

ФАКТОРЫ РИСКА: АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ

Оптимизация фармакотерапии у больного резистентной артериальной гипертензией (клинический разбор)

А.В.Родионов
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ

Резюме. В статье рассматриваются особенности ведения пациента с резистентной артериальной гипертензией и сочетанной патологией (сахарный диабет, подагра) в соответствии с современными клиническими рекомендациями.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, резистентная артериальная гипертензия, подагра, лечение, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, антагонисты кальция.

The optimization of the drug therapy in patients with resistant hypertension (clinical analysis)

A.V.Rodionov
I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Summary. The article (case history) discusses the strategy of management of the patient with resistant hypertension and comorbidity (diabetes, gout) according to current clinical guidelines.

Key words: hypertension, resistant hypertension, gout, treatment, angiotensin receptor blockers, calcium channel blockers.

Сведения об авторе

Родионов Антон Владимирович – доц. каф. факультетской терапии №1 лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Введение

Несмотря на множество антигипертензивных препаратов (АГП), имеющихся в арсенале практикующе-

го врача, до сих пор во всем мире число больных артериальной гипертензией (АГ), достигающих целевого артериального давления (АД), далеко от идеаль-

ного. По данным отечественных исследований, нормотензии на фоне лечения достигают лишь у 30% больных [1], при этом автор на основании опыта работы в регионах Крайнего Севера полагает, что даже эти показатели излишне оптимистичны. Причины недостижения целевого АД нередко кроются в стандартных ошибках антигипертензивной терапии (АГТ) – переоценке возможностей монотерапии, назначении нерациональных комбинаций и использовании препаратов в неоптимальных дозах. Немаловажной причиной является и несоблюдение пациентами рекомендуемой схемы лечения, особенно при бессимптомном течении АГ.

Тем не менее даже у больных, получающих комбинированную терапию современными препаратами в адекватных дозах, в 15–20% не удается достичь целевого АД. Такая клиническая ситуация получила название резистентной АГ. В 2008 г. Американская ассоциация сердца (АНА) опубликовала соглашение, согласно которому резистентную АГ определяют как повышение АД, при котором целевое АД не достигается назначением 3 и более АГП разных классов, один из которых, как правило, диуретик. Понятие резистентной АГ включает также пациентов, у которых контроль над АД достигается при назначении 4 и более АГП [2].

Этот документ, вне всякого сомнения, заслуживает внимательного изучения, так как в нем детально рассматриваются возможные факторы резистентности, а также описываются принципы ведения таких пациентов.

Рассмотрим клиническое наблюдение пациента, у которого первоначально АГТ вызывала определенные трудности.

Клинический случай

Мужчина 64 лет госпитализирован в ревматологическое отделение (Центр суставной боли) Первого МГМУ им. И.М.Сеченова по поводу подагры. В связи с особенностями течения сердечно-сосудистой патологии был направлен на консультацию кардиологом.

При обращении предъявлял жалобы на боли, припухание и ограничение движений в правом коленном суставе, повышение АД до 180/100 мм рт. ст.

Анамнез заболевания: болен подагрой около 2 лет, периодически получал терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), аллопуринол не назначали. В течение 14 лет страдает сахарным диабетом (СД) типа 2, получает метформин 1700 мг/сут и инсулинотерапию. На протяжении 4 лет отмечает повышение АД, на момент обращения регулярно принимал периндоприл 8 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, индапамид 2,5 мг/сут, однако АД сохранялось на уровне 180–160/100–90 мм рт. ст. Не курит.

Объективно: состояние удовлетворительное. Индекс массы тела – 32 кг/м². Кожные покровы чистые. Признаки синовита правого коленного сустава, боли и ограничения движений в правом коленном суставе. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, АД 160/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 52 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Периферических отеков нет.

При поступлении в клинику больному по поводу подагры был назначен мелоксикам 15 мг/сут.

Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования.

Общий анализ крови: гемоглобин – 172,2 г/л, эритроциты – 5,4 млн/мл, лейкоциты – 6,48 тыс./мл, фор-

мула не изменена, тромбоциты – 178,6 тыс./мл, СОЭ – 5 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 14,9 ммоль/л, креатинин – 1,21 мг/дл, скорость клубочковой фильтрации – СКФ (по MDRD) – 71 мл/мин/1,73 м², мочевая кислота – 512,5 мкмоль/л, общий белок – 81,8 г/л, альбумин – 42,5 г/л, общий билирубин – 6,4 мкмоль/л, аспартатаминотрансфераза – 32 ед/л, аланинаминотрансфераза – 48 ед/л, натрий – 141 мэкв/л, калий – 4,8 мэкв/л, липидный спектр: триглицериды – 20,73 ммоль/л, общий холестерин – 6,44 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности – 4,15 ммоль/л.

