

Резистентная гипертензия (клинический случай лекарственно-зависимой гипертензии)

Е.П. Свищенко, Л.В. Безродная

ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Резистентная артериальная гипертензия (АГ) – состояние, при котором не удается достичь целевого уровня артериального давления (АД) несмотря на применение трех и более препаратов (включая диуретик) в оптимальных дозах, – довольно частая проблема в практике широкого круга врачей [4, 12]. Ключевым звеном в ее решении является своевременная и правильная диагностика псевдорезистентной АГ, поскольку при устранении ее причины в большинстве случаев удается достичь целевого уровня АД. Неэффективность антигипертензивной терапии в значительной степени обусловлена тем, что врачи не выявляют и, следовательно, не устраняют обратимые факторы резистентности к лечению. При отсутствии достижения целевого уровня АД основное внимание, как правило, уделяется исключению вторичного характера АГ, однако намного чаще неэффективность терапии связана не с этим, а с псевдорезистентностью, которую можно и необходимо диагностировать и устранять.

Наиболее частой причиной (около 50% случаев) псевдорезистентной АГ является нерациональный режим назначения препаратов, что подразумевает неадекватную частоту их приема, использование низких доз антигипертензивных средств и/или применение нерациональных комбинаций. С лекарственно-зависимыми ее причинами врачи встречаются реже и, возможно, поэтому не всегда уделяют должное внимание выявлению тех компонентов в составе сопутствующей терапии, которые снижают эффективность лечения. При опросе пациентов необходимо целенаправленно уточнять – не принимают ли они препаратов или тех агентов, которые повышают АД. К ним относят кортикостероиды, анаболические стероиды, нестероидные противовоспалительные препараты, кокаин, амфетамин, никотин, кофеин, симпатомиметики, пероральные контрацептивы, трициклические антидепрессанты, циклоспорин, эритропоэтин, аноретики, хлорпромазин, ингибиторы моноаминоксидазы.

При обследовании молодых женщин с повышенным АД необходимо в обязательном порядке задавать вопрос о приеме ими пероральных контрацептивов, так как это – довольно частая причина повышения АД у женщин детородного возраста. У пожилых людей частой причиной неэффективности антигипертензивной терапии является прием нестероидных противовоспалительных препаратов, принимаемых по поводу дегенеративных поражений суставов.

В качестве примера выявления и успешного лечения псевдорезистентной АГ приводим разбор клинического случая лекарственно-зависимой АГ.

Пациент Н., 37 лет, обратился в поликлиническое отделение ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины с жалобами на плохое самочувствие, частую головную боль на фоне стойкого повышения АД, преимущественно до уровня 160/100 мм рт.ст., несмотря на регулярную антигипертензивную терапию тремя препаратами: в течение последнего года принимал бисопролол 10 мг/сут, коринфар ретард 60 мг/сут и индапамид 2,5 мг/сут.

Впервые повышения АД стали беспокоить 5 лет тому назад. В начале заболевания они были непостоянными и достигали уровня 130–140/85–90 мм рт.ст. В дальнейшем АД стабилизировалось на более высоких значениях и в течение последних двух лет чаще всего колеблется в пределах 150–160/90–100 мм рт.ст. с периодическими гипертензивными кризами (до 3–4 раз в год).

Из анамнеза известно, что пациент не курит, не злоупотребляет алкоголем, не имеет заболеваний почек, сахарного диабета. У родителей АД стало повышаться после 50 лет, у старшего брата нормальный уровень АД. В 34 года пациент перенес операцию по удалению кисты правой гайморовой пазухи, одновременно проведено вмешательство на носовой перегородке. Других препаратов, кроме указанных выше, пациент не принимает. На храп, ночное апноэ жалоб нет.

При физикальном обследовании: общее состояние удовлетворительное, кожные покровы чистые, масса тела стабильная последние 10 лет – 78 кг, рост 179 см, индекс массы тела 24,3 кг/м², что указывает на отсутствие ожирения.

