саме для хворих на резистентну АГ на зміну двохкомпонентним препаратам сьогодні пропонуються таблетки, що містять три антигіпертензивних агенти.

У разі застосування чотирьох та більше препаратів у сучасній фармакотерапії розглядаються такі можливості:

- комбінація двох діуретиків з різними механізмами дії (tiazидний/tiazидоподібний та петльовий,

Таблиця 2. Скринінг для виявлення вторинних причин АГ [1]	
Супутні стани	
Синдром нічного апное (хропіння, зареєстроване апное, надмірна денна сонливість)	
Первинний альдостеронізм (підвищений показник альдостерон/ренін)	
ХНН (кліренс креатиніну <30 мл/хв)	
Стеноз ниркових артерій (молоді жінки, атеросклероз в анамнезі, погіршення функції нирок)	
Феохромоцитома (епізодичне підвищення АТ, серцебиття, надмірне потовиділення, головний біль)	
Синдром Кушинга (місяцеподібне обличчя, центральне ожиріння, абдомінальні стрії, відкладення жиру на лопатках)	
Коарктація аорти (різниця у разі визначення тиску на руках і ногах, систолічний шум)	

Точна поширеність стійкої АГ невідома. Популяційні дослідження та дослідження з різноманітними кінцевими точками демонструють різні дані про поширеність резистентної АГ. Вважається, що 25-50% пацієнтів залежно від віку, раси та супутніх станів потребують прийому трьох та більше антигіпертензивних препаратів для досягнення АТ <140/90 мм рт. ст. Звичайною характеристикою пацієнтів із резистентною АГ є похилий вік, високі значення АТ в анамнезі,

Д.Д. Іванов, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний нефролог і дитячий нефролог МОЗ України, м. Київ

Резистентна артеріальна гіпертензія

Продовження. Початок на стор. 27.

За відсутності адекватного лікування річна виживаність хворих становить лише 10%. Найчастіше хворі помирають від прогресуючої ниркової недостатності, хоча причиною смерті можуть бути серцеві ускладнення або мозкові крововиливи.

Дуже ефективною складовою лікування злоякісної гіпертензії є α_1 -адреноблокатор, зокрема урапідил. Враховуючи вищезгадану властивість препарату суттєво знижувати АТ за рахунок вазодилатації без супутньої компенсаторної тахікардії

та порушення ниркового і церебрального кровотоку, застосування Ебрантилу слід визнати абсолютно обґрунтованим та доцільним.

Як у разі злоякісної гіпертензії, що є проявом ступеня важкості АГ, так і за резистентної гіпертензії, що характеризується відповіддю на антигіпертензивну терапію, після надання невідкладної допомоги стоїть питання про подальше амбулаторне лікування пацієнта. Високоєфективний препарат урапідил, що має ін'єкційну та пероральну форми, дозволяє використовувати метод ступінчастої терапії. Таким чином, перехід від внутрішньовенного застосування до прийому капсул Ебрантилу забезпечує наступність лікування та надійний контроль АТ. Нагадаємо, що урапідил можна комбінувати з антигіпертензивними препаратами інших класів.

Препарати з центральним механізмом дії також ефективно знижують АТ, але мають більше побічних ефектів; крім того, відсутні дані про їх вплив на різноманітні кінцеві точки. Сильнодіючі вазодилатори, такі як гідралазин або міноксидил, також ефективно знижують АТ, але часто викликають побічні ефекти. У разі застосування міноксидилу може спостерігатися рефлекторна тахікардія та затримка рідини, тому виникає необхідність у додаванні β -блокатора та петльового діуретика.

Отже, призначення комбінації трьох або більше лікарських засобів вимагає оцінки та врахування результатів застосування препаратів, побічних дій, ускладнювальних факторів, таких як ХНН або ЦД, і фінансові можливості хворого. Саме тому сьогодні немає можливості скласти стандартизовані рекомендації із застосування трьох і більше гіпотензивних препаратів.

Щодо визначення режиму дозування препаратів у разі резистентної АГ, то відомо, що в пацієнтів, які

приймають принаймні один із гіпотензивних препаратів перед сном, спостерігається кращий контроль АТ протягом доби та більш низькі цифри САТ і ДАТ у нічний час. Ця різниця може бути особливо значимою, враховуючи дані досліджень, які свідчать, що нічний рівень АТ є більш чітким предиктором кардіоваскулярного ризику, ніж денний. Прийом антигіпертензивних препаратів (не діуретиків) двічі на добу може покращити контроль АТ у пацієнтів із резистентною АГ.

