

УДК 616.12–008.331.1–07

<https://doi.org/10.30702/card:sp.2019.08.037/0318398>

**Батушкін В. В.<sup>1</sup>**, д-р мед. наук, професор

**Герман Н. А.<sup>2</sup>**, лікар-кардіолог

<sup>1</sup>ВПНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Київська міська клінічна лікарня № 5, м. Київ, Україна

## Низькоренінова форма артеріальної гіпертензії як варіант полірезистентності до терапії. Успішний досвід лікування

**Резюме.** Представлено випадок перебігу резистентної АГ до звичайної медикаментозної терапії – низькоренінової форми – та наведено алгоритм медикаментозного лікування.

Хвора К., 72 років, скаржилася на стискальний головний біль, запаморочення, загальну слабкість, відчуття тривоги, що пов'язані з періодичними підвищеннями АТ до 190–200/90 мм рт. ст. кілька разів на добу. Тривалий перебіг хвороби та відсутність стійкого ефекту від лікування призвели до психічного виснаження, емоційної нестабільності, порушень сну. Останнім часом приймала комбінацію периндоприл – індапамід – амлодипін у максимальній дозі. На ЕКГ та ЕхоКГ – ознаки помірної гіпертрофії лівого шлуночка. Діастолічна дисфункція за типом порушення – розслаблення. Діагноз: гіпертонічна хвороба II стадії, 2-го ступеня, ризик 3. Кризовий перебіг. Астено-вегетативний синдром.

До попередньої терапії додано небіволол, екстракт пасифлори.

Через 1 тиждень лікування стан не покращився, протягом доби спостерігалися миттєві, не провоковані зовнішніми причинами підвищення АТ до 180–200 мм рт. ст., які жінка спробувала купірувати каптоприлом з гідрохлортиазидом, фармадипіном. Останній зумовлював різке почервоніння шкіри лица та тіла, свербіж і набрякання нижніх кінцівок.

Ураховуючи незадовільний ефект комплексної гіпотензивної терапії, непрацездатний стан, 30.04.2019 р. хвору було госпіталізовано. Замість периндоприлу призначено телмісартан у дозі 80 мг на добу (переважно впливає на вегетативний дисбаланс), замість небівололу – карведилол (дає додатковий альфа-блокуючий ефект). Залишилися індапамід та амлодипін. З огляду на психостенічні явища вираженого соматоформного розладу хворій призначений амітриптилін 0,25 мг на ніч.

Протягом наступних декількох днів у хворої кількість гіпертонічних кризів дещо зменшилася, однак вона продовжувала скаржитися на головний біль, загальну слабкість, підвищення АТ протягом дня. Ураховуючи недостатній (суб'єктивний) гіпотензивний ефект лікування, хворій проведений 24-годинний автоматичний моніторинг АТ, під час якого визначалися багаторазові підвищення АТ (максимально до 182/98 мм рт. ст.) переважно в денний час. Через 10 днів, незважаючи на модифікацію терапії – заміну телмісартану на лізиноприл, у тому числі в максимальних дозах, призначення лерканідипіну 10 мг замість амлодипіну (хвора скаржилася на набряки), додавання верошпірону 25–50 мг – у неї відзначалося підвищення АТ до 170–180/

---

90–100 мм рт. ст., що лікували додатковим уведенням урапідилу, інфузією сірчаноокислої магnezії, сечогінних. Незважаючи на нормальні ехографічні показники надниркових залоз, нормальний рівень калію в сироватці (4,2 ммоль/л), неефективність гіпотензивного ефекту верошпірону, хворій було призначено подальше обстеження щодо патології надниркових залоз.

При добовому об'ємі сечі 2650 мл, у вертикальному положенні (протягом перших 2 годин після сну) були отримані такі лабораторні результати: ренін активований < 0,01 нг/мл (норма 7,54–42,3), альдостерон – 7,5 нг/мл (норма 7–30), метанефрини загальні – 46,9 мкг/24 год (норма 25–312).

Беручи до уваги низький рівень реніну при нормальних показниках альдостерону та метанефринів, хворій були відмінені препарати, що блокують РААС, і призначено моксонідин у дозі 0,3 мг 2 рази на добу. Протягом наступних 4 днів амбулаторного спостереження хворої АТ був стабілізований на максимальних показниках 120–130/60–70 мм рт. ст.

Катамнез: через 8 днів, хвора телефоном повідомила про поступове зниження систолічного АТ до 110–120 мм рт. ст., гіпертонічних кризів не спостерігалось. Повторний 24-годинний автоматичний моніторинг АТ визначив середній рівень АТ 118/75 мм рт. ст. (максимальний 134/93 мм рт. ст. під час навантаження).

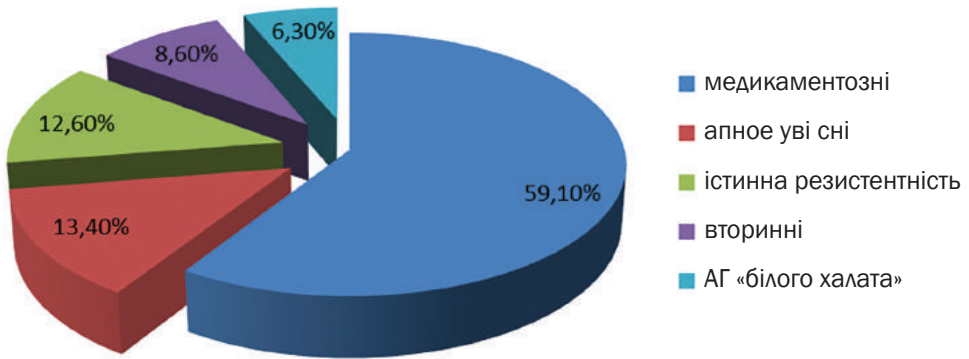
Зважаючи на результати показників максимального та мінімального АТ протягом доби, рекомендовано зменшити дозу моксонідину до 0,2 мг двічі на добу.

У статті наведені особливості використання моксонідину у хворих з АГ без та при коморбідності, наведені результати порівняльних досліджень.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, резистентна форма, низький рівень реніну в плазмі, блокада імідазолінових рецепторів, моксонідин.

