

О проблеме неконтролируемой артериальной гипертензии

А.В. Бабушкина

Редакция журнала «Український медичний часопис»

Резюме. В статье представлена проблема неконтролируемой артериальной гипертензии, причины резистентной гипертензии, генетические и иммунологические механизмы ее развития, освещена роль псевдорезистентности, показаны преимущества применения фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов в низких дозах.

Ключевые слова: неконтролируемая гипертензия, резистентная гипертензия, псевдорезистентность, комбинированная терапия, фиксированная комбинация, Ко-Диротон.

Состояние резистентной гипертензии становится все более распространенным в индустриализованных странах вследствие увеличения ожидаемой продолжительности жизни параллельно экспоненциальному росту факторов, наиболее часто ассоциируемых с резистентной гипертензией — таких какожирение и сахарный диабет (СД), наряду с эпидемией хронического заболевания почек (ХЭП) (Pisoni R. et al., 2009; Sowers J.R. et al., 2009).

В попечном исследовании участников Фремингемского исследования только 48% пациентов, получавших лечение, имели контролируемое артериальное давление (АД) <140/90 мм рт. ст. и <40% пациентов пожилого возраста (старше 75 лет) достигли целевого уровня АД (Lloyd-Jones D.M. et al., 2000). Среди популяции высокого риска и, в особенности, при применении более низкого целевого уровня АД для пациентов с СД или ХЭП, доля пациентов с неконтролируемым АД даже выше (Calhoun D.A. et al., 2008). В исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) с участием >33 тыс. пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и наличием других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, по истечении 5-летнего периода 34% пациентов оставались с неконтролируемым АД (Cushman W.C. et al., 2002).

Однако неконтролируемое АД не является синонимом резистентной гипертензии. Неконтролируемое АД включает резистентную гипертензию и псевдорезистентную гипертензию (Calhoun D.A. et al., 2008).

Резистентная гипертензия

АГ считают **резистентной (рефрактерной)**, если при назначении ≥3 антигипертензивных препаратов разных классов (одним из них должен быть диуретик) в адекватных дозах не удается достичь целевого уровня АД (Безродна Л.В., 2010).

Хотя точная распространенность резистентной гипертензии неизвестна, проведенные исследования указывают, что она является достаточно существенной клинической проблемой (Calhoun D.A.

et al., 2008). По оценкам различных авторов, истинная резистентная гипертензия наблюдается от <5% (Alper A.B., Calhoun D.A., 1999) до 20–30% общей популяции пациентов с АГ (Viera A.J., Hinderliter A.L., 2009). В специализированных клиниках по данным J.A. Sloand и соавторов (2007) распространенность резистентной гипертензии составляет 11–13%.

Часто выявляемыми **клиническими характеристиками** пациентов с резистентной гипертензией являются (Epstein M., 2007; Pickering T.G., 2007):

- наличие ожирения;
- наличие СД;
- наличие ХЭП;
- наличие гипертрофии левого желудочка;
- женский пол;
- пожилой возраст;
- принадлежность к негроидной расе.

Причины истинно резистентной АГ (Безродна Л.В., 2010):

- невыявленная вторичная гипертензия;
- тяжелое течение гипертонической болезни или вторичной гипертензии.

При **гипертонической болезни** случаи резистентности к антигипертензивной терапии чаще всего наблюдаются у пациентов с мало или бессимптомным повышением АД при отсутствии антигипертензивной терапии в дебюте заболевания (Безродна Л.В., 2010).

Вторичная гипертензия

Пациенты со **вторичной, или симптоматической АГ** составляют приблизительно 5–10% всех больных с повышенным АД (Сиренко Ю.Н., 2008). У пациентов с резистентной гипертензией распространенность вторичной АГ выше — приблизительно 20%. Распространенность вторичной АГ повышается с возрастом (Pimenta E. et al., 2007; Pisoni R. et al., 2009).

Ренопаренхиматозная АГ — синдром, при котором стойкое повышение АД обусловлено поражением паренхимы при различных заболеваниях почек. Это наиболее частая форма вторичной АГ. Частота ее среди всех больных с АГ — 5–15% (Сиренко Ю.Н., 2008).

ХЭП, часто являющееся следствием диабетической или гипертензивной нефропатии, — распространенный фактор развития резистентной гипертензии и сильный

предиктор неудачи достижения целевого АД (Pisoni R. et al., 2009). Проведенное в 2005 г. M.G. Saelen и соавторами поперечное исследование пациентов с ХЭП показало, что только <15% участников имели контролированное АД <130/80 мм рт. ст., несмотря на применение комбинации в среднем из 3 различных антигипертензивных препаратов.

Реноваскулярная АГ обусловлена одно- или двусторонним стенотическим поражением почечных артерий. Распространенность реноваскулярной АГ в популяции больных с АГ составляет 1–5%. Важность своевременной диагностики этой вторичной формы АГ обусловлена тем, что она может быть причиной повышения АД в молодом возрасте и в 30% случаев обуславливает злокачественное течение. Своевременная коррекция выявленного стеноза почечных артерий в ряде случаев позволяет нормализовать уровень АД или (у большинства пациентов) облегчить его контроль, а также предупредить развитие сердечно-сосудистых или почечных осложнений (Сиренко Ю.Н., 2008).

К реноваскулярным АГ относят АГ при (Сиренко Ю.Н., 2008):

- атеросклерозе почечных артерий (80–90% случаев);
- фиброму склеральной дисплазии (10–15% случаев);
- неспецифическом аортартериите (редкая причина).

Распространенность реноваскулярной АГ увеличивается с возрастом. Так, 12,7% пациентов >50 лет с АГ имеют вторичную АГ, и 35% из них — реноваскулярную АГ (Calhoun D.A. et al., 2008).

Симптомы, позволяющие заподозрить наличие реноваскулярной АГ (Сиренко Ю.Н., 2008):

- возраст <30 и >55 лет;
- быстропрогрессирующее течение АГ;
- рефрактерность к терапии АГ (при комбинированном применении ≥3 препаратов, в том числе диуретика);
- нарушение функции почек неясной этиологии;
- развитие азотемии при назначении ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокатора рецепторов ангиотензина II;



Ко-ДИРОТОН®

- определяемый аускультативно шум над проекцией почечных сосудов;
- множественные стенотические поражения коронарных, мозговых, периферических сосудов;
- рецидивы эпизодов отека легких на фоне высокого АД.

Доля **эндокринной АГ** в популяции больных с повышенным АД по данным разных исследователей составляет 0,2–1%, а среди всех случаев симптоматической (вторичной) АГ — около 15% (Сиренко Ю.Н., 2008).