Суточная экскреция альбумина – 250 мг/сут.

На электрокардиографии (ЭКГ) в день поступления в стационар: ритм синусовый. ЧСС – 49/мин. Атриовентрикулярная (АВ) блокада 1-й степени, 4 эпизода АВ-блокады 2-й степени 2:1, максимальная пауза – 2,3 с.

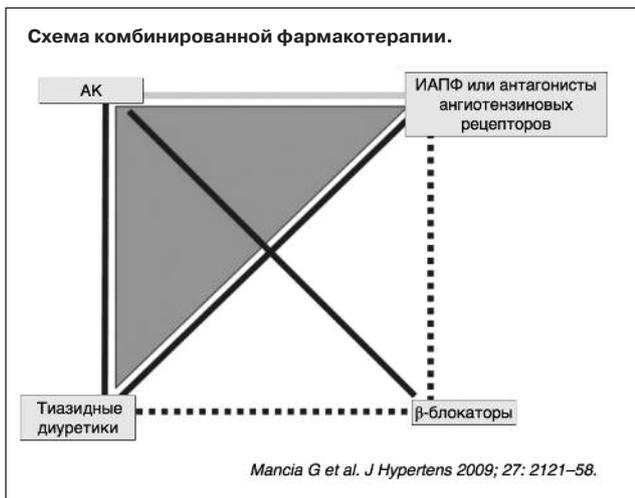
В связи с наличием на ЭКГ покоя АВ-блокады 2-й степени бисопролол был отменен. На повторной ЭКГ на следующий день: ритм синусовый. ЧСС 52 уд/мин, АВ-блокада 1-й степени.

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (после отмены бисопролола): синусовый ритм. АВ-блокада 1-й степени (PQ максимально 0,280 с). АВ-блокада 2-й степени I и II типа (2:1; 3:1) с урежением ЧСС до 33 уд/мин с образованием пауз: всего 3 (максимально 2,6 с), преимущественно в ночное время). ЧСС днем 74–108 уд/мин, ночью 33–89 (в среднем ночью 61 уд/мин). Суправентрикулярные экстрасистолы – всего 6. Желудочковые экстрасистолы – всего 27. ST–T: без диагностически значимой динамики.

Эхокардиография: полость левого желудочка (ЛЖ) – диастолический диаметр 4,8 см, конечный диастолический объем – 122 мл, конечный систолический объем – 28 мл. Толщина стенок ЛЖ: межжелудочковая перегородка, задняя стенка – 1,4 см. Глобальная сократительная функция ЛЖ не нарушена: фракция выброса 65%. Нарушения локальной сократимости нет. Диастолическая функция снижена: E/A 0,56. Полость правого желудочка (ПЖ) 2,3 см, толщина свободной стенки ПЖ: 0,5 см, характер движения стенок не изменен. Левое предсердие: 86 мл. Правое предсердие: 55 мл. Межпредсердная перегородка без особенностей. Нижняя полая вена коллабирует после глубокого вдоха более чем на 50%. Кровоток в легочных венах: преобладание систолической фазы наполнения. Митральный клапан: уплотнение фиброзного кольца. P_{max} – 3,2 мм рт. ст., митральной регургитации нет. Аортальный клапан: уплотнение створок и фиброзного кольца, P_{max} – 6,1 мм рт. ст. Аортальной регургитации нет. Трикуспидальный клапан не изменен. Трикуспидальной регургитации нет. Клапан легочной артерии: признаков легочной гипертензии нет, легочной регургитации нет. Диаметр корня аорты – 4,1 см. Стенки аорты уплотнены. Наличие жидкости в полости перикарда нет.

Заключение: уплотнение стенок аорты, аортального клапана, фиброзных колец, выраженная гипертрофия стенок ЛЖ, снижение его диастолической функции, умеренное расширение полости ЛЖ.

В связи с нарушением проводимости сердца (АВ-блокада 1-й степени, преходящая АВ-блокада 2-й степени I и II типа), в том числе высокой степени с эквивалентами приступов Морганьи–Эдемса–Стокса и брадикардией до 33 уд./мин, пациенту рекомендована имплантация электрокардиостимулятора в плановом порядке.