Систолічний артеріальний тиск (АТ) вважається головним фактором передчасної смерті у світі. Десять мільйонів смертей унаслідок підвищення АТ фіксується щорічно [1–3]. За минулий рік смертність і захворюваність, пов'язані з артеріальною гіпертензією (АГ), зросли в 1,4 рази порівняно з 1990 роком. Найбільша кількість смертей, зумовлених підвищенням систолічного АТ, у хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС) – 4,9 млн випадків, геморагічним інсультом – 2 млн випадків, ішемічним інсультом – 1,5 млн осіб [4]. Сучасним універсальним стандартом лікування вважається трикомпонентна медикаментозна терапія, яка включає інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) (або сартан), діуретик та антагоніст кальцію дигідропіридинового ряду [4].

На практиці лікар часто стикається з резистентною до призначених ліків АГ. Серед основних причин резистентності неадекватна медикаментозна терапія вважається основною (рисунок 1). Вона спостерігається майже у 60 % випадків [5]. Лікарям-практикам необхідно пам'ятати про конституціональні форми – у хворих із синдромом обструктивного апное під час сну, гіпертензії «білого халата» тощо. Істинна медикаментозна резистентність становить близько 12 % медикаментозних невдач.



**Рисунок 1. Причини неконтрольованої АГ серед пацієнтів спеціалізованого центру з лікування гіпертонії (n = 336; Ємельянов І. В. і співавт., 2011) [5]**

Схожі результати були отримані в дослідженні RUSH University Hypertension Service, де Garg J. P., Elliott W. J., Folker A. та співавт. (2005) до медикаментозних невдач відносили 58 % усіх резистентних АГ, порушення комплаєнсу лікування визначалися у 16 % випадків, психологічні причини – у 9 %, вторинні – у 5 %, офісні («білого халата») – у 6 %, рефрактерні (невідомої причини) – у 6 %, взаємодія із супутніми ліками – в 1 % [6].

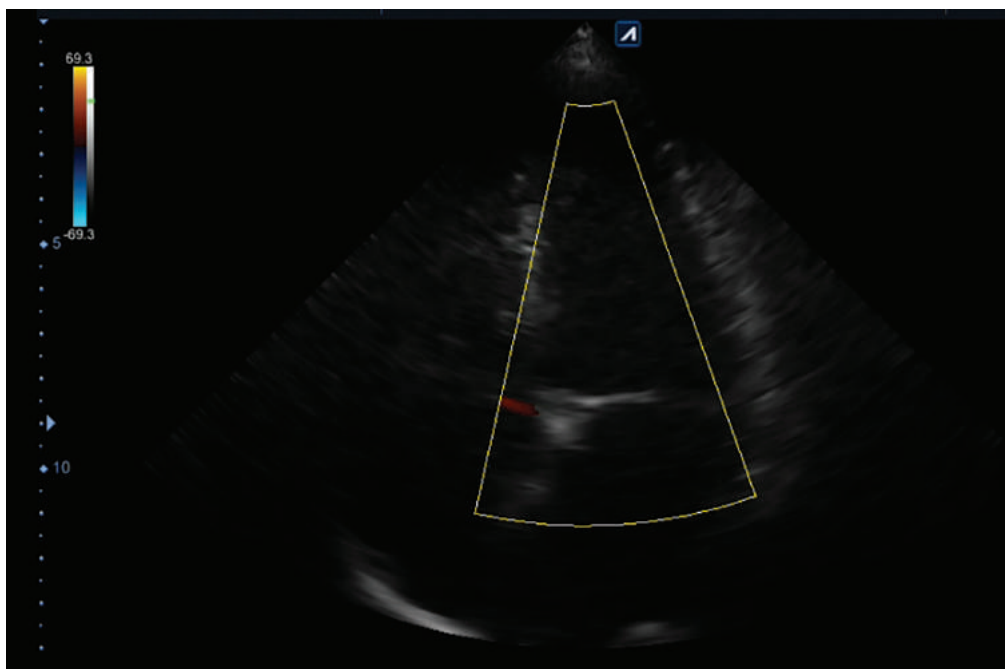
У великому обсерваційному дослідженні пацієнтів з АГ, які лікували гіпертензію, але не контролювали АТ, лише у 30 % пацієнтів було призначено три або більше рекомендованих антигіпертензивних препаратів [7]. Egan B. M., Zhao Y., Li J., Brzezinski W. A. (2013), обстежуючи 468 877 гіпертоніків, визначили 147 635 (31,5 %) осіб з неконтрольованим АТ. Серед неконтрольованих гіпертоніків у 44 684 (30,3 %) було призначено більше 3 гіпотензивних препаратів, тобто в них визначалася резистентна гіпертензія. Однак лише у 22 189 (15 %) випадках було призначено оптимальну терапію. Автори зауважили цікавий факт – частіше клініцисти призначають оптимальну терапію в резистентних пацієнтів, коли в них серцево-судинний ризик більший і цільові показники АТ вищі [7].

Згідно з керівництвами, приблизно в 1 із 7 пацієнтів з некомпенсованою гіпертонією та в половині пацієнтів із резистентною формою АГ препарати призначають правильно (3 і більше та в оптимальних дозах). Лікування пацієнтів із резистентними формами АГ проводять емпіричним шляхом, проте це часто не забезпечує належний контроль АТ на цільових рівнях [2, 4].

У своєму повідомленні ми наводимо випадок перебігу резистентної АГ при звичайній медикаментозній терапії – низькоренівової форми – та ділимося досвідом її медикаментозного лікування.

Хвора К., 72 років, працює, звернулася зі скаргами на стискальний головний біль, запаморочення, загальну слабкість, відчуття тривоги, що пов'язані з періодичними підвищеннями АТ до 190–200/90 мм рт. ст. кілька разів на добу. З приводу АГ неодноразово зверталася до сімейних лікарів, терапевтів, кардіологів м. Києва, послідовно приймала багато гіпотензивних препаратів, які, за словами хворої, не допомагали. Тривалий перебіг хвороби та відсутність стійкого ефекту від лікування призвели до психічного виснаження, емоційної нестабільності, порушень сну. Останнім часом приймає комбінацію периндоприл – індапамід – амлодипін у максимальній дозі.

