

РЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ

Т. Чернявская, кандидат медицинских наук,
В. Задионченко, доктор медицинских наук, профессор,
Н. Данилова, кандидат медицинских наук,
З. Гринева, кандидат медицинских наук
МГМСУ им. А.И. Евдокимова
E-mail: Corona1974@mail.ru

Приверженность больных артериальной гипертензией лечению обычно ухудшается по мере увеличения числа назначаемых препаратов, сложности схемы лечения и затрат на лечение. Поэтому нужно стараться максимально упрощать режим терапии. Для сокращения числа назначаемых препаратов и кратности их приема следует отдавать предпочтение средствам пролонгированного действия, а также фиксированным комбинациям антигипертензивных препаратов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, контроль АД, комбинированная терапия, периндоприл, индапамид.

Артериальную гипертензию (АГ) считают резистентной, если при назначении 3 или более антигипертензивных препаратов разных классов (одним из которых должен быть диуретик) в адекватных дозах, близких к максимальным, не удается достичь в течение 6 нед целевого уровня АД (для большинства пациентов – <140/90 мм рт. ст. при исключении вторичного характера АГ) [1]. Резистентная гипертензия (РГ) широко распространена, с ней сталкиваются терапевты, кардиологи и другие специалисты. Точных данных о распространенности РГ в общей популяции нет, но, по результатам клинических исследований, она встречается в популяции с частотой 5–50%. Так, по результатам исследования ALLHAT, почти 47% пациентов остались резистентными к антигипертензивной терапии спустя 1 год после рандомизации, даже несмотря на жесткую схему титрования доз и комбинации препаратов, предусмотренную протоколом исследования. Сходные результаты получены в Syst-Eur Study (43% резистентных пациентов) [2].

Однако следует четко различать истинную РГ и псевдорезистентность, которая встречается наиболее часто. Причи-

ны псевдорезистентности можно условно подразделить так: врачиндуцированные; пациентиндуцированные; независимые (табл. 1).

Основные факторы риска (ФР) развития РГ – пожилой возраст; ожирение; чрезмерное потребление соли; хронические заболевания почек; сахарный диабет; гипертрофия левого желудочка; принадлежность к женскому полу. По данным Фремингемского исследования (Lloyd-Jones D. и соавт., 2000), пожилой возраст – самый значимый предиктор плохого контроля АД: участников исследования в возрасте >75 лет с поддающейся контролю АГ было в 4 раза меньше, чем в возрасте <60 лет. По данным тех же авторов (2002), еще один значительный предиктор устойчивости АГ к лечению – избыточная масса тела: пациентов с индексом массы тела (ИМТ) >30 кг/м² с хорошо контролируемым АД было на 1/3 меньше, чем с ИМТ <25 кг/м². Исходя из этого, очевидно, что частота диагностирования данного состояния будет увеличиваться по мере старения населения и увеличения распространенности ожирения. Прогноз течения РГ свидетельствует о значительном повышении степени риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенно у пациентов с длительной неконтролируемой гипертензией, которая часто сопровождается наличием сразу нескольких ФР ССЗ [7].

Специальных клинических рандомизированных исследований, посвященных изучению причин возникновения РГ, не проводилось, в связи с чем механизмы возникновения резистентности изучены недостаточно. В частности, практически отсутствуют данные о возможности генетической предрасположенности к возникновению РГ [2].

Для диагностики РГ нужны надежные, эффективные и легковоспроизводимые методы измерения АД, позволяющие подтвердить постоянно повышенный его уровень; это поможет выявить ситуации псевдорезистентности, особенно такие, как недостаточный уровень контроля АД вследствие несоблюдения больным режима терапии или гипертензия «белого халата». Неправильное измерение АД может привести к гипердиагностике АГ. Наиболее распространенные ошибки методологии измерения АД – измерение АД без предшествующего 5-минутного отдыха; использование манжетки несоответствующего размера; чрезмерно быстрое выпускание воздуха из манжетки; измерение АД на 1 руке, в результате чего фиксируются высокие показатели АД, которые расцениваются как патологические.

Эффект «белого халата» – ситуация, когда показатели АД повышены во время пребывания пациента в клинике, в то время как на амбулаторном этапе они фиксируются в пределах нормы; при этом, как правило, отсутствуют поражения органов-мишеней и степень сердечно-сосудистого риска меньше, чем у пациентов с истинной АГ [7, 8]. Иссле-

Таблица 1

Причины псевдорезистентности

Врачиндуцированные	Пациентиндуцированные	Независимые
Неточность измерения АД; неоптимальное назначение лекарственной терапии; недооценка проблемы переносимости назначенных препаратов; нерешенная проблема лекарственных взаимодействий; необоснованные рекомендации по ограничению физической активности; невнятные рекомендации по модификации диеты; отсутствие доверительных отношений с пациентом	Низкая приверженность лечению; чрезмерное потребление жидкости; чрезмерное потребление соли; курение; злоупотребление алкоголем, кофеином; стрессы; малоподвижный образ жизни	Псевдогипертензия; гипертензия «белого халата»; ожирение и гиперинсулинемия; синдром ночного апноэ; беспокойство и приступы паники; хроническая боль; быстрая инактивация препаратов, связанная с генетически детерминированными особенностями процессов их метаболизма