Разбор клинического случая

У этого пациента существовал определенный ряд сложностей в подборе АГТ. Формально ситуация укладывалась в критерии резистентной АГ – комбинация 3 препаратов была неэффективна. Кроме того, назначение тиазидов этому больному крайне нежелательно из-за подагры, а терапия β-блокаторами абсолютно противопоказана с учетом нарушений проводимости.

Что могло послужить причиной неэффективности исходной терапии?

В качестве факторов, ассоциированных с резистентностью АГ, называют пожилой возраст, ожирение, избыточное потребление соли, необратимые поражения органов-мишеней (хроническая болезнь почек, гипертрофия ЛЖ), а также СД [2]. Очевидно, что все эти факторы у больного присутствовали. Кроме того, пациент принимал НПВП (мелоксикам 15 мг/сут), что также можно рассматривать как дополнительную причину резистентности. Как известно, все НПВП, будучи антипростагландиновыми препаратами, могут вызывать задержку жидкости, а следовательно, отеки и повышение АД. Механизм прогипертензивного действия НПВП связан с подавлением синтеза простагландина E_2 и простаглицлина I_2 , задержкой натрия и воды, почечной вазоконстрикцией [3].

Кроме того, обращала внимание определенная нерациональность исходной терапии – комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретика и β-блокатора у больного СД без ишемической болезни и систолической сердечной недостаточности не обладает достаточным аддитивным действием.

В качестве первого этапа ведения больных резистентной АГ следует попытаться отменить или снизить дозы препаратов, обладающих потенциальным прогипертензивным действием. Очевидно, что у пациента с клинически выраженным суставным синдромом одномоментная отмена НПВП невозможна, однако по мере стихания интенсивности болей определенно следовало уменьшать дозу мелоксикама вплоть до его полной отмены. Кроме того, нужно помнить, что не все НПВП в одинаковой степени повышают АД [4], и в дальнейшем выбирать обезболивающие препараты с учетом этих особенностей.

Вторым этапом должно быть создание рациональной схемы комбинированной фармакотерапии, состоящей из препаратов, обладающих как максимальным аддитивным, так и доказанным органопротективным действием (см. рисунок). Согласно рекоменда-

циям ESC/ESH–2007, а также пересмотру рекомендаций ESH–2009, для большинства больных в качестве начальной комбинации следует рассматривать сочетание блокатора ренин-ангиотензиновой системы (ингибитора АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина – БРА) с антагонистом кальция (АК) или тиазидным диуретиком [5, 6], при этом в отсутствие сердечной недостаточности у больных высокого риска преимущество отмечено у пациентов, получающих комбинацию блокатора ренин-ангиотензиновой системы с АК (исследование ACCOMPLISH – Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy In Patients Living With Systolic Hypertension, 2010) [7].

Очевидно, что в нашей клинической ситуации, при невозможности применения β-блокаторов и нежелательности применения тиазидов именно такая комбинация должна рассматриваться в первую очередь.

Здесь же уместно вспомнить, что двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы (т.е. сочетание в любой комбинации ингибитора АПФ, БРА и блокатора ренина) нецелесообразна, так как связана с ухудшением прогноза (исследования ONTARGET, 2007 и ALTITUDE, 2011) [8, 9].

Больному назначена следующая терапия: олмесартан (Кардосал) 40 мг 1 раз в день, лерканидипин (Леркамен) 20 мг 1 раз в день, аторвастатин 40 мг/сут, метформин 1700 мг/сут, инсулинотерапия (лантус 38 ЕД), мелоксикам 15 мг/сут, аллопуринол 100 мг/сут с последующим наращиванием дозы.

Обоснование терапии

Выбор олмесартана как препарата для базовой гипотензивной терапии был основан на том, что на сегодняшний день это один из самых эффективных препаратов среди 2 классов блокаторов ренин-ангиотензиновой системы. В исследовании ESPORT (2010 г.) показано, что олмесартан превосходил рамиприл, один из эталонных ингибиторов АПФ, по своему антигипертензивному действию: через 12 нед терапии в группе олмесартана снижение офисного систолического АД и диастолического АД было достоверно более выраженным ($p < 0,01$) по сравнению с группой рамиприла – 17,8/9,2 мм рт. ст. по сравнению с 15,7/7,7 мм рт. ст. соответственно. В группе олмесартана чаще достигали нормализации АД (52,6% по сравнению с 46,0%; $p < 0,05$) [10].