Під час огляду: шкіра звичайного кольору, гіпергідроз. Периферичні лімфовузли не збільшені. Частота дихання в стані спокою – 12 за 1 хв. При аускультатії легень: дихання везикулярне, хрипів немає. Перкуторно: ліва межа серця розширена вліво, верхівковий поштовх зміщений униз і вліво, по площі – поширений. Діяльність серця ритмічна, тони помірно приглушені, акцент II тону над аортою. Артеріальний тиск – 165/80 мм рт. ст. на обох руках. Пульс – 84 за 1 хв, ритмічний, задовільного наповнення і напруження. Язик вологий. При пальпації живіт м'який, безболісний. Печінка – на 1 см виступала з-під правої реберної дуги. Селезінка не збільшена. Фізіологічні відправлення в нормі.



**Рисунок 2. ЕхоКГ хворої К., 72 років від 26.04.2019 р. КСО – 37 мл, КДО – 121 мл, ФВ – 58 %, іММЛШ – 100 г/м<sup>2</sup>**

На ЕКГ – ознаки помірної гіпертрофії лівого шлуночка. За результатами ЕхоКГ порожнини серця не розширені (рисунок 2). Незначна гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, загальна скоротлива спроможність лівого шлуночка задовільна, порушень локальної скоротливості не визначено. Діастолічна дисфункція за типом порушення – розслаблення. Незначні мітральна та трикуспідальна недостатність.

Діагноз: гіпертонічна хвороба (ГХ) II стадії, 2-го ступеня, ризик 3. Кризовий перебіг. Астено-вегетативний синдром.

Призначено небіволол 5 мг уранці, екстракт пасифлори по 1 чайній ложці 2 рази на добу.

При повторному відвідуванні через 1 тиждень у хворої були ті самі скарги. З наступної доби після першого візиту визначалися миттеві, не провоковані зовнішніми причинами підвищення АТ до 180–200 мм рт. ст., які жінка спробувала купірувати каптоприлом з гідрохлортіазидом, фармадипіном. Останній зумовлював різке почервоління шкіри лица та тіла, свербіж і набрякання нижніх кінцівок.

Ураховуючи незадовільний ефект комплексної гіпотензивної терапії, непрацездатний стан, 30.04.2019 р. хвору було госпіталізовано з діагнозом ГХ II стадії, 2-го ступеня, ризик 3. Гіпертонічний криз (неускладнений). Астено-вегетативний синдром.

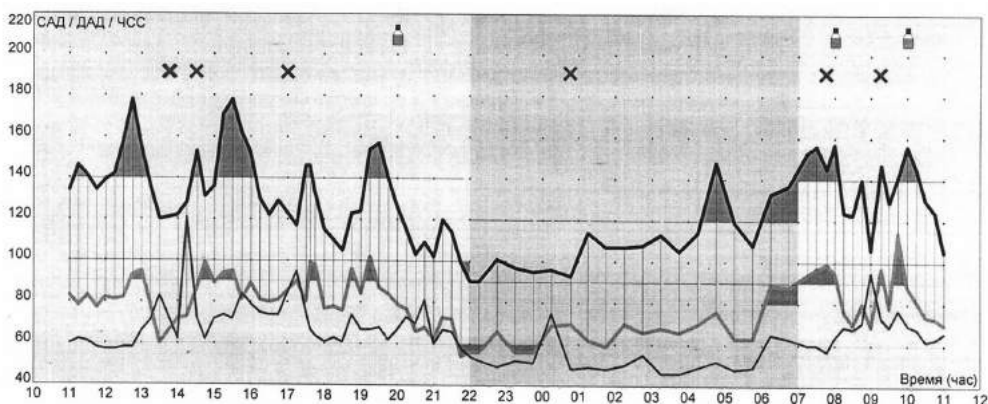
Замість периндоприлу призначено телмісартан у дозі 80 мг на добу (переважно впливає на вегетативний дисбаланс), замість небівололу – карведилол (дає додатковий альфа-блокуючий ефект). Залишилися індапамід та амлодипін. З огляду на психостенічні явища вираженого соматоформного розладу хворій призначено амітриптилін 0,25 мг на ніч.

Дані інших лабораторних та інструментальних методів досліджень такі. Загальний аналіз крові: гемоглобін – 120 г/л, еритроцити –  $4,1 \times 10^{12}/л$ , кольоровий показник – 0,82, лейкоцити –  $7,2 \times 10^9/л$ , тромбоцити –  $240 \times 10^9/л$ , швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – 2 мм/год. Коагулограма: протромбіновий індекс – 100 %, етаноловий тест – негативний, фібриноген – 4,0 г/л. Біохімічний аналіз крові: загальний білірубін – 12,8 мкмоль/л, аспартатамінотрансфераза (АСТ) – 46 Од/л, аланінамінотрансфераза (АЛТ) – 34 Од/л, загальний холестерин – 6,5 ммоль/л, тригліцериди – 1,19 моль/л, сечовина – 4,2 ммоль/л, креатинін – 74 мкмоль/л, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) – 78 мл/хв, калій – 4,2 ммоль/л, глюкоза – 5,9 ммоль/л. Загальний аналіз сечі: питома вага – 1016; білок і глюкоза – не встановлені, лейкоцити – 1–3 в полі зору, епітелій – 2–3 в полі зору, слиз – помірна кількість. З боку нирок визначалося анехогенне утворення розміром 13 × 13 мм у паренхімі лівої нирки, ехопозитивні вклучення до 4 мм у діаметрі без акустичної тіні в мисках обох нирок.

Для виявлення коморбідності та виключення вторинних форм гіпертензії призначені дослідження щитоподібної залози, нирок та їх су-

дин, надниркових залоз, доплерографію судин голови та шиї. За результатами ультразвукового дослідження щитоподібної залози були візуалізовані 2–3 невеликого розміру з чіткими контурами вузли в лівій частці. Дослідження тиреотропного гормону, трийодтироніну вільного, тироксину вільного показали еутиреоз.

Протягом наступних кількох діб у хворої кількість гіпертонічних кризів дещо зменшилася, однак вона продовжувала скаржитися на головний біль, загальну слабкість, короткотривале підвищення АТ протягом дня. Ураховуючи недостатній (суб'єктивний) гіпотензивний ефект лікування, хворій проведено 24-годинний автоматичний моніторинг АТ (рисунок 3), під час якого визначалися багаторазові підвищення АТ (максимально до 182/98 мм рт. ст.) переважно в денний час.