дования указывают на более высокую распространенность эффекта «белого халата» среди пациентов с РГ (20–30%), чем в общей популяции больных АГ [1, 2]. Данный феномен рассматривается как проявление стрессиндуцированной гипертонии. У пациентов с эффектом «белого халата» часто повышена чувствительность к антигипертензивным препаратам, которые значительно снижают «домашнее» АД и могут вызывать симптомы гипотензии. Такие больные нередко самостоятельно отменяют гипотензивные препараты или начинают принимать их беспорядочно, что значительно затрудняет их ведение и снижает комплаентность. Несмотря на достаточную простоту диагностики эффекта «белого халата», заключающуюся в отслеживании внеофисного давления путем суточного мониторирования (СМАД) и (или) ведения дневника самоконтроля АД, клиницисты часто недооценивают его распространенность и значимость, что приводит к ошибкам в подборе схем лекарственной терапии и снижению эффективности лечения.

Наверное, самая значимая проблема терапии АГ – низкая приверженность лечению, способствующая неэффективному контролю АД. Комплаентность определяется как способность пациента следовать клиническим рекомендациям врача по модификации образа жизни и приему лекарственных препаратов. Прием лекарственных препаратов в соответствии с врачебными назначениями – наиболее значимая характеристика комплаентности [8].

Ретроспективные исследования указывают на то, что приблизительно 40% пациентов с недавно диагностированной АГ прекращают прием антигипертензивных препаратов в 1-й год лечения. На протяжении 5–10 лет <40% пациентов продол-

жают прием назначенных антигипертензивных препаратов. Низкая приверженность лечению чаще встречается на начальных этапах терапии, особенно среди молодых пациентов [9]. У пациентов, обследованных специалистами, приверженность лечению выше. В ретроспективном анализе, проведенном в клинике по лечению АГ, установлено, что слабая мотивация к лечению была важным фактором плохого контроля АД. Мотивация больного тем выше, чем чаще он посещает клинику. Несмотря на дороговизну и сложность организации такого подхода, значительно улучшить результаты лечения позволяет мультидисциплинарный подход, предусматривающий согласованную работу команды специалистов: кардиолога, терапевта, фармацевта, диетолога, медсестры. Вовлечение пациента в процесс контроля АГ (самостоятельное регулярное измерение АД дома и ведение дневника) улучшает приверженность лечению, а участие членов семьи больного позволяет максимально повысить эффективность контроля ФР, связанных с образом жизни пациента [9].

Недостаточный контроль АД отличается от рефрактерности к лечению. Чтобы сделать заключение о неэффективности антигипертензивной терапии, необходимо быть уверенными в том, что пациент точно соблюдает предписания врача, а также исключить влияние препаратов, способных изменить истинный уровень АД (табл. 2).

Учитывать лекарственные взаимодействия и идентифицировать эффекты лекарственных препаратов, снижающих эффективность антигипертензивной терапии, крайне важно, так как это помогает индивидуально оптимизировать терапию у пациентов с учетом механизма действия применяемых препаратов.

Таблица 2

Препараты, способные изменить истинный уровень АД

Лекарственные средства, которые могут влиять на уровень АД	Клиническая значимость
Стероиды	АГ регистрируется более чем у 20% пациентов, принимающих кортикостероиды. Их прием может быть причиной резистентности АГ. Дополнительный ФР развития РГ – пожилой возраст. Стероиды обладают минералокортикоидной активностью. Их прием в средних дозах может приводить к псевдогиперальдостеронизму (задержка натрия, гиперволемия, гипокалиемия с метаболическим алкалозом и подавление плазменного уровня ренина и альдостерона). Для снижения АД и преодоления рефрактерности необходим отказ от применения стероидов. В случаях, когда терапия стероидами обязательна, эффективны диуретики, особенно антагонисты минералкортикоидных рецепторов
НПВП, включая ацетилсалициловую кислоту	НПВП могут потенцировать повышение АД и конкурировать с антигипертензивными препаратами, они на 40% повышают риск развития АГ. НПВП взаимодействуют с некоторыми антигипертензивными препаратами, такими, как диуретики, β-блокаторы, ИАПФ, но не с антагонистами кальция – препаратами центрального действия, антигипертензивная эффективность которых не связана с продукцией простагландинов. Индометацин, пироксикам, напроксен вызывают значительное повышение АД, тогда как полные дозы ацетилсалициловой кислоты оказывают наименьшее воздействие на уровень АД. Минимальные дозы ацетилсалициловой кислоты не влияют на показатели АД у пациентов с АГ. Селективные препараты – ингибиторы циклооксигеназы-2 (целекоксиб, рофекоксиб) – не приводят к повышению АД и не оказывают дозозависимого действия на АД. Метаанализы показали, что НПВП способствуют увеличению среднего АД на 4–5 мм рт. ст. Они являются причиной задержки натрия, повышения чувствительности к прессорным гормонам
Симпатомиметики (деконгестанты, таблетки для похудения, кокаин)	Могут приводить к росту АД у нормотоников и пациентов с АГ. Присоединение к антигипертензивной схеме α-блокаторов, α- и β-блокаторов нивелирует данные эффекты. Большинство аноректиков, нежелательных для применения, представляют собой комбинации антигистаминоподобных веществ и адренергических агонистов (обычно фенилпропаноламин, эфедрин, псевдоэфедрин или кофеин). α-Адренергическая интоксикация, индуцированная назальными и пероральными деконгестантами и противокашлевыми препаратами, содержащими большие дозы оксиметазолина, фенилэфрина, эфедрина, может индуцировать АГ или усугублять уже имеющуюся патологию. Препараты выбора – α-блокаторы, α- и β-блокаторы
Ингибиторы MAO	Подавляют или инактивируют фермент MAO, расщепляющий норадреналин и серотонин, а также препятствуют окислительному дезаминированию тирамина в печени и кишечнике, способствуя повышению его концентрации в плазме крови. Тирамин содержится в некоторых пищевых продуктах: бобах, шоколаде, твердом сыре, маринованной сельди, печени цыпленка, красных винах отдельных марок, пиве. Накопление тирамина в организме повышает уровень норадреналина, а следовательно, и уровень АД