В серии сравнительных исследований также показано, что олмесартан обладает более выраженным антигипертензивным действием по сравнению с лозартаном, валсартаном, ирбесартаном и кандесартаном [11, 12], что, по-видимому, обусловлено оригинальными фармакокинетическими свойствами препарата, имеющего 4 сайта связывания с AT_1 -рецептором [13].

В то же время при назначении любой терапии важны и органопротективные свойства препарата, особенно у больных СД. В исследовании ROADMAP показано выраженное антиальбуминурическое действие олмесартана – через 2 года терапии среди больных, получавших олмесартан, альбуминурия возникала на 23% реже, чем в группе плацебо [14].

Олмесартан более эффективно уменьшает ранние признаки нефропатии по сравнению с другими БРА. Это было показано в исследовании у больных СД типа 2 и АГ с начальной нефропатией, у которых через 3 мес после перехода с других БРА (валсартан, лозартан, кандесартан, телмисартан) на олмесартан отношение альбумин/креатинин мочи снижалось на 28,4% [15].

На сегодняшний день накоплено множество данных об антипротеинурическом и антиальбуминурическом действии дигидропиридиновых АК в сравнительных исследованиях с ингибиторами АПФ и БРА. Обобщенные результаты этих исследований свидетельствуют не в пользу АК, поскольку блокаторы ренин-ангиотензиновой системы обладают более выраженным антипротеинурическим действием [16]. Влияние АК на почечные сосуды заключается в преимущественном расширении афферентных артериол при небольшом действии на эфферентные артериолы [17, 18]. Этот эффект противоположен тому, что наблюдается при использовании ингибиторов АПФ и БРА, которые преимущественно расширяют эфферентные артериолы, уменьшают клубочковую гипертензию и за счет этого осуществляют нефропротекцию [19, 20].

Таким образом, можно сделать вывод, что если депрессорное действие АК приводит к уменьшению клубочковой гипертензии и обуславливает нефропротекцию [21], то преимущественное действие этих препаратов на прегломерулярные сосуды может вызывать клубочковую гипертензию и быть причиной прогрессирования нефропатии [22]. В клинических исследованиях показано, что амлодипин и нифедипин практически не влияют на альбуминурию [23, 24], а фелодипин может даже ее увеличивать [25].

Последние исследования позволяют предполагать, что новое поколение АК, которые расширяют как афферентные, так и эфферентные артериолы клубочков, могут обладать нефропротективным действием [16].

Так, в исследовании DIAL (Diabetes Ipertensione Albuminuria Lercanidipina) изучали эффективность лерканидипина (10–20 мг/сут) по сравнению с рамиприлом (5–10 мг/сут) в отношении суточной экскреции адреналина (СЭА) и АД у больных мягкой и умеренной АГ, СД типа 2 и персистирующей микроальбуминурией. В это многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование с активным контролем в параллельных группах включены 180 пациентов, рандомизированных для лечения лерканидипином или рамиприлом. Через 9–12 мес наблюдения снижение СЭА составило $17,4 \pm 65$ мкг/мин ($p < 0,05$) и $19,7 \pm 52,5$ мкг/мин ($p < 0,05$) в группах лерканидипина и рамиприла соответственно, без существенных различий между группами [26].

Таким образом, выбор лерканидипина для лечения пациента был не случайным. Это обусловлено необходимостью достичь максимальной нефропротекции у пациента с высоким риском прогрессирования хронической болезни почек.

На фоне назначенной 2-компонентной терапии олесартаном 40 мг и лерканидипином 20 мг в течение 7 дней у пациента было достигнуто целевое АД. Следовательно, «резистентность» была преодолена только назначением рациональной высокодозовой комбинации эффективных современных препаратов.

Тактика при резистентной АГ

Как можно было бы оптимизировать терапию, если назначение этой комбинации не привело бы к достижению положительного результата? Одним из хороших способов преодоления резистентности является назначение и/или усиление диуретической терапии. Этому пациенту вполне оправданно было бы назначение невысоких доз петлевых диуретиков (например, торасемида в дозе 5 мг) в сочетании со спиролактоном. Последний препарат, согласно согла-

сительному документу АНА по резистентной АГ, также относится к числу рекомендуемых назначений больным резистентной АГ [2, 27].

Наконец, в последние годы появились немедикаментозные методы лечения АГ. Во многих странах мира, в том числе в России, уже внедрена и активно используется симпатическая почечная денервация, которая показана больным с резистентностью к 3-компонентной и более терапии при относительно сохраненной функции почек (СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м²) [28].