К эндокринным АГ относятся (Сиренко Ю.Н., 2008):

- феохромоцитома;
- первичный минералокортицизм, в том числе:
 - первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна);
 - дезоксикортикостеронпродуцирующие опухоли надпочечников;
 - адреногенитальный синдром/врожденная адреналовая гиперплазия;
- гиперкортицизм (синдром и болезнь Кушинга);
- акромегалия;
- гиперпаратиреоз;
- гипер/гипотиреоз;
- первичный гиперренинизм;
- эндотелинпродуцирующие опухоли.

Гиперальдостеронизм в настоящее время считается наиболее частой причиной вторичной АГ и основным действующим фактором резистентной гипертензии (Pimenta E. et al., 2007). Альдостерон не только стимулирует задержку натрия, но и повышает ригидность стенок артерий, усиливает эндотелиальную дисфункцию и центральные эффекты с нарушением барорефлекторной функции (Tobe S.W., Lewanczuk R., 2009). Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о роли избытка альдостерона в развитии воспаления и фиброза, избытка внутрисосудистого объема, повышения риска поражения органов-мишней и возникновения сердечно-сосудистых событий (Pisoni R. et al., 2009).

Диагностика и лечение больных со вторичными формами АГ является предметом профессиональной деятельности врачей различных специальностей: терапевтов, кардиологов, эндокринологов, нефрологов, хирургов. Появление новых методов диагностики и лечения на протяжении последних 25 лет значительно расширили возможности медицины в этом направлении. Своевременное хирургическое вмешательство при некоторых нозологических формах позволяет у значительного числа больных достичь нормализации АД и прекратить постоянный прием антигипертензивных средств (Сиренко Ю.Н., 2008).

Генетические детерминанты резистентной гипертензии

В исследованиях установлены характеристики пациентов, связанные с резистентной гипертензией, но механизмы, лежащие в ее основе, особенно возможные генетические механизмы, не исследо-

вались широко. Известно, что полиморфизм различных генов ассоциирован с повышенным уровнем АД. Однако количество исследований, рассматривающих резистентную гипертензию с точки зрения генетики, незначительно (Calhoun D.A. et al., 2008; Cruz-González I. et al., 2009).

Существуют данные, свидетельствующие о роли генов, кодирующих β - и γ -субъединицы натриевых каналов эпителия почечных трубочек (ENaC), в возникновении эссенциальной гипертензии с низким уровнем ренина. Мутация этих субъединиц может вызвать синдром Лиддла — редкую моногенную форму АГ, ассоциированную с низкой активностью ренина и низким уровнем альдостерона в плазме крови. Также β ENaC варианты часто отмечаются у представителей негроидной расы с АГ (Calhoun D.A. et al., 2008). Финские исследователи в группе из 347 пациентов с резистентной гипертензией, имеющих мутацию в β - и γ -субъединицах ENaC, выявили значительно большую распространенность вариантов генов 2β ENaC и γ ENaC по сравнению с нормотензивными лицами. Наличие вариантов генов ассоциировано с повышенной экскрецией калия с мочой относительно уровня ренина в плазме крови (Nappila-Handelberg T. et al., 2005).

Поддержание нормального сосудистого тонуса существенно зависит от биодоступности оксида азота (NO) эндотелиального происхождения, синтезированного эндотелиальной изоформой синтазы NO (eNOS, или NOS3). Нарушение продукции NO ведет к повышению АД. NOS3 кодируется геном, расположенным в 7q35. Вариант промотора в гене NOS3 может играть роль в патогенезе резистентной гипертензии — пациенты, гомозиготные по аллелю $-786T>C$, имеют более высокий риск развития резистентной гипертензии (относительный риск 2,09; 95% доверительный интервал 1,03–4,24; $p=0,004$). Генотип $-786CC$ NOS3, ассоциированный со снижением активности промотора NOS3, может быть генетическим маркером предрасположенности к резистентной гипертензии. Таким образом, риск резистентной гипертензии может быть детерминирован по меньшей мере частично на генетическом уровне. Однако, по мнению авторов проведенного исследования, резистентная гипертензия является многофакторным синдромом и в ее развитии принимают участие как полиморфизм других генов, так и факторы окружающей среды (Cruz-González I. et al., 2009).

Полиморфно представленный ген **CYP 3A5** у людей ассоциирован с уровнем АД. Ферменты субсемейства CYP 3A отвечают за превращение кортизола в β -гидроксикортизол и кортикостерона в β -гидроксикортикостерон. Генетический полиморфизм CYP 3A5 проявляется воздействием на эндогенный метаболизм кортизола в почках, что может в итоге влиять на АД, наиболее вероятно за счет задержки натрия и жидкости в организме (Ho H. et al., 2005). Специфический аллель CYP 3A5 (CYP 3A5*1) у представителей негроидной расы ассоциирован с более вы-

соким уровнем систолического АД (САД) у нормотензивных лиц и с резистентной гипертензией у пациентов с АГ (Calhoun D.A. et al., 2008).

Вариант CYP 3A5*3 имеет мутацию в инtronе 3, что ведет к продукции aberrantной мРНК и в итоге укороченному белку. Нелеченное АД может быть выше у представителей негроидной расы с генотипом CYP 3A5*3/*3, но аллель CYP 3A5*1 может быть ассоциирован с более рефрактерной АГ в этой этнической группе (Ho H. et al., 2005).

У представителей европеоидной расы с генотипом CYP 3A5*3/*3 (низкая экспрессия CYP 3A5) отмечены значимо более высокие значения АД при 24-часовом амбулаторном мониторировании по сравнению с пациентами с высокой экспрессией CYP 3A5. Причем не выявлено ассоциации генотипа CYP 3A5 с концентрацией ангиотензина II в плазме крови, скоростью почечного кровотока, скоростью гломерулярной фильтрации, экскрецией натрия с мочой и параметрами, определяемыми при эхокардиографии, однако в группе *3/*3 отмечался значимо более низкий уровень альдостерона в сыворотке крови. Эти данные подтверждают, что генотип CYP 3A5 влияет на АД возможно за счет генотипически зависимых различий в почечном, CYP 3A5-опосредованном, метаболизме кортизола и/или альдостерона (Fromm M.F. et al., 2005).

Иммунологические аспекты резистентной гипертензии

Антитела могут играть роль в развитии различных сердечно-сосудистых заболеваний, включая АГ, кардиомиопатию, преэклампсию. В последнее время появились неопровергнутые доказательства наличия **антител-агонистов** к α_1 - β -адренергическим рецепторам, AT₁-рецепторам и рецепторам фактора роста тромбоцитов (PDGFRa) (Wenzel K. et al., 2008).

