

М.М. Ливенцева, Т.А. Нечесова

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»
Министерства здравоохранения Республики Беларусь», Минск

Виды рефрактерности к антигипертензивной терапии и возможные пути ее преодоления

В гипертензиологии одной из главных проблем остается рефрактерность (резистентность) ряда пациентов с эссенциальной и вторичной артериальной гипертензией (АГ) к лекарственной терапии. АГ считается рефрактерной, если на фоне приема трех и более антигипертензивных препаратов различных классов (один из которых диуретик) в дозах, близких к максимальным, не удается достичь целевого артериального давления (АД) $<140/90$ мм рт. ст. Количество таких пациентов существенно варьирует в зависимости от места проведения исследования. Среди всей популяции пациентов с АГ, рефрактерных к антигипертензивной терапии, отмечают не более 1% (Beilin L.J., 1990; Yakovlevitch M., Black H.R., 1991; Kaplan N.M., 1994). У пациентов с АГ, обращающихся в поликлинику, рефрактерная АГ встречается в 5–10% случаев, у «госпитальных» пациентов значительно чаще — в 25–30% случаев (Кобалава Ж.Д., Гудков К.М., 2004). В известном крупном мультицентровом исследовании Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe Trial) у 43% пациентов с изолированной систолической АГ отмечалась рефрактерность к проводимой терапии (Fagard R., 2003). В исследовании ALLHAT, несмотря на тщательную титрацию и комбинированную антигипертензивную терапию, через год после рандомизации удельный вес резистентных к проводимой антигипертензивной терапии пациентов составлял 47% (The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group, 2002). Учитывая, что в Республике Беларусь насчитывается более 1 700 000 больных АГ, количество лиц с резистентностью к проводимому лечению составляет сотни тысяч человек. Причины рефрактерности к антигипертензивной терапии принято разделять на медико-биологические, социальные и медицинские.

Среди медико-биологических и социальных причин имеют значение молодой возраст, мужской пол, хронический стресс, ежедневный прием более 40 мл этанола, низкий уровень дохода. Пациенты с АГ, рефрактерные к медикаментозной терапии, очень разнородны, поэтому для систематизации медицинских причин ее развития предложена рабочая классификация, в которой рассматриваются следующие виды рефрактерности: первичная, вторичная, склоненная с другими заболеваниями и ятрогенная (Туев А.В., Щекотов В.В., 1993). Также рефрактерную АГ можно разделить на истинную резистентную (вторичную,

симптоматическую) и псевдорезистентную, связанную с недостаточной работой лечащего врача с пациентом.

Одним из существенных моментов в формировании ятрогенной рефрактерной АГ является неадекватный терапевтический режим (назначение препаратов в низких дозах, недостаточная кратность приема, лечение нерекомендованными комбинациями антигипертензивных препаратов), резкое прекращение приема препарата. Данные крупномасштабного исследования NOT (Hypertension Optimal Treatment) продемонстрировали, что применение препаратов в более высоких дозах и комбинирование препаратов разных классов позволяет у большинства пациентов достичь оптимального контроля АД (Hansson L., Zanchetti A., 1994).

При отсутствии достижения целевого уровня АД немаловажное значение имеет сочетанное применение различных лекарственных и иных веществ. В рекомендациях Национального комитета США по предупреждению, контролю, ведению и лечению высокого АД представлен широкий спектр лекарственных средств, повышающих АД: кортизол и другие стероиды (глюко- и минералокортикоиды), аденоцитотропный гормон, эстрогены (особенно контрацептивы с высоким содержанием эстрогенов), нестероидные противовоспалительные препараты, фенилпропаноламины и аналоги, циклоспорин и такролимус; эритропоэтин, сибутрамин, кетамин, десфлюран, карбамазепин, бромокриптин, метоклопрамид, антидепрессанты (особенно венлафаксин), буспирон. К повышающим АД средствам относятся и «улевые лекарства», и другие «натуальные продукты»: кокаин; производные растения Ma Huang (эфедры), «травяное экстази» и другие аналоги фенилпропаноламина, никотин, анаболические стероиды, наркотики, метилфенидат, фенциклидин, эрготамин и содержащие эрготамин травы, пищевые субстанции, натрия хлорид, этанол, ликорис, продукты, содержащие тирамин (сингбитором моноаминоксидазы (МАО)), химические элементы и другие индустриальные химикаты, ртуть, свинец, таллий и другие тяжелые металлы, соли лития (особенно хлорид).