Лечение резистентной АГ требует назначения многокомпонентной терапии с применением наиболее эффективных препаратов в адекватных дозах. Терапия должна быть направлена не только на снижение АД, но и на достижение адекватной органопротекции, особенно у больных СД, у которых препаратами выбора для начала терапии должны быть блокаторы ренин-ангиотензиновой системы.

Литература

1. Конради А.О. Ключевые достижения в комбинированной антигипертензивной терапии последних лет. Артериальная гипертензия. 2012; 18 (6): 1–5.
2. Calhoun DA, 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. *Circulation* 2008; 117 (25): 1403–19.
3. Sudano I, Flammer AJ, Roas S et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14 (4): 304–9.
4. Sowers JR, White WB, Pitt B et al. The effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165: 161–8.
5. Mancia G, Backer De G, Dominiczak A et al. ESH-ESC task force on the management of arterial hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25 (9): 1751–62.
6. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. European society of hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management – a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27 (11): 2121–58.
7. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359 (23): 2417–28.
8. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358 (15): 1547–59.
9. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ et al. ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367 (23): 2204–13.
10. Malacco E, Omboni S, Volpe M et al. ESPORT Study Group. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil and ramipril in elderly patients with mild to moderate essential hypertension: the ESPORT study. *J Hypertens* 2010; 28 (11): 2342–50.
11. Zannad F, Fay R. Blood pressure-lowering efficacy of olmesartan relative to other angiotensin II receptor antagonists: an overview of randomized controlled studies. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21 (2): 181–90.
12. Oparil S, Williams D, Chrysant SG et al. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan and irbesartan in the control of essential hypertension. *J Clin Hypertens* 2001; 3: 283–91.
13. Mire DE, Silfani TN, Pugsley MK. A review of the structural and functional features of olmesartan medoxomil, an angiotensin receptor blocker. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46 (5): 585–93.
14. Haller H, Ito S, Izzo JL et al. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364: 907–17.
15. Ikeda H, Hamamoto Y, Honjo S et al. Olmesartan reduced microalbuminuria in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83 (1): 117–8.
16. Robles NR. Calcium antagonists and renal failure: new properties for new generations. *Med Hypotheses Res* 2006; 3 (2): 709–25.
17. Carmine PK, Navar LG. Disparate effects of Ca channel blockers on afferent and efferent arteriolar responses to ANG II. *Am J Physiol* 1989; 256: f1015–20.

18. Loutzenbiser R, Epstein M. Renal hemodynamic effects of calcium antagonists. In: M Epstein, R Loutzenbiser (ed). *Calcium Antagonists and the Kidney* 1990. Philadelphia, Hanley & Belfus; p. 33–74.
19. Kon V, Fogo A, Ichikawa I. Bradykinin causes selective efferent arteriolar dilation during angiotensin I converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 1993; 44: 545–50.
20. Ichikawa I. Will angiotensin II receptor antagonists be renoprotective in humans? *Kidney Int* 1996; 50: 684–92.
21. Dworkin LD. Effects of calcium channel blockers on glomerular injury on experimental glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: s21–7.
22. Griffin KA, Picken MM, Bakris GI, Bidani AK. Class differences in the effects of calcium channel blockers in the rat remnant kidney model. *Kidney Int* 1999; 55: 1849–60.
23. Praga M, Fernandez Andrade C, Luño J et al. Antiproteinuric efficacy of losartan in comparison with amlodipine in non-diabetic proteinuric renal diseases: a double-blind, randomised clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1806–13.
24. Crepaldi G, Carta Q, Deferrari G et al. Effects of lisinopril and nifedipine on the progression to overt albuminuria in IDDM patients with incipient nephropathy and normal blood pressure. *The Italian Microalbuminuria Study Group in IDDM. Diabetes Care* 1998; 21: 104–10.
25. Herlitz H, Harris K, Risler T et al. The effect of an ACE inhibitor and a calcium antagonist in the progression of renal disease. *The Nephros Study. Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2158–65.
26. Dalla Vestra M et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL Study (Diabetes, Ipertensione, Albuminuria, Lercanidipina). *Diab Nutr Metab* 2004; 17: 259–66.
27. Bobrie G, Frank M, Azizi M et al. Sequential nephron blockade vs sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. *J Hypertens* 2012; 30 (8): 1656–64.
28. Esler MD, Krum H, Schlaich M et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment resistant hypertension (Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–9.