**Рисунок 3. Результати 24-годинного автоматичного моніторингу АТ хворої К., 72 років, при застосуванні гіпотензивної комбінації телмісартану, карведилолу, індапаміду та амлодипіну**

Через 10 днів, незважаючи на модифікацію терапії (заміна телмісартану на лізіноприл, у тому числі в максимальних дозах, призначення лерканідипіну 10 мг замість амлодипіну (хвора скаржилася на набряки), додавання верошпірону 25–50 мг), у неї відзначалося підвищення АТ до 170–180/90–100 мм рт. ст., що лікували додатковим уведенням урапідилу, інфузією сірчанокислої магnezії, сечогінних. Незважаючи на нормальні ехографічні показники надниркових залоз, нормальний рівень калію в сироватці (4,2 ммоль/л), неефективність гіпотензивного ефекту верошпірону, хворій було призначено подальше обстеження щодо патології надниркових залоз.

При добовому об'ємі сечі 2650 мл, у вертикальному положенні (протягом перших 2 годин після сну) були отримані такі лабораторні результати: ренін активований < 0,01 нг/мл (норма 7,54–42,3),



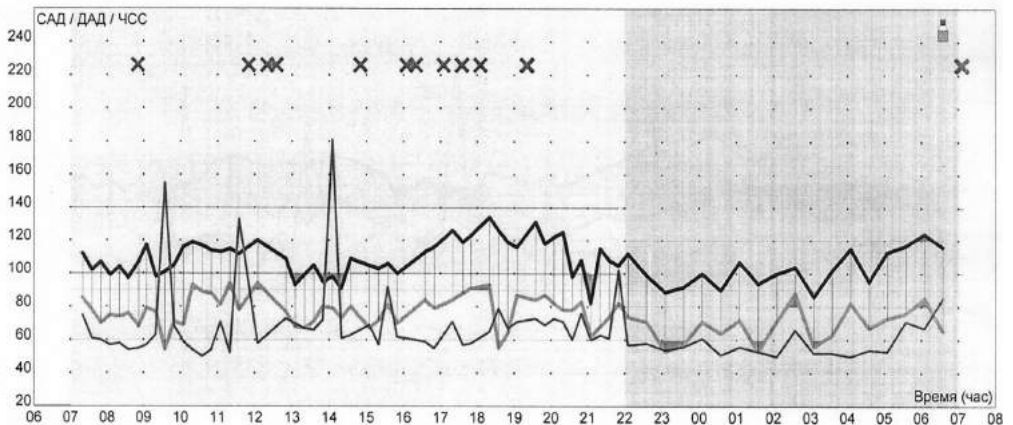
альдостерон – 7,5 нг/мл (норма 7–30), метанефрини загальні – 46,9 мкг/24 год (норма 25–312).

З огляду на низький рівень реніну при нормальних показниках альдостерону та метанефринів, хворій були відмінені препарати, що блокують РААС, і призначено моксонідин у дозі 0,3 мг 2 рази на добу. Протягом наступних 4 днів амбулаторного спостереження хворої АТ був стабілізований на максимальних показниках 120–130/60–70 мм рт. ст.

Заключний діагноз: ГХ II стадії, 2-го ступеня, ризик 3, кризовий перебіг (гіпертонічні кризи 30.04, 2.05, 3.05, 5.05, 7.05, 8.05.2019), серцева недостатність (СН) I функціонального класу (ФК) за NYHA, фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) – 69 %. Соматоформна вегетативна дисфункція. Дисомнія. Вузловий зоб, еутиреоз.

Лікування при виписуванні: індапамід 2,5 мг о 7:00, моксогама 0,3 мг 2 рази на день, лерканідипін 10 мг увечері, карведилол 12,5 мг 1 раз на добу, розувастатин 10 мг увечері, левана 2 мг на ніч. При гіпертонічних кризах – клофелін 0,15 мг 0,5–1 таблетка.

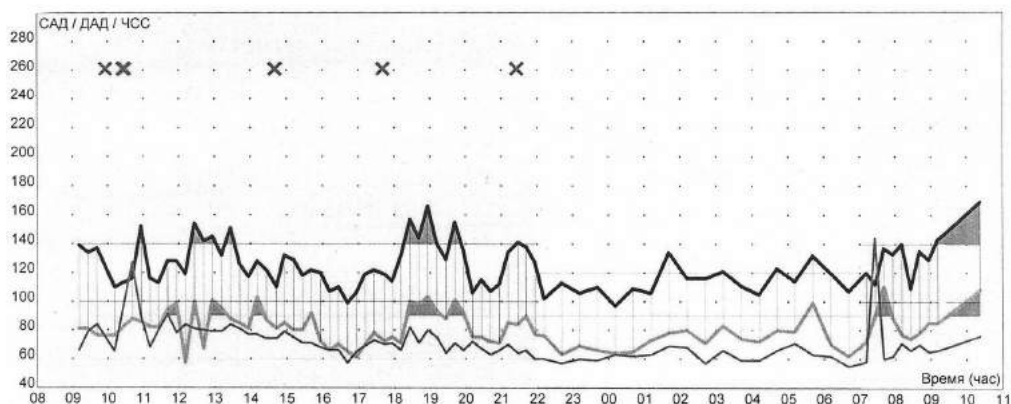
Катамнез: через 8 днів, хвора телефоном повідомила про поступове зниження систолічного АТ до 110–120 мм рт. ст., гіпертонічних кризів не спостерігалось.



**Рисунок 4.** Результати 24-годинного автоматичного моніторингу АТ хворої К., 72 років, після додавання моксонідину до гіпотензивної комбінації карведилолу, індапаміду та лерканідипіну

Було проведено повторний 24-годинний автоматичний моніторинг АТ (рисунок 4). Зважаючи на результати показників максимального, мінімального АТ протягом доби, рекомендовано зменшити дозу моксонідину до 0,2 мг двічі на добу.