К причинам формирования ятрогенной рефрактерной АГ, связанной с проведением недостаточной работы лечащего врача с больным, относят избыточное потребление поваренной соли и неспособность достичь уменьшения массы тела. Пациент может также самостоятельно прервать ле-

чение или вообще не принимать назначенные антигипертензивные препараты. Это связано с такими субъективными и объективными причинами, как развитие побочных эффектов на фоне применения препаратов, чрезмерное количество назначенных антигипертензивных препаратов, неверие пациента в эффективность проводимой терапии, высокая стоимость лекарств.

Имеет место псевдорезистентная АГ вследствие атеросклероза плечевых артерий. Кажущееся значительное повышение АД обусловлено тем, что кальцифицированные стенки артерий трудно поддаются сдавлению манжеткой при непрямой регистрации АД. В таких случаях отсутствует поражение органов-мишеней.

Переоценка тяжести АГ способствует использование манжетки стандартных размеров у больных с ожирением. В эту же группу включают «офисную» АГ, связанную с реакцией пациента на посещение лечебного учреждения, и АГ, обусловленную профессиональными факторами.

Сопутствующая патология неблагоприятно влияет на течение АГ независимо от чувствительности к антигипертензивной терапии. Доказано потенцирующее влияние на АГ остеохондроза шейного отдела позвоночника. В связи с высокой распространностью данной патологии для этой комбинации предложен специальный термин — склонная рефрактерная АГ. Рефрактерность может быть также следствием недооценки вторичных форм АГ.

Одной из главных причин рефрактерности при АГ могут быть явления гиперальдостеронизма. Гиперальдостеронизм — синдром, обусловленный гиперсекрецией главного надпочечникового минералокортикоида — альдостерона. Первичный гиперальдостеронизм означает, что стимул чрезмерной продукции альдостерона локализуется в самих надпочечниках; при вторичном гиперальдостеронизме данный стимул находится вне надпочечников.

Различают этиопатогенетические и клинико-морфологические варианты гиперальдостеронизма: альдостеронпродуцирующая аденома коры надпочечников (альдостерома, или синдром Конна); двусторонняя гиперплазия или аденоматоз коры надпочечников; альдостеронпродуцирующая, глюкокортикоидоподавляемая аденома; карцинома коры надпочечников; вненадпочечниковый гиперальдостеронизм (с локализацией стимула в яичниках, кишечнике, щитовидной железе).

Общим для всех форм является низкая активность ренина в плазме крови; различным — мера и характер ее независимости, то есть способность к стимуляции в результате различных регуляторов воздействия. Дифференцирована также продукция альдостерона в ответ на стимуляцию или подавление.

При длительном альдостеронизме может развиться нефропатия с азотемией, сопровождающаяся застойной сердечной недостаточностью и отеками. При диагностике необходимы лабораторные данные относительно длительности и степени потери калия.

Лечение при альдостероне только хирургическое. Идиопатический и неопределенный альдостеронизм создают альтернативную ситуацию. Эффективность хирургического лечения и восстановление метаболического баланса зависят от длительности заболевания, возраста пациента и степени развития вторичных сосудистых осложнений. После успешного удаления альдостеромы АГ сохраняется у 25% больных, у 40% больных альдостеронома рецидивирует через 10 лет. При солидных размерах опухоли и значительной длительности заболевания с интенсивными метаболическими расстройствами через некоторое время после операции могут появиться эпизоды гипоальдостеронизма (слабость, склонность к обморокам), гипонатриемия, гиперкальциемия.

Хирургическому лечению должна предшествовать длительная терапия спиронолактонами до нормализации уровня электролитов и устранения АГ. Длительное введение спиронолактона активизирует подавленную ренин-ангиотензиновую систему, особенно при двусторонней гипертензии, тем самым осуществляется профилактика послеоперационного гипоальдостеронизма. Если АГ проявляет черты рефрактерности уже в начальные сроки лечения, можно предполагать первичную рефрактерную АГ, в основе которой лежит стабильная АГ.