α_1 -Адренергические рецепторы (α_1 -AP) опосредуют различные сердечно-сосудистые эффекты, такие как сокращение клеток гладких мышц сосудистой стенки, интропный эффект, гипертрофия и ремоделирование миокарда. Антитела-агонисты к α_1 -AP выявлены у 44% пациентов с тяжелой АГ и лишь у 12% нормотензивных пациентов. У пациентов с резистентной гипертензией антитела к α_1 -AP выявлены в 51% случаев, причем после иммуноадсорбции у этих пациентов АД существенно снизилось (Wenzel K. et al., 2008).

Считается, что ангиотензин II играет центральную роль в развитии АГ, поскольку действует как активирующий фактор в клетках гладких мышц сосудистой стенки, вызывая их сокращение, и приводит к сосудистому ремоделированию. Антитела-агонисты к рецепторам AT₁ предположительно оказывают подобный эффект. Эти антитела описаны у пациентов со злокачественной гипертензией и преэкламсией и высоко ассоциированы с резистентной гипертензией (определенятся у 43–46% пациентов с резистентной гипертензией, тогда как в группе нерефрактерной АГ — только у 13%). Антитела к AT₁ стимулируют



повышение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} в гладкомышечных клетках со-судистой стенки; индуцируют передачу сигналов в сосудистых клетках, включая активацию AP-1 (activator protein-1 — активирующий протеин-1) и NF-кВ (оба этих фактора принимают участие в процессах воспаления); стимулируют адгезию моноцитов к сосудистой стенке, экспрессию моноцитами тканевого фактора и, возможно, продукцию активных форм кислорода (Wallukat G. et al., 2003; Zhu F. et al., 2008); а также через рецепторы к АТ₁ могут индуцировать пролиферацию клеток гладких мышц сосудистой стенки (Dechend R. et al., 2000).

Псевдорезистентная гипертензия

Хотя часто существует соблазн искать причину неконтролируемой АГ во вторичной АГ, в действительности причины более разнообразны (Tobe S.W., Lewanczuk R., 2009). E.S. Muxfeldt и соавторы (2003) установили, что только у 56% пациентов с резистентной гипертензией, диагностированной в кабинете врача, диагноз истинный. Большинство случаев резистентной гипертензии представлены **псевдорезистентной** АГ, при которой, устранив причины резистентности, удается достичь целевого уровня АД. Об истинно резистентной гипертензии свидетельствует невозможность достижения целевого уровня АД при адекватном режиме лечения и устранении всех обратимых факторов резистентности (Безродна Л.В., 2010).

Причины псевдорезистентной АГ (по Безродна Л.В., 2010):

1. Ошибки при измерении АД:
 - несоблюдение правил измерения АД;
 - «офисная» гипертензия/гипертензия «белого халата»;
 - псевдогипертензия у больных пожилого возраста.
2. Низкая приверженность пациента к лечению, обусловленная:
 - недостаточной осведомленностью относительно проблемы АГ;
 - низким культурным уровнем пациента;
 - большим количеством назначаемых лекарственных препаратов или таблеток;
 - наличием побочных эффектов;
 - экономическим фактором;
 - мнестическими расстройствами.

3. Нерациональный режим назначения препаратов (субоптимальная терапия выявлена причиной в 43% случаев (Tamimi N.A., 2007):

- неадекватная частота приема;
- нерациональные комбинации (например применение 2 препаратов одного класса или 2 средств с похожим или одинаковым механизмом действия (Tamimi N.A., 2007);
- неадекватные дозы.

4. Отсутствие или недостаточная модификация образа жизни:

- ожирение;
- злоупотребление алкоголем;
- табакокурение;
- чрезмерное употребление соли.

5. Перегрузка объемом, обусловленная:
 - почечной недостаточностью;
 - применением антигипертензивных средств;
 - чрезмерным употреблением соли и жидкости;
 - неадекватной терапией диуретиками.

6. Лекарственнонезависимые:
 - прием препаратов или агентов, повышающих АД (кортикостероиды, анаболические стероиды, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), симпатомиметики, пероральные контрацептивы, ингибиторы кальцинеурина, эритропоэтин, аноретики, хлорпромазин, ингибиторы моноаминооксидазы (МАО), трициклические антидепрессанты [A.J. Viera и A.L. Hinderliter (2009) упоминают также селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, бупропион, венлафаксин].

7. Особые состояния:

- инсулинерезистентность;
- синдром апноэ во время сна.

Хотя степень неправильного измерения АД у пациентов с неконтролируемым АД неизвестна, по оценке техники измерения АД в кабинете врача D.A. Calhoun и соавторы (2008) допускают, что это достаточно распространенная клиническая проблема. По данным R. Padwal и соавторов (2009) >50% предполагаемой резистентной гипертензии действительно являлись следствием неправильного измерения АД. Факторы, исказывающие точность значений измеренного АД, представлены в **таблице**.

Соотношение длины манжетки к ширине должно составлять 2:1 (длина 80% и ширина 40–46% окружности плеча). Манжету размещают посередине плеча на уровне сердца, так, чтобы ее нижний край находился на 2–2,5 см выше локтевой ямки, а между манжетой и поверхностью плеча проходил палец. Середина манжетки должна быть на уровне правого желудочка (середина грудины). У пациентов с ожирением при сочетании короткой длины плеча с очень

большой его окружностью манжетку следует поместить на предплечье, пальпируя уровень САД или выслушивая тоны Короткова на лучевой артерии. Давление в манжетке начально должно нагнетаться на 30 мм рт. ст. выше значений, при которых исчезает пульс на лучевой артерии и снижать со скоростью 2–3 мм рт. ст./с (Sloand J.A. et al., 2007; Tamimi N.A., 2007; Свіщенко Є.П. та співавт., 2008).

АД измеряется в положении лежа и вертикально для определения ортостатических изменений (Pisoppi R. et al., 2009). Измерение АД на 1-й и 5-й минуте после перехода в ортостаз необходимо обязательно проводить у больных пожилого возраста, у пациентов с СД и во всех случаях наличия ортостатической гипотензии или при подозрении на нее (Свіщенко Є.П. та співавт., 2008).

При первом визите АД необходимо измерять на обоих руках (Tamimi N.A., 2007) и рука, на которой АД выше, используется для дальнейших измерений (Pisoppi R. et al., 2009). Измерение следует проводить не менее 2 раз с интервалом 2–3 мин. При расхождении результатов >5 мм рт. ст., необходимо провести повторные измерения через несколько минут (Свіщенко Є.П. та співавт., 2008).

За 30 мин до измерения нельзя курить (повышается АД на 5–20 мм рт. ст.) (Pisoppi R. et al., 2009). А сочетание курения с употреблением кофе удлиняет период транзиторного повышения АД до ≥2 ч. (Безродна Л.В., 2010). Пациент должен быть проинструктирован расслабиться насколько возможно и не разговаривать во время измерения, в идеале должно пройти 5 мин до начала процедуры (Tamimi N.A., 2007).