Лекарственные средства, которые могут влиять на уровень АД	Клиническая значимость
Стимуляторы (метилфенидат, дексметилфенидат, декстроамфетамин, амфетамин, метамфетамин, модафинил)	В основе их действия лежит стимулирование высвобождения катехоламинов (норадреналина, серотонина, дофамина) и торможение их обратного захвата. Регулярное использование этих препаратов увеличивает вероятность мозговых кровоизлияний, повышения АД, возникновения аритмии
Никотин	Курение приводит к транзиторному повышению АД, увеличению его вариабельности. При большом количестве выкуриваемых сигарет продолжительность эпизодов гипертонии растет. Антигипертензивная эффективность β-адреноблокаторов у курящих больных АГ снижается
Алкоголь	Злоупотребление алкоголем (хроническая алкогольная интоксикация) приводит к повышению АД у нормотоников и индуцированию резистентности к антигипертензивным препаратам. Существуют дозозависимые гипертензивные эффекты алкоголя. Основной способ лечения – прекращение или уменьшение употребления спиртных напитков. В некоторых случаях прекращение приема алкоголя не улучшает контроля АД
Трициклические антидепрессанты	Трициклические антидепрессанты препятствуют гипотензивным эффектам адреноблокаторов, что может приводить к значительному повышению АД. Эти препараты предупреждают накопление антигипертензивных препаратов в адренергических нервных окончаниях, где они блокируют передачу нервного возбуждения. Подобные взаимодействия описаны и для других гипотензивных препаратов (метилдопа, клонидин)
Половые гормоны	Пероральные контрацептивы способны индуцировать АГ приблизительно в 5% случаев при использовании комбинаций эстрогенов и прогестинов в высоких дозах в течение >5 лет. ФР возникновения и усугубления АГ являются курение, ожирение, раса (афроамериканцы), диабет, почечная патология. Описаны случаи развития злокачественной АГ на фоне приема оральных контрацептивов. Еще одна группа риска развития РГ – мужчины, принимающие эстрогены с целью лечения рака предстательной железы. Даназол – полусинтетический андроген, используемый для лечения эндометриоза, наследственного ангионевротического отека – может приводить к гиперволемии и усугублению АГ
Циклоспорин	Часто применяется при трансплантации органов, обладает нефротоксичностью и способностью повышать АД. У 25–95% пациентов, принимающих этот препарат, АГ развивается через несколько недель или месяцев. Механизм развития АГ связывают с активацией циклоспорином симпатико-адреналовой системы, угнетением натрийуреза, перегрузкой объемом, нарушением NO-опосредованной вазодилатации и активацией высвобождения эндотелина-1. При лечении больных с циклоспоринзависимой АГ необходимо учитывать наличие вазоконстрикции почечного артериального русла и снижение гломерулярной фильтрации, спровоцированных циклоспорином. Во избежание нарастания азотемии и метаболического ацидоза следует ограничить прием диуретиков
Эритропоэтин	Эритропоэтин, используемый при анемии на фоне хронической почечной недостаточности, приводит к повышению гематокрита и, следовательно, к увеличению вязкости крови, что провоцирует вазоконстрикцию. Считают, что препарат усиливает системное сосудистое сопротивление вследствие его непосредственного действия на сосудистую стенку
Лакрица, корень солодки голой	Лакричная гипертензия связана с применением в лечебных целях корня солодки в качестве противовоспалительного, отхаркивающего и мочегонного средства. Действующее вещество корня солодки – глициризиновая кислота – способствует повышению содержания альдостерона и снижению уровня кортизона в плазме, а также увеличению экскреции кортизола. При этом развивается синдром, схожий с первичным гиперальдостеронизмом, поэтому препаратами выбора при антигипертензивной терапии в таких случаях являются блокаторы рецепторов альдостерона
Биологически активные соединения некоторых растений (эфедра или ма-хуанг)	Эфедрин, входящий в их состав, в химическом отношении и по действию на организм близок к адреналину. Он повышает АД, оказывает положительное инотропное действие на сердце, повышает ударный объем сердца и тонус периферических сосудов, дает стимулирующий и термогенный эффекты

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; MAO – моноаминоксидаза.