Механизмы стабилизации АГ весьма различны. Значительное место в становлении стабильной АГ занимают анатомические структурные изменения сердца и сосудов, нарушения микроциркуляции и гемореологии, рецепторные дисфункции, нарушенный кальциевый обмен.

При стабилизации АГ кровообращение эволюционирует от гиперкинетического типа к гипокинетическому с нарастающим повышением периферического сосудистого сопротивления. По мере прогрессирования заболевания в артериях наряду с функциональными нарушениями происходят структурные или морфологические изменения, которые в последние годы стали называться по аналогии с изменениями в миокарде сосудистым ремоделированием. При длительно существующей АГ в стенках крупных, средних и мелких артерий наблюдается гипертрофия гладких мышц и накопление эластических волокон — компенсаторно-приспособительные изменения артерий мышечного типа в условиях длительного повышения АД. Стени артерий утолщаются, становятся ригидными, просвет сосудов сужается, сами артерии часто удлиняются и становятся извитыми. У больных АГ в ар-

териях диаметром <1 мм и артериолах в результате гипертрофии мышц и утолщения интимы сужен просвет сосудов.

В дальнейшем в сосудистой стенке происходит дегенерация гладкомышечных клеток и отложение гиалина и фиброна. В мозговых артериях имеют место аналогичные процессы: постепенно гипертрофируется мышечная оболочка, утолщается и фиброзируется интима, повреждается эндотелиальный слой. Просвет артерий постоянно сужен: первоначально вследствие повышения сосудистого тонуса, а затем — в результате структурного ремоделирования сосудов. Как следствие — значительно сужен диапазон ауторегуляции мозгового кровоснабжения.

Нарушения мозгового кровообращения развиваются не только вследствие изменений в основном приносящем сосуде, но зависят также от степени гипертензионной перестройки и тонуса других магистральных сосудов, причем не от степени стенозирования одного из сосудов, а от сочетанного дефицита кровотока в системе сонных и позвоночных артерий. Высокое АД ремоделирует сердце, главным образом за счет повышения постнагрузки, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), возникновения вторичной диспропорции потребностей гипертрофированного миокарда и ограниченного коронарного резерва.

Наиболее характерное поражение сердца при АГ — ГЛЖ. Развитие ГЛЖ у больных АГ зависит не только от ее тяжести или длительности, но и отряда других гемодинамических (тесная связь между массой миокарда левого желудочка (ЛЖ) и уровнем АД при выполнении физической нагрузки или среднее АД за 24 ч по данным его мониторирования в амбулаторных условиях (Devereux R.B. et al., 1993; Mancia G. et al., 1996)) и негемодинамических (связь ГЛЖ с повышенной активностью симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем и трофическим действием норадреналина и ангиотензина II (Messerli F.H., 1996)) факторов.

Прогностическое значение ГЛЖ впервые было установлено во Фремингемском исследовании. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ с электрокардиографическими признаками ГЛЖ в 3–6 раз выше, чем у лиц без таких признаков. У пациентов с эхокардиографическими признаками ГЛЖ риск развития осложнений в 2–4 раза выше, чем у больных АГ с нормальной массой миокарда ЛЖ.

ГЛЖ является фактором риска развития застойной сердечной недостаточности, которая возникает и в тех случаях, когда имеются нарушения диастолической функции ЛЖ без нарушения систолической функции (Dubois I. et al., 1993). Основными причинами развития диастолической дисфункции считаются концентрическая ГЛЖ с развитием интерстициального миокардиального фиброза и нарушения кальциевого обмена (торможение выхода ионов Ca^{2+} из цитоплазмы и их захват саркоглазматическим ретикулумом).

В ряде проспективных исследований показано, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ значительно снижается, если под влиянием антигипертензивной терапии уменьшается масса

миокарда ЛЖ (Muralesan M.L. et al., 1995), поэтому представляется логичным рассматривать регрессию ГЛЖ в качестве одного из основных требований к лечению пациентов с АГ.

