

Полянская А.В., Церах Т.М.

РЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Резистентная артериальная гипертензия (РАГ) широко распространена среди пациентов с артериальной гипертензией (АГ), и встречается в 5-30 % случаев [1,2,3,4]. Проблема состоит в том, что достижение целевого уровня артериального давления (АД) у ряда пациентов с АГ даже при использовании трех-, четырехкомпонентной комбинированной антигипертензивной схемы лечения не всегда осуществимо, возникает неадекватный ответ на антигипертензивную терапию, другими словами, – резистентная АГ.

РАГ – это состояние, при котором соблюдение рекомендаций по изменению образа жизни и применение адекватных доз не менее трех антигипертензивных препаратов, включая диуретики, не приводит к целевому уровню АД у пациента, или для достижения целевого уровня АД необходимо использование комбинации из четырех и более препаратов [5,6]. РАГ может быть контролируемой, если целевой уровень АД достигается применением четырех и более препаратов. В противном случае резистентная АГ считается неконтролируемой [7]. Увеличение распространенности АГ, резистентной к терапии, связано с тем, что мы имеем дело со стареющей популяцией, ростом распространенности ожирения, снижением физической активности, недостаточным вниманием вообще к систолическому АД, ростом потребления эндогенных стимуляторов (в том числе лекарственных препаратов), более жесткими целями самого лечения [5].

Выделяют первичную и вторичную РАГ, сцепленную с другими заболеваниями, ятрогенную (при неадекватном режиме антигипертензивной терапии или назначении препаратов, повышающих АД или снижающих эффект терапии АГ), псевдорезистентную АГ и истинную РАГ (эссенциальную или вторичную)

[1]. Псевдорезистентная РАГ обусловлена низкой приверженностью пациента к лечению, ошибками при измерении АД и эффектом «белого халата». Приверженность к терапии (комплаентность) характеризует способность пациента точно следовать рекомендациям врача в отношении приема лекарственных препаратов и модификации образа жизни. Низкая комплаентность - одна из основных причин отсутствия контроля АД. Эффект «белого халата» («офисная» гипертензия) характеризуется повышением АД, измеренного во время приема врача при нормальных значениях вне офиса. В последнее время особое значение для исключения гипертензии «белого халата» придается суточному мониторингованию АД, а также самостоятельное измерение АД пациентом в домашних условиях. Считается, что «офисное» АД, равное 140/90 мм рт.ст., примерно соответствует уровню АД 130-135/80-85 мм рт.ст., измеренному в домашних условиях. Эффект «белого халата» распространен у лиц с резистентной АГ в 6-38% случаев и чаще встречается у пожилых [8,14,16]. У лиц пожилого и старческого возраста может наблюдаться псевдорезистентность в связи с выраженным атеросклерозом и кальцификацией плечевой и лучевой артерий. Псевдорезистентная АГ у пожилых характеризуется более высоким уровнем АД в плечевой артерии по сравнению с давлением на ногах, стабильной систолической АГ при отсутствии поражения органов-мишеней, кальцификацией плечевой и других артерий по данным рентгенологического и ультразвукового исследований.

Факторами риска РАГ являются возраст (старше 75 лет), наличие у пациента гипертрофии левого желудочка, ожирение, высокое исходное САД (более 160 мм рт.ст.), табакокурение, избыточное потребление поваренной соли, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, женский пол и принадлежность к негроидной расе [11]. Важной характеристикой резистентной АГ является сохранение, в основном, неконтролируемого систолического АД (САД) [11,12].

К генетическим детерминантам РАГ относятся гены, кодирующие β - и субъединицы натриевых каналов эпителия почечных канальцев (ENaC),

ген CYP 3A5, аллель гена CYP 3A5 (CYP 3A5*1) [12,13,14,15]. У пациентов с РАГ доказано наличие иммунологических особенностей: более частое выявление антител-агонистов к α_1 - , β -адренергическим, АТ₁- рецепторам и рецепторам фактора роста тромбоцитов (PDGFR α) по сравнению с нормотензивными лицами [16]. Воздействие на вышеперечисленные рецепторы вызывает подъем АД и отсутствие ответа на антигипертензивную терапию.

Неправильное измерение АД может вести к постановке ошибочного диагноза резистентной АГ. Наиболее распространенными нарушениями правил измерения АД являются: использование слишком маленькой манжеты для данного пациента, измерение АД без достаточного предварительного отдыха, быстрое выпускание воздуха из манжеты, измерение АД на одной руке, аускультация до пальпаторной оценки артерии.