Распространенность существенного **эффекта «белого халата»** составляет 20–40% всех пациентов с АГ и может быть даже выше при резистентной гипертензии. Эффект «белого халата» чаще отмечается у женщин и лиц пожилого возраста и должен быть заподозрен у пациентов

Таблица Факторы, влияющие на уровень АД при его измерении (Безродна Л.В., 2010)

Факторы	Технические	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.
Положение: лежа по сравнению с положением сидя	↑3	↓2–5	
Отклонение положения руки на каждые 10 см от уровня сердца:			
ниже	↑8	↑8	
выше	↓8	↓8	
Рука без поддержки (на весу)	↑2	↑2	
Спина без поддержки	↑8	↑6–10	
Перекрещены ноги	↑	↑	
Несоответствие манжеты толщине руки (узкая манжета)	↓8	↑8	
Манжета поверх одежды	↑50	↑50	
Быстрое выпускание воздуха	↓	↑	
Повторное подкачивание воздуха	↑30–14	↑20–10	
Окружающий шум	↓	↑	
Зависящие от пациента			
Разговор	↑17	↑13	
Холод	↑11	↑8	
Предшествующая физическая нагрузка (за 1 ч до измерения)	↓5–11	↓4–8	
Растяжение кишечника или мочевого пузыря	↑27	↑22	
Употребление кофе (за 2 ч до измерения)	↑10	↑7	
Аускультативный провал*	↑40	↑40	
Парализованная рука	↑2	↑5	
Слабые тоны Короткова	↓	↑	

ДАД — диастолическое АД; *исчезновение тонов Короткова сразу после их первого появления (Свіщенко Є.П. та співавт., 2008).



с симптомами артериальной гипотензии при отсутствии задокументированного низкого АД в клинике; а также у пациентов с высоким АД, измеренным в кабинете врача, при отсутствии поражения органов-мишеней (Pimenta E. et al., 2007; Tobe S.W., Lewanczuk R., 2009). Пациенты с АГ «белого халата» не обязательно имеют признаки беспокойства, повышенное АД у них часто не сопровождается тахикардией (Tamimi N.A., 2007).

В свою очередь, у пациентов с истинной резистентной гипертензией по сравнению с АГ «белого халата» чаще отмечается низкий уровень калия в крови (Tobe S.W., Lewanczuk R., 2009). Уменьшение нормального снижения ночного АД на 10–20% («pop-dipping»), наблюдаемое при амбулаторном мониторировании АД, также должно наводить на мысль об истинной рефрактерной гипертензии (Sloand J.A. et al., 2007).

Измерение АД в амбулаторных и домашних условиях — важный метод оценки пациентов с неконтролируемой АГ, позволяющий исключить истинную резистентность к терапии (Pimenta E. et al., 2007). Исследование с участием 611 пациентов с офисным АД >140/90 мм рт. ст. показало, что 29% пациентов, получающих ≥3 препарата, имеют контролированное АД при амбулаторном мониторинге (Brown M.A. et al., 2001).

У пациентов пожилого возраста тяжелый атеросклероз может препятствовать правильному измерению АД (псевдогипертензия). При высокой степени кальцификации или атеросклероза артерий сосуд не может быть полностью сжат, что приводит к завышенной оценке интраартериального АД. Если лучевая артерия остается доступной пальпации, несмотря на пережатие манжеткой плечевой артерии, следует предположить псевдогипертензию (Pisoni R. et al., 2009; Viera A.J., Hinderliter A.L., 2009).

Тщательная оценка псевдорезистентности позволяет избежать избыточного лечения, и, соответственно, больших материальных затрат и большего количества побочных эффектов, что может привести к низкому комплаенсу (Dechend R. et al., 2000; Pimenta E. et al., 2007).

Оценку пациентов с АГ, трудно поддающейся контролю, следует начинать с оценки приверженности предписанной терапии, включая рекомендованную модификацию образа жизни (Viera A.J., Hinderliter A.L., 2009).

Низкая приверженность к лечению — распространенная проблема у пациентов с высоким АД и частая причина неконтролируемой АГ (Pimenta E. et al., 2007). Некоторые исследования показали распространенность отсутствия комплаенса у до 50% пациентов (Tamimi N.A., 2007) с резистентной гипертензией. Ретроспективный анализ показывает, что приблизительно 40% пациентов с первичной диагностированной АГ прекращают терапию в первый год. В течение 5–10 лет наблюдения <40% пациентов может продолжать предписанную антигипертензивную терапию. Однако в специализированных

клиниках только у 16% пациентов с АГ плохая приверженность к лечению была существенным фактором, содействующим отсутствию контроля АД (Calhoun D.A. et al., 2008).

Необходима оценка факторов, связанных с низкой приверженностью к лечению. Приверженность к лечению может ухудшить частая смена препаратов. Рассмотрение с пациентом стоимости и не-благоприятных эффектов препаратов, количества таблеток и целей терапии способствует улучшению приверженности к лечению (Pimenta E. et al., 2007; Pisoni R. et al., 2009).

Всем пациентам с резистентной гипертензией при необходимости следует осуществлять немедикаментозную терапию (Pimenta E. et al., 2007). **Модификацию образа жизни** необходимо рекомендовать для снижения АД, даже у пациентов, получающих комбинированную терапию (Viera A.J., Hinderliter A.L., 2009).

Модификация образа жизни (уровень доказательности А) включает (Tamimi N.A., 2007):

- ограничение приема соли;
- прекращение курения;
- нормализацию массы тела у пациентов с избыточной массой тела и ожирением;
- ограничение повышенного приема алкоголя;
- гимнастику;
- увеличение доли фруктов и овощей в пище.

Применение комбинации схемы питания DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) и ограничения потребления соли может иметь эффективность, равную монотерапии (Viera A.J., Hinderliter A.L., 2009).

Неконтролируемое поступление натрия с пищей оказывает воздействие на эффективность антигипертензивных препаратов, особенно диуретиков, иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II (Tobe S.W., Lewanczuk R., 2009). Хотя избыточное потребление **поваренной соли** широко распространено, у пациентов с резистентной гипертензией это отмечается особенно. Анализ поступивших в клинику пациентов с резистентной гипертензией показал, что в среднем прием поваренной соли у них превышает 10 г/сут (Calhoun D.A. et al., 2008). При этом некоторые демографические группы имеют тенденцию к солечувствительности (лица пожилого возраста, пациенты с ожирением, ХЗП, СД, представители негроидной расы) и таким образом ограничение потребления поваренной соли в данной группе оказывает позитивный эффект (Pimenta E. et al., 2007; Pisoni R. et al., 2009). Уменьшение приема поваренной соли с пищей (<2,4 г натрия, или 6 г натрия хлорида) должно быть рекомендовано всем пациентам с резистентной гипертензией (Pisoni R. et al., 2009).