Среди лекарственных препаратов, обладающих кардиопротекторным и вазопротекторным действием, особое место принадлежит ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента и антагонистам кальция III поколения. Ангиопротекторные эффекты ингибиции ангиотензинпревращающего фермента связаны со снижением активности ангиотензина II и повышением активности оксида азота, уменьшением окислительного стресса и сосудистой пролиферации.

При одинаковом контроле уровня АД ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента лучше влияют на ремоделирование сосудистой стенки по сравнению с блокаторами β -адренорецепторов: они восстанавливают нормальное соотношение между толщиной сосудистой стенки и величиной просвета артерий.

В становлении АГ существенную роль играют нарушения трансмембранных транспорта, внутриклеточной аккумуляции и вы свобождения ионов кальция. Показана способность кальция оказывать вазорелаксационное и мембраностабилизирующее действие на гладкомышечные клетки сосудов. Периферическое сопротивление может изменяться в результате влияния кальция на базальный тонус гладкомышечных клеток сосудов, на синтез и выделение вазореактивных гуморальных субстанций, связывания кальция с рецепторами мембран и изменения интрацеллюлярных трансмембранных потоков кальция (Чазов Е.И. и соавт., 1999). Основным звеном в цепи мембранных нарушений, имеющих отношение к патогенезу АГ, следует считать повышенную концентрацию кальция в цитоплазме (Чурина С.К., 1988). Внутриклеточная передача нервного или гормонального импульса на эффекторный аппарат клетки, которую осуществляет ион кальция, достигается временным надпороговым повышением его концентрации за счет поступления кальция по потенциал- и рецепторзависимым кальциевым каналам. В последующем с помощью транспортирующих кальций систем концентрация катиона в цитоплазме восстанавливается до исходного уровня. При АГ в силу недостаточной работы систем регуляции внутриклеточного кальция нарушается вторая половина этого цикла: фаза возвращения концентрации кальция к исходной замедлена и инертна (Постнов Ю.В., Орлов В.Н., 1983).

Также выявлены изменения в системах регуляции проходимости кальциевых каналов газоматрической мембранны, определяющих вход кальция в клетку. Показано, что частичная деполяризация клеточной мембранны закономерно отмечается при АГ не только в сосудистых гладких мышцах, но и других клетках (тромбоциты, мембранны синаптосом), что демонстрирует генерализованную природу этого явления. Исходная частичная деполяризация мембрани при АГ означает снижение порога возбудимости, необходимого для открытия потенциалзависимых кальциевых каналов, что ведет к повышению скорости входа кальция в клетку.

Таким образом, дефект мембранный регуляции баланса свободного кальция в цитоплазме клеток при АГ является следствием нарушений как в транспортной системе выведения этого катиона, так и в системах, определяющих вход кальция в клетки.

Большой неожиданностью было открытие факта, что у некоторых больных АГ снижение АД можно достичь с помощью применения препаратов кальция. Более 20 эпидемиологических исследований показали наличие такой обратной зависимости между количеством кальция в пище и уровнем АД (Hatton D.C., McCarron D.A., 1984). D.A. MacCarroll (1989) отмечал, что у ряда больных АГ кальций урез выше, чем у лиц с нормотензией. Это служит стимулом для активации парасимпатических желез, вследствие чего повышается уровень паратгормона в плазме крови, который способствует усилению входления ионов кальция в клетку. Причиной накопления внутриклеточного кальция у ряда больных АГ может быть его недостаток в пищевой воде (Чурина С.К., 1988). Гладкомышечные клетки сосудов накапливают кальций в условиях его недостаточного поступления в организм.

Правомочно рассмотрение АГ как механизма реализации перенапряжения центрального звена нервной системы в условиях широко распространенного дефекта клеточных мембран тканей и нарушения регуляции их функций в отношении содержания внутриклеточного кальция. Современные препараты для преодоления нарушений, связанных с концентрацией ионов кальция в клетке, — антагонисты кальция.

В патогенезе рефрактерной к медикаментозной терапии АГ существенное место принадлежит гиперреактивности центров симпатической нервной системы с последующей стимуляцией соподчиненных нейрогуморальных факторов.