Зрозуміло, що зниження АТ за наявності резистентної гіпертензії та виникненні невідкладних станів зменшує кардіоваскулярну та загальну смертність [3]. Але визначити, який саме препарат або комбінація є оптимальними, неможливо.

Необхідні додаткові дані для кращого виявлення та лікування пацієнтів з резистентною АГ. Перехресні дослідження встановили фактори, асоційовані з розвитком резистентної АГ, проте механізми резистентності, зокрема можливі генетичні механізми, залишаються маловивченими. Необхідні дослідження ефективності комбінованої терапії для поліпшення контролю АТ у таких пацієнтів. Також слід точно оцінити ефективність терапії діуретиками у цієї групи хворих. Хоча численні дослідження вказують на затримку рідини як вагому причину розвитку резистентності до лікування АГ, сьогодні недостатньо інформації про терапію діуретиками та альтернативне лікування.

Література

1. Calhoun D.A., Jones D., Textor S. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Hypertension 2008; 51: 1403-1419.
2. www.medreview.com.ua/ A. Патманова, Medicine Review 3 (03).
3. Treatment of hypertensive urgencies and emergencies//European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management 2006; 7: 28.
4. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 3.

Таблиця 4. Препарати для лікування невідкладної гіпертензії [2]

Препарат	Доза	Введення	Тривалість дії	Побічні дії
Нітропрусид натрію	0,25-10 мг/кг/хв	Струйно	1-2 хв	Гіпотензія, блювання
Лабеталол	20-80 мг 1-2 мг/хв	Болюс 5-10 хв Інфузія	2-6 год	Нудота, блювання зупинка серця, бронхоспазм
Еналаприлат	1,25-5,00 мг	Болюс 15 хв	4-6 год	Гіпотензія, ниркова недостатність, ангіоневротичний набряк
Фуросемід	40-60 мг	5 хв	2 год	Гіпотензія
Фенолдопам	0,1-0,6 мг/кг/хв	5-10 хв	10-15 хв	Гіпотензія, головний біль
Нікардипін	2-10 мг/год	5-10 хв	2-4 год	Тахікардія, почервоніння
Гідралазин	10-20 мг	Болюс 10 хв	2-6 год	Тахікардія
Фентоламін	5-10 мг/хв	1-2 хв	3-5 хв	Тахікардія
Урапідил	25-50 мг	Болюс 3-4 хв	4-6 год	Запаморочення, головний біль, нудота



MIM-KYIV

Програма MBA

«Современный менеджмент в здравоохранении»

Програма содержит такие ключевые блоки:

- правовое регулирование хозяйственной деятельности в сфере здравоохранения;
- финансовые аспекты деятельности учреждений здравоохранения;
- управление медицинским бизнесом;
- практика организации здравоохранения.

Програма рассчитана на:

- руководителей медицинских учреждений и их заместителей;
- главных врачей, заведующих отделениями, руководителей других звеньев как бюджетных, так и частных медицинских учреждений;
- руководителей органов государственного управления в области здравоохранения;
- собственников медицинских учреждений.



Бизнес-школа MIM-Київ:

www.mim.kiev.ua

(044) 585-02-68, 585-02-60, 585-02-61

welcome@mim.kiev.ua

Лицензия МОН України АВ № 363643 от 17.12.2007, АВ № 395459 от 22.04.2008

АНОНС

Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
Асоціація кардіологів України
Національний науковий центр
«Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»
НАМН України

XI Національний конгрес кардіологів України

28-30 вересня 2010 р., м. Київ

Програма конгресу включатиме пленарні та секційні засідання, лекції провідних вітчизняних та іноземних фахівців, семінари, симпозиуми, майстер-класи, стендові доповіді, конкурс молодих учених.

Передбачається проведення IV Українсько-Французького форуму за участю провідних кардіологів України та Франції.

У рамках конгресу буде організована виставка сучасних лікарських засобів, виробів медичного призначення і спеціалізованих видань. На виставці учасники конгресу зможуть ознайомитися з останніми досягненнями вітчизняних і зарубіжних компаній.