Через деякий час, 12.05.2019 р., хвора телефоном поскаржила-ся на поступове підвищення АТ до 160/90 мм рт. ст., що супрово-джувалося головним болем, вегетативними розладами. За нашою пропозицією вона зробила амбулаторний 24-годинний моніторинг, з яким прийшла на амбулаторний прийом у нашу клініку (рисунк 5).



**Рисунок 5. Результати 24-годинного автоматичного моніторингу АТ хворої К., 72 років, через 1,5 тижня після відміни моксонідину**

Під час консультації в лікарні хвора зізналася про самостійну від-міну моксонідину. Унаслідок цього вже через 4 дні АТ став підвищу-ватися. Хворій відновлено схему попереднього лікування.

### **Дискусія**

Низька активність реніну плазми вважається наслідком адаптації нирок до тривало наявної АГ, оскільки зі збільшенням віку, тривало-сті гіпертензії та прогресування артеріоло- та нефросклерозу актив-ність реніну сироватки знижується. Деякі автори наголошують, що в міру зростання продукції альдостерону, спричиненого гіперпластич-ними змінами кіркових шарів надниркових залоз, пригнічується син-тез реніну [8]. Тобто низькоренінова форма АГ розглядається як ран-ня фаза еволюції первинного гіперальдостеронізму. Не всі науковці згодні з цим положенням. За даними Stowasser M., Gordon R. D., Rutherford J. C., et al. (2001), серед пацієнтів з АГ з низьким рівнем реніну, первинний альдостеронізм трапляється лише в 10–15 % [9]. Призначення блокаторів РААС специфічно впливають на продукцію реніну. Інгібітори АПФ при звичайній формі АГ порівняно з іншими антигіпертензивними засобами найбільш виражено підвищують рі-вень реніну шляхом зниження концентрації плазмового та тканинно-го ангіотензину II і підвищення рівня простагландинів [10, 11]. Тому



деякі науковці використовують їх для визначення ступеня стимульованості реніну [12]. У нашому випадку пацієнтці призначено лізиноприл, який має високий ступінь зв'язування з плазмовим АПФ та дає відносно швидкий гіпотензивний ефект. Однак призначення останнього в добовій дозі 20 мг у нашому випадку не показав стійкого гіпотензивного ефекту. Навпаки, рівень реніну сироватки був парадоксально зменшеним при нормальному рівні вмісту альдостерону та катехоламінів. Найбільш реальним поясненням цього феномену може бути розвиток артеріоло-нефросклерозу на фоні загального атеросклерозу, які призводять до розвитку резистентності до гіпотензивного лікування. Прогресування нефропатії в цієї хворої проявляється в парадоксальному зниженні реніну сироватки у відповідь на призначення інгібіторів АПФ або сартанів [13].

Як відомо, моксонідин є модулятором імідазолінових рецепторів, специфічним для рецептора Іі-імідазоліну [14, 15]. Різноплановий характер дії препарату в організмі людини завжди привертав неабияку цікавість медичної спільноти. Shorakae S., Lambert E. A., Jona E. (2018) виявили, що у жінок з полікістозом яєчників, які приймали мінімальні дози моксонідину, спостерігалось зниження рівня С-реактивного білка порівняно з групою плацебо [16]. Автори виявили значну кореляцію між маркерами інсулінорезистентності та зниженням симпатичної активності на моксонідині.

Стимуляція імідазолінових рецепторів – альтернативний спосіб антигіпертензивної дії для гальмування периферичного альфа-адренергічного тону за допомогою центрального механізму. Експериментальні гемодинамічні дослідження показують, що моксонідин зумовлює швидке зниження АТ і системного судинного опору [17, 18, 19]. Водночас частота серцевих скорочень, серцевий викид, ударний об'єм лівого шлуночка і тиск у легеневій артерії не змінюються. Кінцевий систолічний та діастолічний об'єми лівого шлуночка при тривалому вживанні моксонідину мають тенденцію до зменшення. Фракція викиду істотно не порушується. Важливо, що 6-місячний курс лікування препаратом призводить до регресу гіпертрофії лівого шлуночка. Факт зменшення маси міокарда лівого шлуночка є дуже важливим для оцінювання подальшого прогнозу перебігу АГ [20]. У Фремінгемському дослідженні було встановлено, що після появи електрокардіографічних ознак гіпертрофії лівого шлуночка 5-річна смертність досягає 35 % серед чоловіків і 20 % серед жінок віком 35–64 роки; у старших вікових групах ці показники становлять 50 та 35 % відповідно [21]. Значним є зв'язок електрокардіографічних ознак гіпертрофії лівого шлуночка з розвитком мозкового інсульту та застійної серцевої недостатності. Гіпертрофія лівого шлуночка, за ехокардіографічними критеріями, асоціюється зі значним зростанням ризику смерті, незалежно від наявності або відсутності ІХС.

---

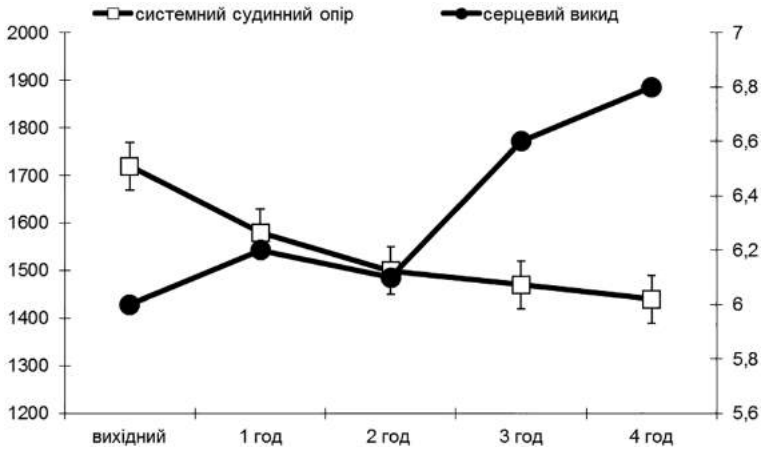
Попередні відкриті дослідження з моксонідином виявили стандартне зниження систолічного рівня АТ від 20 до 29 мм рт. ст. і діастолічного АТ від 10 до 19 мм рт. ст. У найбільш відомому дослідженні препарат призначали протягом 12 місяців 141 пацієнту. Цільових показників АТ у більшості пацієнтів вдалося досягнути на дозі 0,4 мг на добу (58 %) або 0,3 мг 2 рази на день (38 %) [22].