Среди этих факторов важнейшими являются биогенныеmonoамины, такие как норадреналин, адреналин, дофамин, серотонин. Их уровень регулирует МАО. Действие этих тканевых гормонов многосторонне и осуществляется как через центральную нервную систему, так и непосредственно через сосудистый тонус. Регуляция активности МАО плазмы крови позволяет влиять на функциональную активность симпатоадреноаловой системы.

Биологическую роль МАО связывают с защитой организма от интоксикации аминами, особенно в эндотелии капилляров и тканях легких, где ее активность очень высока (Горкин В.З., 1982). Вместе с тем МАО может выполнять регуляцию и поддержание уровня биогенных аминов-нейромедиаторов в пресинаптических нервных окончаниях, регуляцию уровня активной концентрации биогенных аминов в крови и внеклеточных пространствах, разрушение попадающих в кровь токсических аминов (Москвитина Т.А., 1990).

Повышение активности МАО при АГ связано с увеличением активности катехоламинов (Горкин В.З., 1986). В результате усиленного синтеза катехоламинов компенсаторно увеличивается их расход при окислительном дезаминировании, катализируе-

мом МАО. Повышенный уровень активности МАО может быть ответной реакцией на повышенный синтез катехоламинов.

Гипертензивный эффект катехоламинов связан, прежде всего, с увеличенным внутриклеточным содержанием электролитов, которые способствуют повышению чувствительности сосудистой стенки к непосредственным констрикторным эффектам (Горкин В.З., 1986; Горкин В.З., Овчинникова Л.Н., 1993).

В стабилизации АГ значительное место отводится адренорецепции. Количество α-адренорецепторов увеличивается при стрессе, атеросклерозе, АГ и уменьшается при адекватной антигипертензивной терапии.

Переход от ранних стадий АГ с высоким сердечным выбросом к АГ высокого периферического сосудистого сопротивления в более поздних стадиях обусловлен снижением чувствительности постсинаптических β-адренорецепторов и повышением чувствительности α-адренорецепторов, что приводит к уменьшению вазодилатирующего и усилению вазоконстрикторного воздействия катехоламинов.

Прямое измерение плотности β-адренорецепторов в органах-мишениях при АГ возможно только у экспериментальных животных. Поэтому для определения β-адренорецепции используются косвенные методы. В частности, у человека для исследования β-адренорецепторов доступны лимфоциты периферической крови. При эссенциальной АГ увеличивается пул β₂-адренорецепторов в лимфоцитах как на мембранах, так и на интактных клетках. Количество лимфоцитарных β-адренорецепторов положительно коррелирует с уровнем АД. Функциональная чувствительность β-адренорецепторов сердца и сосудов снижена при всех формах АГ (Чазов Е.И. и соавт., 1999).

Не выявлено существенных различий по плотности лимфоцитарных β-адренорецепторов между мужчинами и женщинами ни у здоровых людей, ни у больных эссенциальной АГ. Увеличение количества β₂-адренорецепторов лимфоцитов коррелирует не только с тяжестью АГ, но и с выраженностю ГЛЖ.

По мере прогрессирования АГ возрастает вязкость крови. Причем решающее значение в нарушении текучести крови придается изменениям деформируемости эритроцитов, увеличению их диаметра и жесткости. Важный механизм гемореологических нарушений при АГ — повышенная агрегация эритроцитов.

Таким образом, многогранность процесса становления и стабилизации АД требует дальнейшего изучения для разработки методов коррекции АГ у больных с ее тяжелыми формами, рефрактерными к традиционному антигипертензивному лечению.

В лаборатории артериальной гипертензии Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь» (РНПЦ «Кардиология») в течение 1 года было обследовано 1346 больных АГ II-III степени,

среди них у 281 (20,9%) человека определена рефрактерность к проводимой антигипертензивной терапии. Развитие вторичной рефрактерности чаще было связано с недооценкой симптоматической АГ. У 126 больных (9,4% всех случаев АГ, 44,8% всех случаев рефрактерной АГ) выявлена вторичная АГ, не диагностированная ранее.