При обследовании пациента с РАГ необходимо исключить вторичные формы АГ. Наиболее частыми причинами вторичной РАГ являются обструктивное апноэ сна, ренопаренхиматозные заболевания, стенозы почечных артерий, первичный альдостеронизм, а к редким формам относят феохромоцитому, болезнь Кушинга, гиперпаратиреоз, коарктацию аорты, опухоли мозга и другие [13]. Для исключения обструктивного апноэ сна используют Эпвортский опросник и полисомнографию. Обследование почек включает в себя изучение мочевого осадка, оценку наличия микроальбуминурии и протеинурии, уровня креатинина и расчет скорости клубочковой фильтрации. Для скрининга вазоренальной АГ используется ультразвуковая доплерография почечных артерий и мультиспиральная компьютерная томография. Выявление эндокринных АГ основывается на исследовании плазмы крови на содержание альдостерона, ренина, метанефрина и норметанефрина, гормонов щитовидной железы, анализах суточной мочи на экскрецию метанефринов и кортизола. Для диагностики коарктации аорты проводят эхокардиографию, мультиспиральную компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, аортографию.

РАГ – полиэтиологичное заболевание, поэтому обязательными условиями лечения РАГ являются выявление факторов риска РАГ, их возможная своевременная коррекция и проведение мероприятий по модификации образа жизни; диагностика и лечение заболеваний, приводящих к вторичной АГ; отмена или уменьшение при возможности дозы сопутствующих лекарственных препаратов, побочным действием которых является повышение АД, или уменьшающих эффективность терапии резистентной АГ; оптимизация комбинированной антигипертензивной терапии.

Пациентам с РАГ рекомендуются следующие изменения образа жизни: ограничение потребления соли до 5 г в сутки; прекращение употребления спиртных напитков; увеличение потребления овощей, свежих фруктов, рыбы, орехов, ненасыщенных жирных кислот (оливкового масла); потребление молочных продуктов с низким содержанием жира; низкое потребление красного мяса; контроль массы тела, избегать ожирения, поддерживать здоровый ИМТ (20-25 кг/м²) и окружность талии (менее 94 см у мужчин и менее 80 см у женщин) для снижения АД и сердечно-сосудистого риска; регулярные аэробные физические нагрузки (не менее 30 минут умеренной динамической физической активности в течение 5–7 дней в неделю); отказ от курения, меры поддержки и помощи, направление пациентов в программы отказа от курения [6,17].

Для обеспечения медикаментозных мероприятий важен авторитет врача, необходимо вовлекать в процесс лечения не только пациента, убеждая его в необходимости постоянного лечения и рекомендуя вести дневник самоконтроля АД, но и использовать воздействие членов семьи пациента на изменение его образа жизни. Пациентам с резистентной АГ показано выполнение суточного мониторирования АД для исключения гипертензии «белого халата».

При вторичном генезе РАГ необходимо проводить лечение основного заболевания. Пациентам с РАГ необходимо попытаться отменить или хотя бы снизить дозы препаратов, которые обладают прессорным действием.

Медикаментозная терапия резистентной АГ должна быть индивидуальной, с учетом сопутствующих заболеваний и предшествующего лечения. Какого-либо преимущества в снижении уровня АД у представителей основных классов антигипертензивных препаратов не отмечено [6]. Оптимизацию лечения начинают с назначения полнодозовой трехкомпонентной схемы, включающей диуретик, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецептора к ангиотензину II и блокатор «медленных» кальциевых каналов. При недостаточном контроле уровня АД можно усилить диуретический компонент лечения, добавляя в эту схему антагонисты минералокортикоидных рецепторов – спиронолактон, эплеренон, амилорид, а при наличии у пациента хронической почечной недостаточности – петлевые диуретики (фуросемид или торасемид) и/или назначать на фоне трехкомпонентной схемы другие препараты (бета-адреноблокаторы, альфа-адреноблокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов. Хорошо себя зарекомендовали повышающие приверженность к терапии различные фиксированные комбинации лекарственных средств [6].

К новым фармакологическим средствам относятся препараты, воздействующие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (блокаторы рецептора проренина, двойные и тройные ингибиторы вазопептидаз – ангиотензинпревращающего фермента, неприлизина, эндотелин-превращающего фактора; антагонисты альдостероновой синтазы; полимеры – ионообменники калия, созданные для предотвращения гиперкалиемии; антагонисты рецепторов альдостерона, отличные от спиронолактона и эплеренона, например нестероидные гибриды со свойствами антагонистов кальция; препараты, воздействующие на систему реналазы); селективные антагонисты рецепторов эндотелина-A (дарусентан); донаторы оксида азота (препараты, высвобождающие оксид азота: нитрозил-кобаламид, NO-высвобождающие гибриды лозартана и телмисартана, непептидные нитропроизводные ингибиторов ренина, напроксинод – донатор NO со свойствами нестероидного противовоспалительного препарата (для

лечения АГ с артритом); агонисты натрийуретических пептидов; агонисты рецепторов 2-го типа к АТ-2.