E. Pimenta и соавторы в 2009 г. провели первое исследование по оценке эффекта ограничения потребления соли с пищей у пациентов с резистентной гипертензией, показавшее существенное снижение как офисного, так и 24-часового амбулаторно-

го АД (офисное АД в среднем снизилось на 22,7/9,1 мм рт. ст.). Причем степень снижения АД в группе пациентов с резистентной гипертензией была существенно выше по сравнению с нормотензивными пациентами или в общей когорте гипертензивных пациентов.

Избыточное потребление **алкоголя** повышает риск неконтролируемой АГ. В проспективном исследовании М. Т. Aguilera и соавторов (1999) полное воздержание от приема алкоголя в течение 1 мес у лиц, злоупотребляющих алкоголем, привело к снижению на 7,2 мм рт. ст. суточного САД и на 6,6 мм рт. ст. — ДАД. Распространенность АГ среди участников снизилась с 42 до 12% (Pimenta E. et al., 2007). Пациенты с резистентной гипертензией должны ограничить употребление алкоголя до ≤1 унции этанола в сутки (1 унция=28,3 г) (Pisoni R. et al., 2009).

Ожирение достигло эпидемических размеров практически повсеместно. В большей степени это является результатом снижения физической активности и повышения калорийности пищи (Sloand J.A. et al., 2007). Ожирение распространено у пациентов с резистентной гипертензией. Данные Фремингемского исследования показали, что у лиц с индексом массы тела (ИМТ) ≥30 кг/м² на 50% выше вероятность неконтролируемого АД в сравнении с пациентами с нормальным ИМТ (<25 кг/м²) (Pimenta E. et al., 2007). На каждые 10% увеличения массы тела САД повышается на 6,5 мм рт. ст. Всем пациентам с избыточной массой тела и резистентной гипертензией рекомендована нормализация массы тела (Pisoni R. et al., 2009). На каждый 1 кг уменьшенной массы тела САД снижается приблизительно на 1–2,4 мм рт. ст. (Viera A.J., Hinderliter A.L., 2009).

Малоподвижный образ жизни также способствует увеличению объема антигипертензивной терапии (Tobe S.W., Lewanczuk R., 2009).

Межлекарственное взаимодействие

Межлекарственное взаимодействие — одна из причин неудачи антигипертензивной терапии (Sloand J.A. et al., 2007). Применение разнообразных лекарств и других экзогенных веществ широко распространено при резистентной гипертензии. Отмена этих средств может снизить или даже нормализовать АД у части пациентов с резистентной гипертензией (Pimenta E. et al., 2007).

НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)-2, распространенная причина неконтролируемого АД и нарушения функции почек у пациентов с АГ. НПВП ассоциированы с умеренным, но прогнозируемым повышением АД (по данным метаанализа эффектов НПВП установлено, что среднее АД повышается в среднем на 5 мм рт. ст.). Метаанализ 19 рандомизированных клинических испытаний с общим участием 45 451 пациента, проведенный в 2005 г. Т. Дж. Ау и соавторами, показал повышение АД на 4/1 мм рт. ст. при приеме ингибиторов ЦОГ-2 по сравнению с плацебо



и на 3/1 мм рт. ст. по сравнению с другими НПВП. Эффект повышения АД при приеме НПВП и ингибиторов ЦОГ-2 дозозависим и некоторые средства проявляют более высокий эффект по сравнению с другими (Pimenta E. et al., 2007). Так, сообщается о большем прессорном эффекте при приеме индометацина и пироксикама (Johnson A.G. 1998).

Эти эффекты предположительно происходят вследствие ингибирования синтеза в почках простагландинов, особенно простагландина E_2 и I_2 , с последующей задержкой натрия и жидкости. Дополнительно НПВП могут препятствовать сосудорасширяющему эффекту простагландинов. Повышенный риск этих эффектов отмечается у лиц пожилого возраста, пациентов с СД или ХЭП. Также исследования показали, что НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, могут ослаблять эффект таких антигипертензивных классов препаратов, как диуретики, иАПФ, блокаторы рецепторов аngiotenzina II и блокаторы β -адренергических рецепторов (Sloand J.A. et al., 2007; Calhoun D.A. et al., 2008).

Исследование Nurses' Health Study показало увеличение на 80% риска развития АГ при применении **пероральных контрацептивов**, однако этот риск практически полностью исчезает при их отмене. При уже существующей АГ применение пероральных контрацептивов ассоциировано с неконтролируемым АД. Комбинированные (эстроген + прогестин) пероральные контрацептивы более часто ассоциируются с повышением АД по сравнению с контрацептивами, содержащими только прогестин (Pimenta E. et al., 2007).

Глюкокортикоиды вызывают задержку натрия и жидкости, приводя к повышению АД. Кортикостероиды с большим минералокортикоидным эффектом (кортизон, гидрокортизон) вызывают задержку большего объема жидкости, но даже средства без минералокортикоидной активности (дексаметазон, триамцинолон, бетаметазон) приводят к некоторой задержке жидкости (Calhoun D.A. et al., 2008).

Ингибиторы МАО подавляют или инактивируют МАО, расщепляющую норадреналин, серотонин, и препятствуют окислительному дезаминированию тирамина в печени и кишечнике, способствуя повышению его концентрации в плазме крови. Тирамин содержится в ряде пищевых продуктов (бобы, шоколад, твердый сыр, маринованная сельдь, печень цыпленка, красные вина некоторых марок, пиво). Его накопление в организме усиливает выделение норадреналина, поскольку тирамин является предшественником последнего (Безродна Л.В., 2010).

Циклоспорин, применяющийся при трансплантации органов, обладает нефротоксичностью и способностью повышать АД. АГ развивается через несколько недель или месяцев у 25–95% пациентов, принимающих препарат. Циклоспорин подавляет активность ренин-ангиотензиновой системы, поэтому иАПФ малоэффективны, однако они обладают нефропротекторным действием, предупреждают развитие фи-

броза почек и могут положительно влиять на течение заболевания. Преимущество в лечении АГ, опосредованной циклоспорином, имеют дигидропиридиновые антагонисты кальция, устраняющие через Ca^{2+} -зависимые механизмы вазоконстрицию, обусловленную циклоспорином, и обладающие способностью оказывать прямое релаксирующее действие на гладкомышечные клетки сосудов (Безродна Л.В., 2010).