Среди вторичных форм наиболее часто отмечались заболевания, вызывающие стенозирование почечных артерий (89 человек; 6,6% всех случаев АГ). В 25 случаях (1,9% всех случаев АГ) выявлена нефрогенная АГ, связанная с кистами и опухолями почек. У 6 человек отмечалась коарктация аорты, у 4 — объемные образования надпочечников (3 альдостеромы и 1 феохромоцитома). У 58 человек (4,3% всех случаев АГ, 20,6% всех случаев с рефрактерной АГ) выявлена ятрогенная АГ, связанная с неадекватным терапевтическим режимом.

У 97 человек (7,2% всех больных АГ, 34,5% всех больных рефрактерной АГ) выявлена первичная рефрактерность к проводимой терапии. По структуре первичной рефрактерности больных распределили следующим образом: у 54 человек отмечали нарушения гемореологии и микроциркуляции, у 22 — выявлена кальцийзависимая форма АГ, у 13 — значительные нарушения морфофункциональных свойств сердца и сосудов (выраженная ГЛЖ и диастолическая дисфункция), у 8 — повышенная β-адренорецепция клеточных мембран эритроцитов.

Дифференцированный подход к лечению при рефрактерной АГ, основанный на выявлении патогенетических механизмов развития резистентности к антигипертензивной терапии, позволил достичь целиового АД у 93,8% больных без ухудшения качества жизни. В течение 2 лет наблюдений ни у одного пациента не зарегистрировано развитие сосудистых осложнений.

Новым способом борьбы с рефрактерной АГ в последнее десятилетие признана радиочастотная абляция (РЧА) почечного нерва, положительный эффект которой подтвержден результатами рандомизированного клинического исследования SYMPLECTICITY HTN-2 (Symplicity HTN-2 Investigators, 2010).

Идея денервации не нова, хирургам давно известно, что иссечение симпатических нервных волокон, ответственных за поддержание АД, приводит к его снижению. Однако процедуру не применяли для лечения АГ вследствие высокой операционной смертности и такими долгосрочными осложнениями, как тяжелая гипотония при переходе в вертикальное положение, вплоть до потери сознания, нарушения функций кишечника и тазовых органов.

Следует отметить, что указанные осложнения связаны с полным выключением симпатической стимуляции почек и других органов, что приводит к дисбалансу нервной регуляции. Поскольку афферентные и эfferентные симпатические нервные волокна, иннервирующие почку, проходить непосредственно в стенке главной почечной артерии и прилежат к ней, то с помощью катетерной РЧА прицельное разрушение волокон в почечных артериях не вызывает нарушения иннервации органов брюшной

полости и нижних конечностей. Кроме того, разрушая лишь небольшую часть нервных окончаний в почечных артериях, почки не лишаются нервной регуляции.

Симпатическая гиперактивация почек играет существенную роль в развитии и прогрессировании АГ, что устраниется с помощью РЧА, и АГ становится управляемой. При проведении РЧА в редких случаях описано развитие послеоперационных осложнений и отдаленных побочных эффектов со стороны кишечника, мочевого пузыря и эректильной функции.

Исследование SYMPLICITY HTN-2 проводилось в Европе, Австралии и Новой Зеландии. 106 пациентам, у которых уровень систолического АД превышал 160 мм рт. ст. (или 150 мм рт. ст. при наличии сахарного диабета 2-го типа), назначалась трехкомпонентная лекарственная терапия с проведением чрескожной транслюминальной катетерной симпатической денервации почек или без нее. Первичной конечной точкой являлся уровень АД через 6 мес лечения. В исследовании продемонстрированы достоверно лучшие результаты в группе пациентов с сомешанным вмешательством — как при измерении офисного АД, так и при проведении суточного мониторирования АД. Использование РЧА в комплексном лечении позволило достичь адекватного контроля АД у 39% пациентов (при проведении только медикаментозной терапии — у 6%). Функция почек не ухудшилась, однако исследователи выявили возможную связь между проведением РЧА и развитием псевдоаневризмы бедренной артерии, инфекций мочевыводящих путей и боли в спине, а также резким снижением АД.