Успешное лечение всегда сопряжено с соблюдением правил модификации образа жизни, которые заключаются в изменении диеты и физической активности. Положительные результаты практически всегда дают снижение массы тела, регулярные физические упражнения, диета с высоким содержанием растительных волокон и низким – жиров и соли, ограничение употребления алкоголя (табл. 3).

Модификация питания и физической активности в большинстве случаев позволяет снизить дозы гипотензивных препаратов или даже отменить их.

Однако, кроме перечисленного, диагностический и терапевтический алгоритм в случае РГ должен включать в

себя поиск причин симптоматической АГ или недостаточного ответа на антигипертензивную терапию. К частым причинам вторичной симптоматической АГ относятся обструктивное апноэ сна, паренхиматозные заболевания почек, стеноз почечных артерий, первичный альдостеронизм, к более редким – феохромоцитоме, болезни или синдроме Кушинга, гиперпаратиреозидизм, коарктация аорты, опухоль головного мозга.

По данным эпидемиологических исследований, около 30% больных АГ имеют синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) той или иной степени тяжести [13]. СОАС характеризуется повторными эпизодами обструкции на уровне

верхних дыхательных путей, которые возникают во время сна и обычно сопровождаются снижением сатурации кислорода в крови. СОАС сочетается с повышением АД более чем в 60% случаев и является самой частой причиной развития РГ. Его выявляют у 2% женщин и 4% мужчин (преимущественно у лиц с ожирением) [4]. Обусловленная СОАС типичная ночная и утренняя АГ – преимущественно диастолическая – плохо поддается коррекции обычными гипотензивными препаратами. При наличии СОАС необходима его терапия. Лечение СОАС вспомогательной вентиляцией с поддержанием постоянного положительного давления в дыхательных путях во время сна (CPAP-терапия) улучшает контроль АД, хотя преимущества данного метода лечения в разных исследованиях оцениваются неодинаково. Так, в одном контролируемом исследовании у нормотензивных и гипертензивных пациентов через 9 нед применения положительного давления в воздухоносных путях (5,5 ч на ночь или в течение ночи) среднесуточное амбулаторное САД и ДАД снизилось соответственно на 10,3 и 9,5 мм рт. ст. [12]. В другом неконтролируемом исследовании 11 пациентов с РГ в течение 2 мес лечили созданием положительного давления в воздухоносных путях. Ночное и дневное амбулаторное САД снизилось у них соответственно на 14,4 и 9,3 мм рт. ст., а ночное ДАД – на 7,8 мм рт. ст. В других же исследованиях отмечен значительно меньший эффект от применения этого метода [13].

Обзор рандомизированных исследований по применению указанного метода лечения апноэ во сне позволяет предположить, что постоянное положительное давление в дыхательных путях может снижать АД у пациентов с АГ, причем эффект несколько выше у пациентов с тяжелым апноэ во сне и у больных, которые уже принимают антигипертензивные препараты [14].

В то же время данные о приоритетных антигипертензивных препаратах разных групп у больных с СОАС противоречивы. Так, существует ряд побочных эффектов при лечении некоторыми антигипертензивными препаратами, в частности угнетение тонуса мышц верхних дыхательных путей при лечении β-адреноблокаторами, α-метилдопой, а также метаболический алкалоз, вызванный диуретиками. В других работах подтверждаются положительные эффекты диуретиков в виде уменьшения числа эпизодов нарушения дыхания во время сна. Однозначно положительные результаты дает применение антагонистов кальция и ИАПФ. Получены данные об эффективности использования в госпитальных условиях фиксированной комбинации периндоприла и индапамида у больных АГ в сочетании с СОАС. Обследованы 20 пациентов с мягкой и умеренной АГ и СОАС. Пациентам после обследования в стационаре был назначен Нолипрел форте. В течение 10 дней ежедневно измеряли АД методом Короткова. Проводили СМАД до включения в исследование и на 2-й и 4-й неделе приема препарата Нолипрел форте. Отмечена достоверная нормализация основных показателей суточного профиля АД к концу 2-й недели и далее на протяжении всего исследования. Через 4 нед терапии приверженность лечению составила 100%. Таким образом, терапия препаратом Нолипрел форте оказалась высокоэффективной и безопасной в госпитальных условиях у больных АГ [15].

При лечении стеноза почечных артерий методом выбора является ангиопластика, которая эффективно снижает АД, но, по данным последних исследований, не улучшает прогноз ССЗ. Однако эти данные получены у пациентов без РГ, и возможность их экстраполяции на группу больных



МОЩНЫЙ ОТВЕТ ГИПЕРТОНИИ!