Особые состояния

Распространенным у пациентов с повышенным АД является **синдром апноэ во сне** (САС). Поперечные исследования показывают, что с увеличением тяжести данного синдрома вероятность контроля АД снижается, несмотря на увеличение числа принимаемых медикаментов. Его следует заподозрить у пациентов с ожирением или у пациентов с храпом, засвидетельствованным апноэ, или избыточной сонливостью в дневное время. САС тесно связан с повышением АД и может являться предиктором АГ у нормотензивных лиц. Полисомнографические исследования показывают у 83–85% пациентов с неконтролируемым АД наличие данного синдрома, причем его распространенность и тяжесть значимо выше у мужчин, при одинаковом ИМТ и возрасте. Механизм повышения АД при САС до конца не установлен, предполагается, что основную роль играет повышение активности симпатической нервной системы вследствие преходящей гипоксемии и повышения резистентности верхних дыхательных путей, наряду с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эндотелиальной дисфункцией и окислительным стрессом. Существует сильная корреляция между тяжестью САС и повышенным уровнем альдостерона у пациентов с неконтролируемым АД, в отличие от нормотензивных пациентов или пациентов с контролируемой АГ. Однако неясно, является ли это следствием нелеченого САС (Pimenta E. et al., 2007; Tamimi N.A., 2007; Calhoun D.A. et al., 2008; Viera A.J., Hinderliter A.L., 2009; Pisoni R. et al., 2009).

СД и АГ часто ассоциированы, особенно у пациентов с трудно поддающейся контролю АГ. Клинические исследования свидетельствуют, что для достижения целевого АД, рекомендованного пациентам с СД, необходимо применение в среднем 2,8–4,2 препарата (Calhoun D.A. et al., 2008).

Тактика ведения пациентов

Тактика ведения пациентов с резистентной гипертензией предусматривает тщательный сбор анамнеза с целью исключения случаев псевдорезистентности к лечению и вторичной АГ. В план обследования необходимо включать амбулаторное мониторирование АД, позволяющее более достоверно оценить его уровень и степень сердечно-сосудистого риска (Безродна Л.В., 2010).

Пациенты с резистентной гипертензией, по сравнению с лицами с контролируемым АД, имеют более высокий риск по-

ражения органов-мишеней, а именно возникновения гипертрофии левого желудочка, утолщения интимы-медиа сонной артерии, атеросклеротических бляшек сонной артерии, выраженного поражения сетчатки и альбуминурии (Pisoni R. et al., 2009). У данной группы пациентов отмечается более высокий риск возникновения инсульта, почечной недостаточности и кардиоваскулярных событий (Zhu F. et al., 2008). Эффективность терапии резистентной гипертензии подтверждена результатами Veteran Administration cooperative studies, показавшими снижение на 96% кардиоваскулярных событий у пациентов с ДАД 115–129 мм рт. ст. через 18 мес приема комбинации 3 антигипертензивных препаратов по сравнению с плацебо (Pisoni R. et al., 2009).

Тактика лечения резистентной гипертензии предусматривает назначение рациональной комбинации 3–5 антигипертензивных препаратов разных классов в адекватных, иногда максимальных дозах. Одним из них обязательно должен быть диуретик (Свіщенко Є.П. та співавт., 2008). Пациенты с резистентной гипертензией часто имеют скрытую задержку жидкости, поэтому эффективная терапия диуретиками необходима для контроля АД (Pimenta E. et al., 2007)

Растет число доказательств, прочно поддерживающих комбинированную терапию в качестве наиболее эффективной стратегии контроля АД. Важно помнить, что не менее 15–20% пациентов нуждаются в применении >2 антигипертензивных средств для достижения эффективного снижения АД. У этих пациентов может быть рациональной комбинация ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы, антагонистов кальция и тиазидного диуретика (Mancia G. et al., 2009).

В настоящее время в арсенале врачей-кардиологов имеются различные комбинации препаратов, включающих тиазидный диуретик в низкой дозе (Маколкин Е.И., 2010). Примером подобного сочетания является выпускаемый компанией «Рихтер Гедеон» препарат **Ко-Диротон®** — комбинация лизиноприла (10 или 20 мг в таблетке) и гидрохлоротиазида (12,5 мг) (Компендиум 2009 — лекарственные препараты, 2009).

Рациональность такой комбинации определяется следующими факторами:

- эффективность антигипертензивного действия диуретиков ограничивается развивающейся гиперренинемией, поэтому комбинация с иАПФ вполне логична;
- низкорениновая АГ плохо отвечает на прием иАПФ, добавление же диуретика повышает чувствительность к такой комбинации;
- иАПФ снижают эффект аngiotenzina II в отношении высвобождения альдостерона, так что вторичный гиперальдостеронизм уменьшается с последующей задержкой калия, диуретики же способствуют удалению калия.
- влияние диуретиков на повышение уровня мочевой кислоты и глюкозы



уменьшается при одновременном применении иАПФ;
• иАПФ потенцируют натрийуретический эффект диуретиков; добавление диуретика к иАПФ способствует снижению дозы иАПФ, следовательно антигипертензивный эффект обеих составных частей комбинации следует признать синергичным (Маколкин Е.И., 2010).

При этом необходимо отметить, что именно комбинация иАПФ и диуретика в низкой дозе, кроме высокой эффективности, имеет наиболее низкую стоимость из всех фиксированных комбинаций лекарственных препаратов (Маколкин Е.И., 2010).

Проведенные многоцентровые исследования (Lang H., 1991; Chrysant S.G., 1994; Mancia G., Grassi G., 1997) доказали эффективность фиксированной комбинации лизиноприла и гидрохлоротиазида, в том числе у пациентов пожилого возраста со средней тяжестью и тяжелой АГ (Hart W., 1991).

Следует также подчеркнуть, что входящие в состав Ко-Диротона лизиноприл и гидрохлоротиазид не метаболизируются в организме (Компендиум 2009 — лекарственные препараты, 2009), что может снизить риск возникновения нежелательных лекарственных взаимодействий.

Кратность приема Ко-Диротона — 1 раз в сутки независимо от приема пищи (Компендиум 2009 — лекарственные препараты, 2009). Препараты длительного действия, которые можно назначать 1–2 раза в сутки, имеют преимущество за счет повышения приверженности больных к лечению (Свіщенко Е.П. та співавт., 2008). Применение в 1 таблетке комбинации 2 препаратов в фиксированной дозе дает различные позитивные эффекты, включая упрощение схемы терапии, удобство и иногда снижение стоимости, а также повышение приверженности к лечению (Frank J., 2008; Mancia G. et al., 2009; Viera A.J., Hinderliter A.L., 2009). Исследования показали, что при назначении больному 1 таблетки в сутки через год от начала терапии ее продолжают 62% пациентов, при назначении 2 таблеток — 24% и 3 таблеток — только 10% (Безродна Л.В., 2010).

Более значительное снижение АД достигается при применении комбинации препаратов в низких дозах, принадлежащих к разным классам, чем при повышении дозы единственного препарата (Viera A.J., Hinderliter A.L., 2009). Во многих случаях комбинированная терапия повышает уровень контроля АД и требует меньше времени для достижения целевых уровней АД с эквивалентной или лучшей переносимостью, чем монотерапия в высоких дозах (Frank J., 2008).