В Государственном учреждении «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М. Амосова Национальной академии медицинских наук Украины» изучали эффективность почечной симпатической денервации с применением катетера у больных с эссенциальной АГ и сопутствующими заболеваниями сердца. Десяти пациентам выполнена билатеральная модифицированная почечная симпатическая денервация. Проведенное вмешательство способствовало эффективному снижению систолического и диастолического АД (~35,5/–18,5 мм рт. ст. соответственно спустя 1 мес и ~30,8/–17,9 мм рт. ст. соответственно — через 6 мес) (Кнышов Г.В. и соавт., 2012).

В РНПЦ «Кардиология» с 2011 г. также проводится РЧА почечных нервов пациентам с эссенциальной АГ, рефрактерной к меди-

каментозной терапии. Однако появление новых методов лечения рефрактерной АГ не отвергает общие принципы ее терапии, к которым относятся: коррекция и оптимизация антигипертензивной терапии, активное применение фиксированных комбинаций препаратов, борьба с факторами риска (курение, прием наркотиков, ожирение, алкоголизм и т.д.), повышение приверженности пациентов терапии и контроль приема препаратов, способствующих повышению АД.

Учитывая высокую частоту признаков вторичного гиперальдостеронизма среди больных АГ, необходимо расширить применение в комплексной терапии АГ спиронолактона, например препарата Верошпирон («Рихтер Гедеон», Венгрия).

Следует также отметить, что в антигипертензивную схему лечения пациентов с АГ, сочетающейся с синдромом ночного апноэ во сне, не следует включать диуретики (в связи с вероятным развитием алкалоза) и блокаторы β-адренорецепторов (в связи с прогрессированием дыхательной недостаточности). В данном случае препаратами выбора являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты кальция III поколения, применение которых более предпочтительно в фиксированной комбинации, как в препарате Экватор («Рихтер Гедеон», Венгрия).

Список использованной литературы

Горкин В.З. (1982) Современные представления о природе и специфическом ингибировании моноаминооксидаз. Вестн. АМН СССР, 9: 78–81.

Горкин В.З. (1986) Особенности нарушений при патологических состояниях регуляции моноаминооксидазной активности и регуляторной роли моноаминооксидаз. Вестн. АМН СССР, 8: 8–13.

Горкин В.З., Овчинникова Л.Н. (1993) Система аминоксидаз: современные достижения в исследованиях природы, функций и их нарушений. Вопросы мед. химии, 4(39): 2–9.

Кнышов Г.В., Бацак Б.В., Гумениук Б.Н., Коцуро П.В. (2012) Использование метода радиочастотной абляции превертебральных симпатических ганглиев и нервных волокон почечных артерий у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей патологией сердца. Артериальная гипертензия, 4: 24–28.

Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. (2004) Секреты артериальной гипертонии: ответы на ваши вопросы. Москва, 244 с.

Москвитина Т.А. (1990) Гетерогенность моноаминооксидазы тромбоцитов крови человека. Бюл. эксперим. биол. и медицины, 2: 152–153.

Постнов Ю.В., Орлов В.Н. (1983) Кардиология, 12: 5–12.

Туев А.В., Щекотов В.В. (1993) Рефрактерная к терапии артериальная гипертония. Кардиология, 3: 62–67.

Чазов Е.И., Парфенова Е.В., Красникова Т.Л., Ткачук В.А. (1999) Периферические бетаадренорецепторы при артериальной гипертонии. Терапевт. архив, 11: 71–76.

Чурина С.К. (1988) Эколо-физиологические аспекты формирования артериальной гипертензии в условиях Ленинграда. Физиол. журн. СССР, 11: 1615–1621.

Beilin L.J. (1990) Diet and lifestyle in hypertension: changing perspectives. J. Cardiovasc. Pharmacol., 16 (Suppl. 7): S62–S66.

Devereux R.B., de Simone G., Ganan A. et al. (1993) Left ventricular hypertrophy and hypertension. Clin. Exp. Hypertens., 15: 1025–1032.

Dubus I., Samuel J.L., Swyngedau W.B. (1993) Origin and mechanisms of heart failure in hypertensive patients: left ventricular remodelling in hypertensive heart disease. Eur. Heart J., 14: 76–81.