СОСТАВ. Нолипрел А Би-форте 10 мг/2,5 мг таблетки: периндоприла аргинин 10 мг и индапамид 2,5 мг. Содержит лактозу. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Эссенциальная гипертензия. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*.** Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки, предпочтительно утром перед приемом пищи. **Пациенты пожилого возраста:** следует назначать лечение после контроля функции почек и АД. **Почечная недостаточность:** на фоне терапии необходим регулярный контроль концентрации креатинина и калия в плазме крови. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ*.** Повышенная чувствительность к периндоприлу и другим иАПФ, индапамиду, другим сульфонидам, а также к другим вспомогательным компонентам, входящим в состав препарата; ангионевротический отёк в анамнезе (в том числе на фоне приёма других ингибиторов АПФ); наследственный/идиопатический ангионевротический отёк, гипокалиемия; умеренная и тяжёлая почечная недостаточность (КК менее 60 мл/мин). Выраженная печёночная недостаточность (в том числе с энцефалопатией); одновременный приём препаратов, удлиняющих интервал QT; беременность и кормление грудью. Из-за отсутствия достаточного клинического опыта препарат не следует применять у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также у пациентов с нелеченой декомпенсированной сердечной недостаточностью. Не рекомендуется одновременный прием с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и лития и у пациентов с повышенным содержанием ионов калия в плазме крови. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ*.** Комбинации, не рекомендуемые к применению: препараты лития, калийсберегающие диуретики, препараты калия. **Комбинации, требующие особого внимания:** баклофен, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты, гипогликемические средства для приема внутрь (производные сульфонилмочевины) и инсулины; препараты, способные вызвать аритмию типа «пируэт», гипокалиемию; сердечные гликозиды. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*.** Гипокалиемия, парестезии, головная боль, астеня, головокружение, вертиго, нарушения зрения, шум в ушах, гипотензия, сухой кашель, одышка, сухость во рту, тошнота, рвота, боль в животе, боль в эпигастрии, нарушение вкусового восприятия, снижение аппетита, диспепсия, запор, диарея, кожная сыпь, зуд, макулопапулезная сыпь, спазмы мышц. ***Более подробную информацию см. в Полной инструкции по медицинскому применению препарата.** Регистрационное удостоверение выдано фирме «Лаборатории Сервье», Франция. По всем вопросам обращаться в представительство АО «Лаборатории Сервье».

На правах рекламы.



Адрес: Москва, 115054, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01.

Таблица 3

Способы модификации образа жизни

Модифицируемые факторы образа жизни	Клиническая значимость
Снижение массы тела	У пациентов с РГ эффективность снижения массы тела в специальных исследованиях не доказана; однако нормализация данного показателя оказывает положительное влияние на уровень АД и часто позволяет уменьшить число назначаемых препаратов. По данным метаанализа, снижение массы тела на 10 кг способствует уменьшению САД на 6 мм рт. ст. и ДАД на 4,6 мм рт. ст. Наиболее значимый эффект при этом получен у пациентов, уже применяющих антигипертензивную терапию. Несмотря на трудность достижения нормальной массы тела и еще большую трудность ее поддержания, такая задача должна ставиться перед каждым пациентом с ожирением или избыточной массой тела
Ограничение потребления соли	Обладает несомненной пользой для пациентов с АГ. В среднем ограничение потребления соли приводит к снижению уровня САД на 5–10 мм рт. ст., а ДАД – на 2–6 мм рт. ст. У пациентов старших возрастных групп этот эффект выражен больше. Специальные исследования такого подхода у пациентов с РГ не проводились. Тем не менее у больных, у которых контроль АД не достигался применением комбинации ИАПФ и гидрохлортиазида, рацион со сниженным содержанием соли в течение 1 мес снижал САД на 9 мм рт. ст., а ДАД – на 8 мм рт. ст. Таким образом, уменьшение потребления соли (в идеале – до <100 мэкв натрия/сут) следует рекомендовать всем пациентам с РГ
Ограничение приема алкоголя	Значительно улучшает контроль АД как вследствие уменьшения отрицательных физиологических эффектов алкоголя, так и благодаря повышению приверженности больного лечению. Суточный прием алкоголя должен составлять ≤2 доз в сутки (1 доза ~ 25 мл этанола) для мужчин и ≤1 дозы в сутки для женщин или пациентов с недостаточной массой тела
Физические нагрузки	Метаанализ исследований, в которые были включены нормотензивные и гипертензивные пациенты, показал, что регулярные аэробные упражнения приводили к снижению САД в среднем на 4 мм рт. ст., ДАД – в среднем на 3 мм рт. ст. Эти данные со всей очевидностью свидетельствуют, что пациентам с АГ следует рекомендовать упражнения длительностью минимум 30 мин ежедневно
Диета с высоким содержанием растительных волокон и низким содержанием жиров	Данная диета, а также рацион с высоким содержанием фруктов и овощей, калия, магния, кальция и низким содержанием жиров (в первую очередь – насыщенных) способствуют уменьшению САД и ДАД соответственно на 11,4 и 5,5 мм рт. ст. Преимущество указанной диеты не изучались отдельно у пациентов с РГ, но, очевидно, можно ожидать определенного эффекта и у них

Примечание. САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД.

РГ требует изучения. Более того, необходимо отметить, что приблизительно у 20% пациентов на протяжении 1 года может возникать рестеноз почечных артерий, что приводит к постепенному повышению уровня АД в послеоперационном периоде.