Выводы

Резистентная гипертензия является распространенной клинической проблемой и в настоящее время в индустриализованных странах отмечается неуклонный

рост данной патологии параллельно повышению заболеваемости ожирением, СД и ХЭП. По сравнению с пациентами, у которых АД поддается контролю, лица с резистентной гипертензией имеют более высокий риск поражения органов-мишеней, возникновения инсульта, почечной недостаточности и кардиоваскулярных событий.

Неконтролируемое АД не является синонимом резистентной гипертензии, поскольку включает также случаи так называемой псевдорезистентной АГ, при которой, устранив причины резистентности к терапии, удается достичь целевого уровня АД. Тщательная оценка псевдорезистентности позволяет избежать избыточной медикаментозной терапии и, соответственно, высокой стоимости и большего количества побочных эффектов.

Наиболее эффективной стратегией контроля АД является комбинированная терапия. Тактика лечения резистентной гипертензии предусматривает назначение рациональной комбинации 3–5 антигипертензивных препаратов разных классов.

Применение в 1 таблетке комбинации 2 препаратов в фиксированной дозе оказывает различные позитивные эффекты, включая упрощение схемы терапии, удобство и, иногда, снижение стоимости, а также повышение приверженности к лечению. Приверженность больных к лечению также повышается при уменьшении кратности приема препарата.

Указанными преимуществами обладает комбинированный препарат компании «Рихтер Гедон» Ко-Диротон (фиксированная комбинация лизиноприла — 10 или 20 мг в таблетке и диуретика гидрохлоротиазида — 12,5 мг), что позволяет успешно применять его в терапии АГ.

Література

- Безродна Л.В. (2010) Резистентна (рефрактерна) артеріальна гіпертензія. В кн.: В.М. Коваленко, Е.П. Свіщенко, Ю.М. Сиренко (ред.). Настанова з артеріальної гіпертензії. МОРИОН, Київ, с. 262–269.
- Компендиум 2009 — лекарственные препараты (2009а) В.Н. Коваленко, А.П. Викторов (ред.) МОРИОН, Киев, с. Л-653–Л-654 (<http://www.compendium.com.ua/info/171722/gedeonricher/ko-diroton-sup-sup>).
- Маколкин Е.И. (2010) Комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и гидрохлоротиазида: эффективность у больных артериальной гипертензией. Рус. мед. журн., 18(3): 104–105.
- Свіщенко Е.П., Багрій А.Е., Єна Л.М. та ін.; Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів (2008) Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. Четверте видання, виправлене і доповнене. ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска», Київ, 55 с. (<http://www.ukrcardio.org/UserFiles/File/Recomendations-UAKHiperenziya.pdf>).
- Сиренко Ю.Н. (2008) Симптоматические формы артериальной гипертензии. В кн.: В.М. Коваленко (ред.) Руководство по кардиологии. МОРИОН, Киев, с. 482–522.
- Юрьев К.Л. (2007) К вопросу о преимуществах комбинированной терапии при артериальной гипертензии. Экватор. Укр. мед. часопис, 5(Suppl. 2): 73–76.
- 1(57): 50–56 (<http://www.umj.com.ua/article/309-k-voprosu-o-preimushhestvakh-kombinirovannoj-terapii-pri-arterialnoj-gipertenzii-ekvator>; http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/57/pdf/159_rus.pdf).
- Aguilera M.T., de la Sierra A., Coca A. et al. (1999) Effect of alcohol abstinence on blood pressure: assessment by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension, 33(2): 653–657.
- Alper A.B., Calhoun D.A. (1999) Contemporary management of refractory hypertension. Curr. Hypertens Rep., 1(5): 402–407.
- Aw T.J., Haas S.J., Liew D., Krum H. (2005) Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. Arch. Intern. Med., 165(5): 490–496.
- Brown M.A., Buddle M.L., Martin A. (2001) Is resistant hypertension really resistant? Am. J. Hypertens., 14(12): 1263–1269.
- Calhoun D.A., Jones D., Texier S. et al. (2008) 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, 51(6): 1403–1419.
- Chrysant S.G. (1994) Antihypertensive effectiveness of low-dose lisinopril-hydrochlorothiazide combination. A large multicenter study. Lisinopril-Hydrochlorothiazide Group. Arch. Intern. Med., 154(7): 737–743.
- Cruz-González I., Corral E., Sánchez-Ledesma M. et al. (2009) Association between -T786C NOS3 polymorphism and resistant hypertension: a prospective cohort study. BMC Cardiovasc. Disord., 9: 35.
- Cushman W.C., Ford C.E., Cutler J.A. et al.; for the ALLHAT Collaborative Research Group (2002) Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering and Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). J. Clin. Hypertens., 4(6): 393–404.
- Decend R., Homuth V., Wallukat G. et al. (2000) AT1 receptor agonistic antibodies from pre-eclamptic patients cause vascular cells to express tissue factor. Circulation, 101: 2382–2387.
- Epstein M. (2007) Resistant hypertension: prevalence and evolving concepts. J. Clin. Hypertens. (Greenwich), 9(1 Suppl. 1): 2–6.
- Farsang C., Abraham G., Kovacs P. et al. (2010) Эффективность и безопасность фиксированной комбинации Амлодипина и Лизиноприла у пациентов с эссенциальной гипертензией (исследование ALFESS). Ліки України, 2(138): 29–34.
- Frank J. (2008) Managing hypertension using combination therapy. Am. Fam. Physician., 77(9): 1279–1286.
- Fromm M.F., Schmidt B.M., Pahl A. et al. (2005) CYP3A5 genotype is associated with elevated blood pressure. Pharmacogenet. Genomics, 15(10): 737–741.
- Hannila-Handelberg T., Kontula K., Tikkanen I. et al. (2005) Common variants of the beta and gamma subunits of the epithelial sodium channel and their relation to the plasma renin and aldosterone levels in essential hypertension. BMC Med. Genet., 6: 4.
- Hart W. (1991) Lisinopril-hydrochlorothiazide combination compared with the monocomponents in elderly hypertensive patients. J. Hum. Hypertens., 5(Suppl. 2): 85–89.
- Hirsch S. (2007) A different approach to resistant hypertension. Cleveland clinic journal of medicine, 74(6): 449–456.
- Ho H., Pinto F.A., Hall S.D. et al. (2005) Association between the CYP3A5 genotype and blood pressure. Hypertension, 45(2): 294–298.
- Johnson A.G. (1998) NSAIDs' and blood pressure. Clinical importance for older patients. Drugs Aging, 12(1): 17–26.
- Lang H. (1991) The results of a large multicentre study comparing low-dose lisinopril-hydrochlorothiazide with the monocomponents. J. Hum. Hypertens., 5(Suppl. 2): 73–76.