Fagard R. (2003) Long-term outcome results of the Systolic Hypertension in Europe trial (Syst-Eur). Presented at the ESC Congress 2003, August 30 — September 3, Vienna, Austria.

Hansson L., Zanchetti A. (1994) The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study — patient characteristics: randomization, risk profiles, and early blood pressure results. Blood Press., 3(5): 322–327.

Hatton D.C., McCarron D.A. (1994) Dietary calcium and blood pressure in experimental models of hypertension. A review. Hypertens., 23: 513–530.

Kaplan N.M. (1994) Establishing control of refractory hypertension. Hosp. Pract. (Off. Ed.), 29(5): 115–120.

MacCarron D.A. (1989) Calcium metabolism and hypertension. Kidney Int., 35: 717–736.

Mancia G., Omboni S., Ravogli A. et al. (1996) In: F.H. Messerli (Ed.) Left ventricular hypertrophy and its regression. London, pp. 6.1–6.18.

Messerli F.H. (Ed.) (1996) Left ventricular hypertrophy and its regression., London, 2.1–2.15.

Muresan M.L., Salvett M., Rizzoni D. et al. (1995) Association of changes in left ventricular mass prognosis during long-term antihypertensive treatment. J. Hypertension, 13: 1095–1105.

Symplicity HTN-2 Investigators (2010) Renal Sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial) a randomized controlled trial. Lancet, 376: 1903–1909.

The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group (2002) Major outcomes in high-risk hypertension randomized to an angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. JAMA, 288(23): 2981–2997.

Yakovlevitch M., Black H.R. (1991) Resistant hypertension in a tertiary care clinic. Arch. Intern. Med., 151(9): 1786–1792.

Публикация подготовлена по материалам, предоставленным компанией «Рихтер Гедеон»: Ливенцева М.М., Нечесова Т.А. (2013) Виды рефрактерности к антигипертензивной терапии и возможные пути ее преодоления. Медицинские новости, 4: 16–20.

Получено 20.08.2013

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников

Верошпирон

Р.с. № UA/2775/02/01 от 13.11.2007 г., № UA/2775/01/01 от 10.11.2009 г., № UA/2775/01/02 от 10.11.2009 г. Состав: 1 таблетка содержит спиронолактона 25 мг; 1 капсула содержит спиронолактона 50 или 100 мг. Фармакотерапевтическая группа. Калийсберегающие диуретики. Антагонисты альдостерона. Код ATC: C03DA01. Фармакологические свойства. Спиронолактон алигат на дистальные извитые почечные канальцы. В связи с блокадой рецепторов альдостерона усиливается экскреция с мочой ионов натрия, хлора и воды, уменьшается выделение ионов калия и водорода. Предупреждает замещение натрия калием в дистальных почечных канальцах и уменьшает выделение калия. Гипотензивное действие спиронолактона обусловлено его мочегонным эффектом. Показания. Первичный гиперальдостеронизм — для уточнения диагноза и кратковременного предоперационного лечения, а при необходимости (в случае невозможности хирургического лечения или отказа от оперативного вмешательства) — для

длительной терапии; идиопатический гиперальдостеронизм (для длительного лечения); отеки при хронической сердечной недостаточности; цирроз печени с отечно-асцитическим синдромом; нефротический синдром (при неэффективности лечения основного заболевания); эссенциальная АГ (обычно в сочетании с другими лекарственными препаратами при наличии гипокалиемии); гипокалиемия при невозможности использования других методов коррекции уровня калия, в том числе для предупреждения гипокалиемии при лечении препаратами наперстянки. Побочные эффекты. Гиперкалиемия и гипонатриемия; при длительном применении возможны гинекомастия и нарушение эрекции у мужчин, нарушения менструального цикла и увеличение молочных желез у женщин; возможно изменение тембра голоса как у мужчин, так и у женщин. Возможны нарушения функции органов пищеварения, расстройства деятельности центральной нервной системы, кожные реакции, агранулоцитоз. Побочные эффекты, как правило, обратимы и исчезают после отмены препарата.

Полная информация о лекарственном средстве содержится в инструкции по применению.