У низці робіт моксонідин за гіпотензивним впливом порівнювали з представниками кожного основного класу гіпотензивних препаратів. У порівняльних дослідженнях моксонідину з бета-блокаторами (атенололом), інгібіторами АПФ, антагоністами кальцію дигідропіридинового ряду, гідрохлортіазидом і альфа-блокаторами, контроль АТ був аналогічний моксонідину [22, 23].

У перехресному випробуванні з клонідином контроль АТ був аналогічним, але частота виникнення втоми і сухості в роті в моксонідину була менша, оскільки загальна кількість пацієнтів, які відчували побічні ефекти, становила 30 проти 85 % ( $p < 0,01$ ) [22].

У 6-тижневому багатоцентровому подвійному сліпому порівняльному дослідженні моксонідин і клонідин були протестовані в 122 і 30 амбулаторних хворих з легкою і помірною гіпертонією (I і II стадії) [22]. Найбільший вимірний діастолічний АТ становив 90–115 мм рт. ст. Кожен агент знижував систолічний та діастолічний АТ в однаковій значній мірі: моксонідин – 25,4 і 12,4 мм рт. ст. відповідно; клонідин – 25,3 і 10,0 мм рт. ст. відповідно ( $p < 0,001$  порівняно з вихідним рівнем). Середня індивідуально титрована доза моксонідину і клонідину виявилася рівною 0,36 мг/добу. Клонідин злегка знижував частоту серцевих скорочень у пацієнтів, які займають вертикальне положення, на 3 удари/хв у кінці титрування дози ( $p = 0,018$ ), тоді як у разі вживання моксонідину цього не спостерігалось. Два пацієнти, які отримували моксонідин, і три пацієнти, які приймали клонідин, припинили терапію через побічні ефекти. Однак пацієнти, яким давали клонідин, відчували значно більше побічних ефектів (53 %) порівняно з 30 % випадків побічних ефектів, пов'язаних з моксонідином ( $p = 0,031$ ).

Найчастішим побічним ефектом обох препаратів була сухість у роті, яка більше відзначалася при застосуванні клонідину (47 %), ніж при застосуванні моксонідину (20 %) ( $p = 0,005$ ). набряки були виявлені у 0,8 і 17 % пацієнтів протягом 6 тижнів лікування моксонідином і клонідином відповідно ( $p = 0,001$ ). Моксонідин переносився значно краще, ніж клонідин ( $p < 0,001$ ) у цьому паралельному порівняльному дослідженні. Автори наголошували, що моксонідин так само ефективний, як і клонідин, у монотерапії легкої і помірної есенціальної гіпертонії, і, крім того, жоден з препаратів не спричинює клінічно значущих змін біохімічних показників.



**Рисунок 6. Динаміка серцевого викиду та системного судинного опору під впливом 0,4 мг моксонідину [17]**

Серед інших позитивних ефектів моксонідину привертає увагу підвищення серцевого викиду та зниження системного судинного опору резистивних артерій уже на четвертій годині після першої дози препарату (рисунок 6).

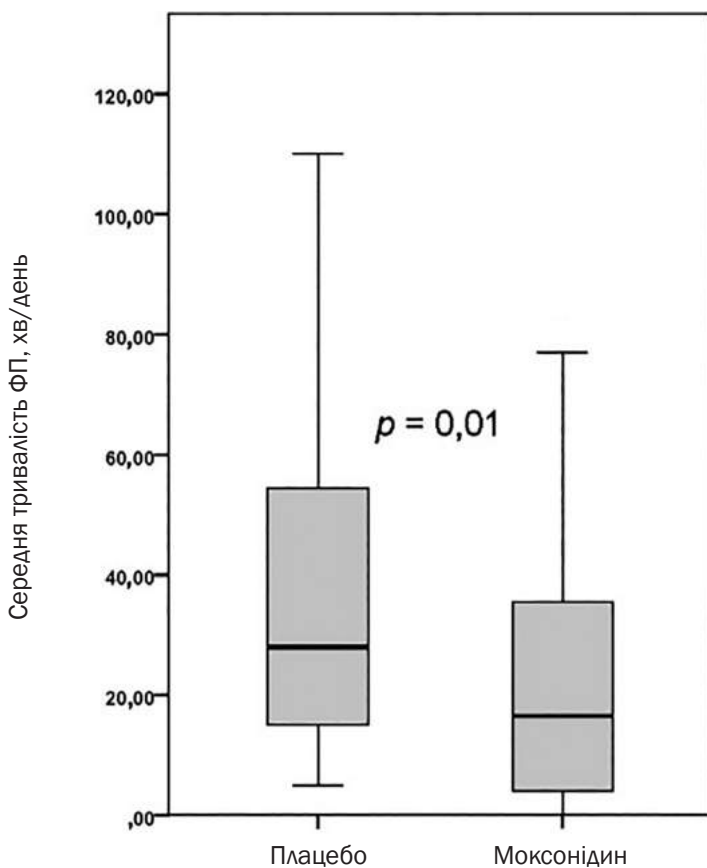
Mitrovic V., Hamel M., Miric M. (2001) вивчали вплив моксонідину (разова доза 0,4 мг перорально) у 22 пацієнтів з гіпертрофією лівого шлуночка, депресіями сегмента ST під час фізичних навантажень, стенокардитичними скаргами та стенозами на коронарограмі [17]. Зміни параметрів, спричинені моксонідином, через 2 год були такими: зниження систолічного/діастолічного АТ на 28/10 мм рт. ст. і частоти серцевих скорочень на 5 за 1 хв, що супроводжувалося зниженням середнього тиску в легеневій артерії на 17 %, а тиску заклинювання в легеневих капілярах – на 26 %. Навантаження на лівий шлуночок було знижено на 26 %, кардіопульмональний навантажувальний тест ( $MVO_2$ ) – на 18 %. Середня пікова швидкість потоку в коронарному синусі знизилася на 18 %, а швидкість коронарного потоку (тест з аденозином) збільшилася на 12 %. Насичення периферичної крові киснем збільшилося на 4 %, що супроводжувалося підвищенням вилучення лактату на 17 %, зниженням рівня норадреналіну на 30 % та ендотеліну в артеріальній крові на 20 %.