В легких хрипы не выслушиваются, дыхание везикулярное. Границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца звонкие, ритмичные, шумов нет, акцент II тона над аортой, АД сидя 164/102 мм рт.ст. (при 3-кратном измерении с 2-минутным интервалом), стоя – 160/106 мм рт.ст., пульс ритмичный (70 уд/мин), удовлетворительного наполнения, симметричный на руках. На ногах САД на 20 мм рт.ст. выше, чем на верхних конечностях.

Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень не увеличена. Отеков нет.

Данные общеклинического обследования: общий анализ крови без патологии, общий анализ мочи – количество 120 мл, соломенно-желтого цвета, pH – 5,0, отн. плотность – 1022, белка – нет, сахара – нет, лейкоциты единичные, эритроцитов, цилиндров – нет, клетки плоского эпителия – в небольшом количестве.

Биохимическое исследование: K⁺ – 4,6 ммоль/л, Na⁺ – 145 ммоль/л, общий билирубин – 12 мкмоль/л, креатинин – 79 мкмоль/л, AST – 32 U/L, ALT – 30 U/L, глюкоза крови – 4,7 ммоль/л, общий холестерин – 4,1 мкмоль/л, триглицериды – 0,89 ммоль/л, мочевая кислота – 489 мкмоль/л.

Данные электрокардиограммы: ритм синусовый, регулярный, ЧСС – 68 уд/мин, вольтажные признаки гипертрофии левого желудочка.

Данные ультразвукового обследования органов брюшной полости: печень не увеличена, желчный пузырь, поджелудочная железа – без особенностей. Правая почка – 116×65 мм, толщина паренхимы – 18 мм, форма – бобовидная, контуры четкие, расположение правильное; левая почка – 113×64 мм, толщина паренхимы – 19 мм, форма – бобовидная, чашечно-лоханочная система в обеих почках не уплотнена, не расширена.

Данные рентгенографии органов грудной полости: легочные поля прозрачны, инфильтративных теней нет, синусы свободные, корни не расширены, структурны. Тень сердца расширена влево, размеры сосудистого пучка в пределах нормы.

Установлен предварительный диагноз: Артериальная гипертензия неясного генеза, II стадия, 2-я степень. Гипертензивное сердце (гипертрофия левого желудочка), риск высокий. Гиперурикемия.

Пациенту назначены: осмотр окулиста, эхокардиография, для исключения вторичного характера АГ – анализ мочи на метанефрины, альдостерон/рениновое соотношение, компьютерная томография надпочечников в сосудистом режиме с визуализацией сосудов почек.

За 3 нед до определения альдостерон/ренинового соотношения терапия бисопрололом была постепенно отменена, так как известно, что β -адреноблокаторы, а также блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, могут изменять (увеличивать) этот показатель. Следует обратить внимание на тот факт, что после отмены бисопролола у пациента появилась тахикардия – ЧСС увеличилась до 92 уд/мин, что потребовало определения уровня гормонов щитовидной железы в крови. Проведено также амбулаторное мониторирование АД.

Результаты эхокардиографии: полости сердца в пределах нормы, умеренная эксцентрическая гипертрофия левого желудочка (толщина перегородки левого желудочка – 1,1 см, задней стенки левого желудочка в диастолу – 1,2 см, ОТС <0,42, индекс массы миокарда левого желудочка 135 г/м²). Данных о патологии клапанов, патологических шунтов не выявлено. Заключение офтальмолога: гипертензивная ангиопатия сетчатки (Салпос I–II).

Анализ мочи на метанефрины – 201,5 мкг/24 ч при норме 25–312 мкг/24 ч. Альдостерон и гормоны щитовидной железы в пределах нормы, выявлено небольшое повышение уровня активного ренина крови до 32,85 нг/л (норма 3,30–31,71 нг/л).

Результаты амбулаторного мониторирования АД позволили исключить феномен гипертензии «белого халата», поскольку АД было повышено в течение 24 ч, а не только во время визита к врачу. Данные компьютерной томографии почек и надпочечников с визуализацией почечных сосудов: патологии почек и признаков стеноза почечных артерий не выявлено, надпочечники обычной формы и размеров, дополнительные образования в зоне их проекции не определяются.