В литературе приводятся противоречивые сведения о необходимости эндоваскулярной реваскуляризации большинства атеросклеротических образований. Преимущества интенсивной медикаментозной терапии перед ангиопластикой со стентированием у пациентов как с контролируемым АД, так и с РГ до конца не выяснены. Однако плохо контролируемая АГ является главным фактором сердечно-сосудистого риска, поэтому в случае безуспешности медикаментозной терапии необходимо рассматривать вопрос о целесообразности эндоваскулярной ангиопластики со стентированием или без него.

В настоящее время закончилось исследование CORAL, показавшее, что стентирование почечных артерий в комплексе с медикаментозной терапией не дает существенных преимуществ в отношении предупреждения клинических осложнений у пациентов с атеросклеротическим поражением почечных артерий и АГ или с хроническими заболеваниями почек [19].

Рекомендации по медикаментозному лечению РГ в основном остаются эмпирическими, что объясняется трудностями систематической оценки применения комбинаций 3 или 4 препаратов, высоким сердечно-сосудистым риском у таких пациентов, наличием у них других заболеваний и соответственно приемом других медицинских препаратов, затрудняющим интерпретацию результатов.

Часто обнаруживается, что у пациентов с РГ рефрактерность к лечению частично связана с отсутствием или недостаточным использованием диуретиков. После определения сердечного выброса, сосудистого сопротивления и внесосудистого объема исследователи из клиники MAYO [1] обнаружили, что пациенты, направленные в клинику по поводу РГ, часто имеют скрытое увеличение объема внеклеточной жидкости, которое лежит в основе рефрактерности к лечению. Контроль АД у таких больных улучшался путем назначения или увеличения доз диуретиков. При ретроспективной оценке данных исследования выяснилось, что недостаточный контроль АД часто был связан с применением неоптимальных режимов лечения, которые в последующем были модифицированы добавлением диуретика, или увеличением его дозы, или путем изменения класса назначаемого диуретика, исходя из результатов исследования функции почек.

У большинства пациентов использование пролонгированных форм тиазидоподобных диуретиков оказывается наиболее эффективным. В исследовании АФИНА показано, что назначение или добавление к терапии у женщин с неконтролируемой АГ индапамида с контролируемым высвобождением (арифон ретард) позволяет добиться лучшего контроля уровня АД, чем произвольная тактика лечения [18]. На фоне применения индапамида с контролируемым высвобождением в течение 12 нед эффективность достижения целевых уровней АД увеличилась в 2 раза и в результате в 2 раза снизилась частота обращений за медицинской помощью, главным образом – по экстренным показаниям.

У пациентов с хроническим заболеванием почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) для эффективного контроля

объема циркулирующей жидкости и АД должны использоваться петлевые диуретики. По данным одного из исследований, увеличение диуреза путем применения фуросемида значительно улучшало контроль АД у 12 пациентов старшего возраста с АГ, у которых АД не поддавалось контролю даже при использовании комбинированного лечения. При этом следует помнить, что фуросемид – относительно короткодействующий препарат и принимать его требуется по меньшей мере 2 раза в сутки. Возможно применение петлевых диуретиков с более длительным периодом действия, таких как Торсемид [2].

Тиазидные диуретики особенно эффективны при использовании в режиме комбинированного лечения, что значительно улучшает контроль АД. В исследовании Affairs Single Drug Therapy Cooperative Study пациенты, у которых АД (ДАД > 90 мм рт. ст.) не контролировалось применением одного из антигипертензивных препаратов (тиазидный диуретик, ИАПФ, β -блокатор, антагонист кальция, α -блокатор или центральный агонист α -рецептора), были переведены на один из других препаратов. При отсутствии эффекта дополнительно назначался 1-й препарат. Сравнивали 2 комбинации препаратов – с тиазидным диуретиком и без него, и 1-я оказалась более эффективной [4].

Комбинированная терапия позволяет контролировать АД у большинства больных. В комбинацию, как правило, включают препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, в сочетании с диуретиком. По данным исследования ПИФАГОР, наиболее часто врачи используют фиксированную комбинацию периндоприла и индапамида [20]. Ее эффективность изучена во многих международных и российских клинических исследованиях.

В многоцентровом открытом проспективном исследовании СТРАТЕГИЯ А (Российская программа по оценке эффективности Нолипрела А форте у пациентов с АГ высокого риска и недостаточным контролем АД) изучалась возможность оптимизации лечения больных АГ с помощью периндоприла аргинина и индапамида – соответственно 5 и 1,25 мг (Нолипрел А форте) у 3680 больных АГ высокого и очень высокого риска, имеющих, несмотря на постоянный в течение ≥ 4 нед прием антигипертензивных препаратов, САД > 140 мм рт. ст. и (или) ДАД > 95 мм рт. ст. [16]. К предшествующей терапии всем включенным в исследование больным был добавлен Нолипрел А форте. Пациентам, ранее получавшим с антигипертензивной целью ИАПФ/сартаны или диуретики, эти препараты заменяли фиксированной комбинацией периндоприла аргинина и индапамида со следующего дня терапии. При необходимости дозу Нолипрела А форте удваивали (2 таблетки в сутки). На фоне лечения Нолипрелом А форте (1 или 2 таблетки) через 3 мес у 2296 больных АГ, завершивших исследование, САД снизилось до 128,7 мм рт. ст. ($-29,6$ мм рт. ст.; $p < 0,00001$), ДАД – до 80 мм рт. ст. ($-15,1$ мм рт. ст.; $p < 0,00001$). Исследование СТРАТЕГИЯ А показало, что добавление или перевод на фиксированную комбинацию периндоприла аргинина и индапамида – соответственно 5 и 1,25 мг – позволяет достигнуть целевого уровня АД у 81,5% больных, ранее не контролировавших АГ.