Автори дійшли висновку, що препарат моксонідин поряд з релевантним (доречним) зменшенням активності симпатичної ланки вегетативної нервової системи, що супроводжується зменшенням АТ, справляє позитивний вплив на центральну гемодинаміку, коронарний кровообіг і нейрогуморальні параметри судинного тону.

Останнім часом багато уваги приділяється ад'ювантним (неаритмічним) медикаментозним засобам, спроможним підтримува-

ти синусний ритм після його відновлення у хворих з фібриляцією передсердь (ФП) [24]. При використанні моксонідину Deftereos S., Giannopoulos G., Kossyvakis Ch. (2013) спостерігали значне зменшення кількості епізодів ФП – на 66 % на добу [25].

Зменшення середньої тривалості ФП та кількості епізодів ФП супроводжувалося зменшенням клінічних симптомів (рисунок 7). Рівні систолічного АТ не були надто зниженими, тоді як вимірювання діастолічного АТ показало достовірне зниження під час лікування моксонідином.



**Рисунок 7. Частота виникнення нападів ФП у хворих з АГ під впливом терапії моксонідином [25]**

На рисунку 7 показано графік, який ілюструє порівняння частоти пароксизмів ФП між плацебо й активним лікуванням моксонідином (непарний метод). Товсті горизонтальні лінії відповідають медіані, прямокутники – міжквартильній різниці та «вуса» – діапазону значень.

Таким чином, серед резистентних форм АГ необхідно виділити ті, що супроводжуються низьким рівнем реніну.

Моксонідин слід вважати препаратом вибору при низькореніновій формі АГ. Водночас з очікуваною гіпотензивною дією він позитивно впливає на серцево-судинний ризик у вигляді покращення показників центральної гемодинаміки та коронарного резерву, зменшуючи периферичний судинний опір, рівень показників системного запалення та нейрогуморального забезпечення васкулярного тону.

Додаткову користь можна отримати при призначенні препарату в гіпертензивних хворих із супутньою персистою формою ФП. Моксонідин більше ніж у 1,5 рази зменшує частоту пароксизмів миготливої аритмії.

**Batushkin V. V.<sup>1</sup>, Herman N. A.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Kyiv Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kyiv City Clinical Hospital No. 5, Kyiv, Ukraine

## Low-Renin Hypertension, Poly-resistant to Therapy. The Experience of Successful Treatment

### Abstract

The case of low-renin arterial hypertension (AH) resistant to basic drug therapy is presented and the algorithm of proper drug treatment is provided.

A female patient 72 years old complained about tension-type headaches, fatigue, weakness, anxiousness, associated with periodic blood pressure (BP) rises to 190-200/90 few times per day. A long duration of the disease and the absence of stable treatment effect led to mental exhaustion, emotional instability, sleep disturbance. The combination of perindopril-indapamide-amlodipine was taken by the patient in maximal dosage. Electrocardiography and echocardiography showed the features of modest left ventricular hypertrophy. Diastolic dysfunction was presented by impairment of relaxation. The diagnosis was: arterial hypertension, II stage, grade 2, risk 3. Crisis course. Asthenic vegetative syndrome.

Such medications as nebivolol, passiflora extract were added to previous drug therapy.

After a week of treatment, the general state did not improve. On a 24-hour basis immediate, not provoked by external factors rises of BP to 180-200 mm Hg occurred. The patient tried to manage the episodes by captopril with hydrochlorothiazide, farmadipine.

The last medication provoked sharp facial and body redness, itch, and lower limbs oedema.

Taking into account the insufficient effect of complex hypotensive therapy and general state, the patient was hospitalized on 30.04.2019. Instead of perindopril, telmisartan (influences on vegetative balance) in dosage 80 mg per day was prescribed, instead of nebivolol, carvedilol (has an additional alpha-blocking effect) was prescribed. Indapamide and amlodipine were still presented in therapy. Taking into account psychasthenic events of somatoform disorder, amitriptyline was also prescribed to the patient in single-daily dosage 0.25 mg in the evening.

---

During the next few days, the number of hypertensive crises decreased, however headache and weakness were still present because of BP rises throughout the day. Taking into account insufficient (subjective) hypotensive treatment effect, 24-hour automatic BP monitoring was conducted, due to which the numerous BP rises were registered in the day time (maximum to 182/98 mm Hg). In 10 days regardless therapy modification, which included telmisartan replacement by lisinopril, lercanidipine 10 mg prescription instead of amlodipine (the patient complained about oedema), the addition of veroshpiron 25–50 mg, the rises of BP up to 170–180/90–100 mm Hg remained. That was treated by additional administration of urapidil, magnesium sulfate infusions, diuretics. Regardless of normal sonography measures of adrenal glands, the normal rate of Potassium in serum (4.2 mmol/l) and veroshpiron hypotensive effect insufficiency, the patient was directed to the further examination of adrenal pathology.

Within daily diuresis 2650 ml such results of laboratory tests were received in a vertical position during the first two hours after sleep: active renin < 0.01 ng/ml (normal 7,54–42,3), aldosterone 7,5 ng/ml (normal 7–30), metanephrines 46,9 mcg/24 hours (normal 25–312). Taking into account the low level of renin with normal rates of aldosterone and metanephrines, the medications, which block renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), were canceled and moxonidine in dosage 0,3 mg twice per day was prescribed. During the next 4 days of ambulatory monitoring, BP was stable with maximal rates 120–130/60–70 mm Hg. Catamnesis: in 8 days patient reported by phone about a gradual decrease of systolic BP to 110–120 mm Hg and the absence of hypertensive crises. The next 24-hour automatic BP monitoring observed the mean BP level 118/75 mm Hg (maximal 134/93 – during load).

Taking into consideration the levels of minimal and maximal BP during the day, the dosage of moxonidine was recommended to be decreased to 0.2 mg twice daily.

During the discussion, the specificities of moxonidine usage in patients with AH with and without comorbidity are presented and the results of comparative studies are provided.