При неэффективности консервативного лечения необходимо решить вопрос о проведении пациенту симпатической денервации почечных артерий или электрической стимуляции барорецепторов каротидного синуса [18,19,20]. Показаниями к применению инвазивных методик является наличие у пациента истинной резистентной АГ с уровнем офисного АД, равным или выше 160/110 мм рт. ст., и высокими показателями АД при суточном его мониторинге, однако пока нет достаточных исследований, чтобы рекомендовать их использование в качестве стандартной тактики лечения [6].

Таким образом, основным путем решения проблемы РАГ является использование консервативных методов ее лечения, включающих немедикаментозную и комбинированную медикаментозную терапию. Важно применять индивидуальный подход не только к диагностике, но и к терапии РАГ. Хирургические методы лечения этой патологии требуют дальнейшего изучения для уточнения их места в коррекции высокого уровня АД.

Литература

1. Ливенцева, М.М. Виды рефрактерности к антигипертензивной терапии и возможные пути ее преодоления / М.М. Ливенцева, Т.А. Нечесова. Медицинские новости 2013;4:33-37.
2. Проект Регистр резистентной АГ (Regata). / И.Е. Чазова и [др.]. Клиническая нефрология 2009;2:52-54.
3. De la Sierra A., Segura J., Banegas J.R., et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension 2011;57:171-174.
4. Slond J.A., Balakrishnan S.L., Fong M.W., Bisognano J.D. Evaluation and treatment of resistant hypertension. Cardio Cogny Journal 2007;14(4):329-339.
5. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии 2010;3:5-27.
6. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 Guidelines management of arterial hypertension of European Society of the Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESH). J. Hypertens 2013;31:1281-1357.

7. Козловская, И.Л. Лечение резистентной артериальной гипертонии: новые перспективы / И.Л. Козловская, О.С. Булкина, Ю.А. Карпов. Кардиология 2012;25:1238-1243.
8. Brown M.A., Buddle M.J., Martin A. Is resistant hypertension really resistant? Am J Hypertens 2001;14(12):1263-1269.
9. Garg J.P., Elliott W.J., Folker A. et al. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. Am J. Hypertens 2005;18(5):619-626.
10. Kaplan N. Systolik Blood Pressure a determinant of Comorbidity. Dallas, USA: Science Press, 2004:52.
11. Cushman W.C., Ford C.E., Cutler J.A., et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: The Antihypertensive and Lipid-Lowering and Treatment to Prevent Heart Attask Trial (ALLHAT). J Clin. Hypertens 2002; 4:393-404.
12. Lloyd-Jones D.M., Evans J.C., Larson M.G., O' Donnell C.J., Rocella E.J., Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. Hypertension. 2000;36:594-599.
13. 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.
14. Fromm M.F., Schmidt B.M., Pahl A. et al. CYP 3A5 genotype is associated with elevated blood pressure. Pharmacogenet. Genomics 2005;15(10):737-741.
15. Hannila-Handelberg T, Kontula R, Tikkanen T, et al. Common variants of the beta and gamma subunits of the epithelial sodium channel and their relation of the plasma renin and aldosterone levels in essential hypertension. BMC Medical Genetics 2005;6:4.
16. Wenzel K., Haase H., Wallukat G., et al. Potential relevance of $\alpha 1$ -adrenergic receptor autoantibodies in refractory hypertension. PloS ONE 2008; 3(11):e 3742.
17. Fagard RH. Exercise therapy in hypertensive cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis 2011; 53:404-411.
18. Методологические основы и аппаратное обеспечение поиска параметров электрического воздействия на синокаротидные рефлексогенные зоны / А.Г.Мрочек и [др.]. Доклады БГУИР 2016;7(101):155-158.
19. Ренальная денервация при резистентной артериальной гипертензии: результаты 5-летнего наблюдения / П.В. Глыбочко и [др.]. Терапевтический архив 2018;9:88-91.
20. Рипп, Т.М. Ренальная денервация: взгляд кардиолога / Т.М. Рипп, Т.Ф. Мордовин // Кардиология 2017;2:31-37.