Неадекватные дозы препаратов (часто неоправданно низкие) не позволяют получить желаемый эффект, что заставляет больного сомневаться в успехе лечения, а врача – увеличивать число назначаемых таблеток и препаратов. Так, во время 2-летнего наблюдения D. Berlowitz и соавт. (1998) установили, что практически врачи увеличивали дозы пре-

паратов только в 26% случаев неэффективного контроля АГ. Если доза препарата была недостаточной, больного нельзя считать резистентным к терапии. Существенное преимущество Нолипрела – его выпуск в разных дозах, что облегчает врачам его назначение и повышает приверженность пациентов лечению. Препарат выпускается в 3 дозировках: Нолипрел А (2,5 мг периндоприла + 0,625 мг индапамида); Нолипрел А форте (5 мг периндоприла + 1,25 мг индапамида); Нолипрел А Би-форте (10 мг периндоприла + 2,5 мг индапамида).

Применение Нолипрела А Би-форте доказало возможность снижать АД даже у пациентов с плохо контролируемой АГ, что было продемонстрировано результатами российской программы ФОРТИССИМО, в которой приняли участие 2120 больных с отсутствием контроля АГ на фоне терапии свободными или фиксированными комбинациями ИАПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина-II с диуретиком гидрохлортиазидом [21]. Назначение Нолипрела А Би-форте способствовало значительному снижению АД – со 171/99 до 130/80 мм рт. ст. в течение первых 3 мес наблюдения, причем снижение АД до 149/89 мм рт. ст. было зарегистрировано уже через 2 нед лечения. Целевой уровень АД был достигнут у 84% больных, у которых комбинированная терапия ранее была неэффективной. Быстрое достижение антигипертензивного эффекта сопровождается как повышением приверженности пациентов терапии, так и улучшением прогноза.

Еще 1 проспективное открытое исследование антигипертензивной эффективности и переносимости Нолипрела А Би-форте у пациентов с неконтролируемой АГ и сахарным диабетом типа 2 (СД2) – ПРАКТИК – продемонстрировало эффективность этого препарата даже у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. В исследовании были включены 762 пациента – мужчины и женщины старше 40 лет с эссенциальной АГ и СД2. Они ранее не получали антигипертензивную терапию и имели уровень АД > 160/100 мм рт. ст., но < 200/120 мм рт. ст. или ранее получали антигипертензивную терапию, но не достигли целевых уровней АД (АД > 140/90 мм рт. ст., но < 200/120 мм рт. ст.). Всем пациентам назначали Нолипрел А Би-форте. Назначение Нолипрела А Би-форте способствовало достоверному снижению САД и ДАД соответственно на 44,7 и 21,2 мм рт. ст. и достижению целевого уровня АД < 140/90 мм рт. ст. у 74,8% больных. Доля пациентов с АГ и СД2, которые достигли АД < 135/85 мм рт. ст. к концу исследования, составила 62,4%, АД < 130/80 мм рт. ст. – 19,3%. Доля пациентов, у которых к концу наблюдения САД снизилось на ≥ 20 мм рт. ст., а ДАД – на ≥ 10 мм рт. ст., составила 94,6%, что дополнительно свидетельствовало о высокой эффективности примененной комбинации. У пациентов с тяжелой АГ (АД $\geq 180/110$ мм рт. ст.) среднее снижение САД и ДАД к концу исследования составило соответственно 51,6 и 25,4 мм рт. ст., а целевой уровень АД (< 140/90 мм рт. ст.) был достигнут у 66,1%. Благодаря эффективному снижению АД на фоне терапии Нолипрелом А Би-форте у 79,3% больных СД2 и АГ наблюдалось уменьшение сердечно-сосудистого риска. Терапия Нолипрелом А Би-форте была эффективной вне зависимости от исходного состояния функции почек или принимаемой ранее терапии. Однако более выраженный антигипертензивный эффект наблюдался у пациентов, которые ранее получали монотерапию диуретиками или двухкомпонентной комбинацией ИАПФ с другими препаратами. Терапия Нолипрелом А Би-форте хорошо переносилась пациентами [17].

Приверженность больного лечению обычно ухудшается по мере увеличения числа назначаемых препаратов, сложности схемы лечения и затрат на лечение. Поэтому нужно стараться максимально упрощать режим лечения. Так, следует отдавать предпочтение средствам с пролонгированным действием для сокращения числа назначаемых препаратов и кратности их приема, а также фиксированным комбинациям антигипертензивных препаратов.