**Keywords:** arterial hypertension, resistant form, low renin level in blood plasma, imidazoline receptor blockers, moxonidine.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

### REFERENCES

1. Merai R, Siegel C, Rakotz M, Basch P, Wright J, Wong B; DHSc., Thorpe P. CDC Grand Rounds: A Public Health Approach to Detect and Control Hypertension. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016 Nov 18; 65(45):1261–4.
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2015 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131(4): e29–322. <https://doi.org/10.1161/CIR.000000000000152>
3. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123:933–44. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31820a55f5>
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal.* 2018;39(33):3021–104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>



5. Емельянов ИВ, Конради АО. Оптимизация комбинированной антигипертензивной терапии при резистентной артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2011;4:384–90.  
Emelyanov IV, Konradi AO. [Rational combination therapy in resistant arterial hypertension]. *Arterialnaya Gipertenziya*. 2011;4:384–90. Russian.
6. Garg JP, Elliott WJ, Folker A. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens*. 2005 May;18(5 Pt 1):619–26.
7. Egan BM, Zhao Y, Li J, Brzezinski WA, Todoran TM, Brook RD, Calhoun DA. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. *Hypertension*. 2013 Oct;62(4):691–7. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01448>
8. Маркель АЛ. Генетика и патофизиология низкорениновой артериальной гипертензии. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2018;22(8):1000–8.  
Markel AL. [Genetics and pathophysiology of low-renin arterial hypertension]. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2018;22(8):1000–8. Russian. <https://doi.org/10.18699/VJ18.443>
9. Stowasser M, Gordon RD, Rutherford JC, Nikwan NZ, Daunt N, Slater GJ. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2001 Sep;2(3):156-69. <https://doi.org/10.3317/jraas.2001.022>
10. Купчинская ЕГ. Блокаторы рецепторов ангиотензина в лечении артериальной гипертензии. *Кардиология: от науки к практике*. 2015;1(14):67–93.  
Kupchynskaya EG. [Angiotensin receptor blockers in the treatment of hypertension]. *Kardiologija: vid nauky do praktyky*. 2015;1(14):67–93. Russian.
11. Батушкін ВВ, Гема АІ, Купченко ГМ, Аждари Хосрошахи М, Кузьменко ВВ. Порівняльний аналіз впливу блокатора ангіотензинових рецепторів і інгібітора АПФ на зміни внутрисерцевої гемодинаміки та рівні прозапальних цитокінів в післяінфарктному періоді у хворих з артеріальною гіпертензією. *Серце та судини*. 2011;4:23–7.
12. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, Boersma E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: A meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J*. 2012 Aug;33(16):2088–97. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs075>
13. Ахадов ШВ, Рузбанова ГР, Молчанова ГС. Эволюционные стадии низкорениновой артериальной гипертензии. *Рациональная фармакология в кардиологии*. 2010;6(1):68–72.  
Akhadov SV, Ruzbanova GR, Molchanova GS. [Evolution stages of low renin hypertension]. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010;6(1):68–72.
14. Ziegler D, Haxhiu MA, Kaan EC, Papp JG, Ernsberger P. Pharmacology of moxonidine, an I1-imidazole receptor agonist. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1996;27(Suppl 3):S26–S37. <https://doi.org/10.1097/00005344-199627003-00005>
15. Ernsberger P, Elliott HL, Weimann H-J, Raap A, Haxhiu MA, Hofferber E, Löw-Kröger A, Reid JL, Mest H-J. Moxonidine: a second-generation central antihypertensive agent. *Cardiovasc Drug Rev*. 1993; 11:411–31. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3466.1993.tb00198.x>
16. Shorakae S, Lambert EA, Jona E, Ika Sari C, de Courten B, Dixon JB, Lambert GW, Teede HJ. Effect of Central Sympathoinhibition With Moxonidine on Sympathetic Nervous Activity in Polycystic Ovary Syndrome – A Randomized Controlled Trial. *Front Physiol*. 2018;9:1486. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01486>
17. Mitrovic V, Hamel M, Miric M, Thormann J, Hamm C. [Effect of the imidazole receptor agonist

---

moxonidine on hemodynamics, coronary circulation, metabolic ischemia markers and the neurohumoral system in patients with essential hypertension. Effects of moxonidine on coronary circulation]. *Z Kardiol.* 2001 Dec;90(12):953–63. German.

18. Haxhiu MA, Dreshaj I, Schäfer SG, Ernsberger P. Selective antihypertensive action of moxonidine is mediated mainly by I1-imidazoline receptors in the rostral ventrolateral medulla. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1994;24(Suppl 1):S1–S8.

19. Rupp H, Jacob R. Excess catecholamines and the metabolic syndrome: Should central imidazoline receptors be a therapeutic target? *Med Hypotheses.* 1995 Mar;44(3):217–25.

20. Waters J, Ashford J, Jäger B, Wonnacott S, Verboom CN. Use of moxonidine as initial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension – results of the TOPIC (Trial Of Physiotens In Combination) Study. *J Clin Basic Cardiol.* 1999;2:219–24.

21. Mancia G, Grassi G. Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension. 2nd ed. CRS Press; 2014.

22. Plänitz V. Comparison of moxonidine and clonidine HCl in treating patients with hypertension. *J Clin Pharmacol.* 1987;27:46–51.

23. Kraft K, Vetter H. Twenty-four-hour blood pressure profiles in patients with mild-to-moderate hypertension: moxonidine versus captopril. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1994;24 Suppl 1:S29–33.

24. Батушкин ВВ, Науменко ЕВ. Эффективная фармакологическая поддержка синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. *Український кардіологічний журнал.* 2005;2:65–70.

Batushkin VV, Naumenko YeV. [Effective pharmacological support of sinus rhythm in patients with persistent atrial fibrillation]. *Ukrainian Cardiology Journal.* 2005;2:65–70. Russian.

25. Deftereos S, Giannopoulos G, Kossyvakis C, Efremidis M, Panagopoulou V, Raisakis K, Kaoukis A, Karageorgiou S, Bouras G, Katsivas A, Pyrgakis V, Stefanadis C. Effectiveness of Moxonidine to Reduce Atrial Fibrillation Burden in Hypertensive Patients. *Am J Cardiol.* 2013 Sep 1;112(5):684–7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.04.049>

Стаття надійшла в редакцію 18.08.2019 р.