Ко-ДИРОТОН®

- Lloyd-Jones D.M., Evans J.C., Larson M.G. et al. (2000) Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension*, 36(4): 584–589.
- Mancia G., Grassi G. (1997) Antihypertensive effects of combined lisinopril and hydrochlorothiazide in elderly patients with systo-diastolic or systolic hypertension: results of a multicenter trial. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 30(5): 548–553.
- Mancia G., Laurent S., Agabiti-Roselli E. et al. (2008) Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.*, 27(11): 2121–2128.
- Muzelditch E.S., Bloch K.V., Nogueira AR et al. (2003) Twenty four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension. *Blood Press Monit.*, 8(5): 181–185.
- Padwal R., Campbell N.R., Feldman R.D. et al. (2009) The 2009 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part 1 — Blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk. *Can. J. Cardiol.*, 25(5): 279–286.
- Páll D., Katona E., Juhász M., Paragh G. (2008) Prevention of target organ damage with mod-ern antihypertensive agents. *Orv. Hetil.*, 147(32): 1505–1511.
- Pickering T.G. (2007) Arterial stiffness as a cause of resistant hypertension? *J. Clin. Hypertens.*, 9(5): 390–395.
- Pimenta E., Calhoun D.A., Oparil S. (2007) Mechanisms and treatment of resistant hypertension. *Arq. Bras. Cardiol.*, 88(6): 604–613.
- Pimenta E., Gaddam K.K., Oparil S. et al. (2009) Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*, 54(3): 475–481.
- Pisani R., Ahmed M.I., Calhoun D.A. (2009) Characterization and treatment of resistant hypertension. *Curr. Cardiol. Rep.*, 11(6): 407–413.
- Seeger M.G., Preesch L.K., Gudmundsdottir H. et al. (2005) Controlling systolic blood pressure is difficult in patients with diabetic kidney disease exhibiting moderate-to-severe reductions in renal function. *Blood Press.*, 14(3): 170–176.
- Sloand J.A., Balakrishnan S.L., Fong M.W., Bisognano J.D. (2007) Evaluation and treatment of resistant hypertension. *Cardiology Journal*, 14(4): 329–339.
- Sowers J.R., Whaley-Connell A., Epstein M. (2009) Narrative review: the emerging clinical implica-tions of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann. Intern. Med.*, 150(11): 776–783.
- Tamimi N.A. (2007) Resistant hypertension: a methodological approach to diagnosis and treatment. *Saudi J. Kidney Dis. Transplant.*, 18(3): 337–345.
- Tobe S.W., Lewanczuk R. (2009) Resistant hypertension. *Can. J. Cardiol.*, 25(5): 315–317.
- Viera A.J., Hindleriter A.L. (2009) Evaluation and management of the patient with difficult-to-control or resistant hypertension. *American Family Physician*, 79(10): 863–869.
- Wallukat G., Bochnig N., Homuth V. et al. (2003) Agonistic AT1 receptor autoantibodies and monocyte stimulation in hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.*, 16(10): 827–833.
- Wenzel K., Haase H., Wallukat G. et al. (2008) Potential relevance of a1-adrenergic receptor auto-antibodies in refractory hypertension. *PLoS ONE*, 3(11): e3742.
- Zhu F., Sun Y., Liao Y. et al. (2008) Agonistic AT₁ receptor autoantibody increases in serum of patients with refractory hypertension and improves Ca²⁺ mobilization in cultured rat vascular smooth muscle cells. *Cell. Mol. Immunol.*, 5(3): 209–217.

Реферативна інформація

Выявление предикторов развития инсульта поможет спрогнозировать исход у пациентов с туберкулезным менингитом



приводит к нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера и проникновению микобактерий в мозг, в результате чего развивается специфическое воспаление сосудов головного мозга. При прогрессировании воспалительного процесса отмечают спазмирование, сужение и в конечном итоге тромбоз сосудов в местах скопления экссудата. Развитие инсульта у пациентов с туберкулезным менингитом обычно предопределяет неблагоприятный исход заболевания, поэтому его прогнозирование у таких пациентов может быть полезным в предотвращении летального исхода.

Врачи с кафедры неврологии Медицинского колледжа имени Короля Георга (Department of Neurology, King George's Medical College; Индия) провели исследование по выявлению прогностических признаков развития инсульта у пациентов с туберкулезным менингитом. В исследование были включены 100 участников с данным диагнозом, у 30 из них ранее уже диагностировали инсульт, у 27 инсульт развился на этапе включения в исследование. Для выявления участков ишемии и локализации экссудатов использовали метод магнитно-резонансной томографии, с помощью которой было показано, что наиболее часто эти изменения наблюдали в области расположения средних артерий головного мозга. В ходе анализа полученных результатов к прогностическим признакам развития инсульта был отнесен возраст пациентов стар-

ше 25 лет ($p<0,001$), вовлеченность в патологический процесс черепно-мозговых нервов ($p<0,001$), наличие экссудатов в области латеральной борозды ($p=0,026$), а также в области задней черепной ямки ($p=0,016$) и хиазмы зрительных нервов ($p=0,04$), нарушения зрения ($p=0,004$). Инсульт чаще всего диагностировали у пациентов на поздней стадии туберкулезного менингита, поэтому III стадия заболевания также была отнесена к фактору повышенного риска развития инсульта ($p<0,001$).

По материалам www.qjmed.oxfordjournals.org; www.yassermetwally.wordpress.com

(C) *Forepath/Dreamstime/Dreamstock*

Лапароскопическая операция по удалению метастатического очага в печени проведена в России



Уникальная операция, проведенная в Федеральном государственном учреждении «Лечебно-реабилитационный центр» Минздравсоцразвития России, выполнена через прокол брюшной стенки диаметром 1,5 см в пупке с применением специ-

ального порта и набора инструментов под видеоконтролем. Длительность операции составила около 2 ч. Уже через несколько часов после операции пациентка была переведена в палату хирургического отделения и могла самостоятельно садиться, вставать и принимать пищу.

Столь благоприятный и быстрый реабилитационный период оказался возможным благодаря внедрению современной лапароскопической технологии единого доступа. Данная технология позволяет выполнять операции на печени с минимальной травматичностью для пациента.

Это становится особо важным с учетом того, что у больной проведенная операция является этапом хирургического лечения. Уже в ближайшее время хирурги могут приступить к выполнению второго этапа лечения, направленного на увеличение объема теперь уже непораженной метастазами левой доли печени и в последующем выполнить обширную операцию по удалению totally пораженной правой доли органа, дав тяжелобольной надежду на выздоровление.

По материалам <http://www.minszdravsoc.ru>
© *Iakov/Dreamstime.com/Dreamstock.ru*



Ко-ДИРОТОН®