По современным данным, истинная резистентность к терапии встречается не так часто — в 1–11% случаев в специализированных отделениях; это — не более 5% всей популяции больных АГ. В остальных же случаях удается достичь целевого уровня АД после оптимизации индивидуальной тактики лечения [1].

Литература

- Calhoun D., 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: 1403–19.
- Brookes L. New Guidelines for Resistant Hypertension From the AHA, Plus Targets, Treatments, and Marriage. *Medscape Cardiology*, 2008.
- Chobanian A., Bakris G., Black H. et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // *Hypertension*. – 2003; 42: 1206–52.
- Hajjar L., Kotchen T. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000 // *JAMA*. – 2003; 290: 199–206.
- Lloyd-Jones D., Evans J., Larson M. et al. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community // *Hypertension*. – 2000; 36: 594–9.
- Pickering T., Hall J., Appel L. et al. Recommendations of blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: blood pressure measurement in humans. A Statement for Professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research // *Circulation*. – 2005; 111: 697–716.
- Brown M., Cruickshank J., Dominiczak A. et al. Executive Committee, British Hypertension Society. Better blood pressure control: how to combine drugs // *J. Hum. Hypertens*. – 2003; 17: 81–6.
- Pimenta E., Gaddam K., Oparil S. Mechanisms and Treatment of Resistant Hypertension // *J. Clin. Hypertens*. – 2008; 10 (3): 239–44.
- Calhoun D. Resistant or difficult-to-treat hypertension // *J. Clin. Hypertens*. – 2006; 8: 181–6.
- Okonofua E., Simpson K., Jesri A. et al. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the healthy people 2010 blood pressure control goals // *Hypertension*. – 2006; 47: 345–51.
- Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Мартынюк Т.В. и др. Итоги Российского исследования СТРАТЕГИЯ А (росСийская многоцентровая программа по оценке эффективности Нолипрела А форТе у пациентов с артериальной Гипертонией высокого риска с недостаточным контролем артериального давления) // *Consilium Medicum*. – 2012; 14 (1): 5–12.
- Peppard P., Young T., Palta M. et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension // *New Engl. J. Med.* – 2000; 342 (18): 1378–84.
- Brooks D., Horner L., Kozar C. et al. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model // *J. Clin. Invest.* – 1997; 99: 106–9.
- Mayer J., Becker H., Brandenburg U. et al. Blood pressure and sleep apnea: Results of long-term nasal continuous positive airway pressure therapy // *Cardiology*. – 1991; 79: 84–92.
- Литвин А.Ю., Чазова И.Е., Аксенова А.В., Колос И.П. Эффективность фиксированной комбинации периндоприла и индапамида у больных артериальной гипертензией в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна в госпитальных условиях // *Кардиоваск. тер. и профилакт.* – 2006; 5 (8): 17–21.
- Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Мартынюк Т.В. Первые итоги Российского исследования СТРАТЕГИЯ А (росСийская программа по оценке эффективности Нолипрела А форТе у пациентов с артериальной Гипертонией высокого риска и недостаточным контролем артериального давления) — на пути оптимизации антигипертензивной терапии у больных АГ высокого риска // *Системные гипертензии*. – 2010; 4: 41–8.
- Сиренко Ю.Н., Маньковский Б.Н., Радченко А.Д. и др. Результаты проспективного открытого исследования по оценке Антигипертензивной эффективности и переносимости Нолипрела Би-форте у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа (исследование ПРАКТИК) // *Артериальн. гипертенз.* – 2012; 4 (24): doi: <http://www.mif-ua.com/archive/article/33308>.
- Глезер М.Г., Сайгигов Р.Т. Результаты исследования АФИНА // *Кардиология*. – 2009; 6: 19–26.
- Christopher J., Cooper M., Timothy P. et al. Stenting and Medical Therapy for Atherosclerotic Renal-Artery Stenosis // *New Engl. J. Med.* – 2014; 370 (1): 13–22.
- Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л. Аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III) // *Фарматека*. – 2009; 12: 98–103.
- Карпов Ю.А. Программа ФОРТИССИМО: преимущества фиксированной полнодозовой комбинации периндоприла аргинина и индапамида в лечении плохо контролируемой артериальной гипертензии // *Кардиология*. – 2013; 3: 37–43.

RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION: DIFFERENTIAL APPROACH TO THERAPY

*T. Chernyavskaya, Candidate of Medical Sciences; Professor
V. Zadionchenko, MD; N. Danilova, Candidate of Medical Sciences;
Z. Grineva, Candidate of Medical Sciences
A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry*

The larger number of used drugs, the more complexity of a treatment regimen, and the higher cost of treatment usually deteriorate its adherence in hypertensive patients. Therefore, one must try to maximally simplify the treatment regimen. Thus, preference should be given to long-acting agents for the number of used drugs and their administration frequency to be reduced, as well as to fixed-dose antihypertensive drug combinations.

Key words: arterial hypertension, blood pressure monitoring, combined therapy, perindopril, indapamide.