Таким образом, наиболее часто встречающиеся причины вторичной АГ – воспалительные поражения почек, первичный альдостеронизм, феохромоцитома, вазоренальная гипертензия, коарктация аорты, а также синдром обструктивного апноэ – были исключены.

При очередном визите пациента в поликлинику и детальном опросе удалось выяснить, что он в течение трех лет (после оперативного вмешательства на гайморовой пазухе и носовой перегородке) использует сосудосуживающие капли в нос. В течение последнего года применяет до трех флаконов (30 мл) нафазолина за сутки, следовательно, длительно подвергается воздействию интраназального симпатомиметика. Как известно, некоторые из таких препаратов, в частности тот же нафазолин (альфа-адреномиметик), обладают таким побочным действием, как повышение АД, а при длительном применении развивается привыкание к нему и зависимость, что и произошло в данном случае.

В связи с описанным выше диагноз был изменен на следующий: Гипертоническая болезнь, II стадия, 2-я степень. Гипертензивное сердце (гипертрофия левого желудочка), риск высокий. Гиперурикемия. Псевдорезистентность к лечению, обусловленная применением симпатомиметиков.

Пациенту было рекомендовано отказаться от приема интраназальных капель с постепенной заменой их на физиологический раствор, что заняло около 4 нед. В течение

периода обследования антигипертензивную терапию существенно не меняли, за исключением отмены β -адреноблокатора и замены антагониста кальция второго поколения (ретардного нифедипина) на амлодипин в связи с его длительным действием и менее выраженным (по сравнению с ретардной формой нифедипина) влиянием на симпатoadреналовую систему и возможностью однократного применения. АД снизилось до 146/90 мм рт.ст., однако полной нормализации не наступило.

На очередном визите, принимая во внимание имеющуюся клиническую картину – молодой возраст пациента, наличие гипертрофии левого желудочка, гиперурикемию, было принято решение заменить указанные препараты на блокатор рецепторов ангиотензина II. Больному был назначен лозартан (Лозап фирмы Zentiva) в дозе 100 мг/сут. При повторном обследовании через два месяца состояние пациента значительно улучшилось, головная боль перестала беспокоить, АД снизилось до 130/86 мм рт.ст., то есть полностью нормализовалось. Это позволило через 3 мес терапии уменьшить дозу лозартана до 50 мг/сут. Несмотря на уменьшение дозы в течение последующего 6-месячного наблюдения повышения АД >140/90 мм рт.ст. не наблюдалось.

Этот случай был поучительным для нас, так как показал, что при обследовании пациентов с резистентной АГ в процессе уточнения диагноза необходимо внимательно подходить не только к назначению лабораторно-инструментальных обследований, части из которых в ряде ситуаций (как в примере, приведенном выше) удалось бы избежать, но и к тщательному сбору анамнеза пациента, помня о ятрогенной гипертензии и не упуская навядающих вопросов. В данном случае пациент не считал капли в нос существенным фактом в его лечении и на вопрос о принимаемых препаратах сообщил только об антигипертензивной терапии.

Данный клинический пример показал на практике, что возможно развитие лекарственно-зависимой АГ вследствие длительного злоупотребления симпатомиметиком и что диагностирование псевдорезистентности к антигипертензивной терапии очень важно для успешного лечения заболевания. После исключения ее причины был достигнут эффективный контроль АД на фоне монотерапии лозартаном в небольших дозах, тогда как прежде не помогала комбинированная терапия тремя антигипертензивными препаратами, из которых один был диуретик.

В описанном выше случае наиболее целесообразным для лечения был признан лозартан в силу ряда его свойств. Как блокатор рецепторов ангиотензина II, он способствует снижению активности ренин-ангиотензиновой и симпатoadреналовой систем, активация которых наблюдалась у пациента (выявлен повышенный уровень ренина крови, тахикардия).

Известно, что лозартан способен уменьшать уровень мочевой кислоты в крови [13], что также важно для нашего пациента, поскольку у него была диагностирована гиперурикемия, являющаяся неблагоприятным прогностическим маркером, особенно у молодых больных [1, 2, 8, 11].

У пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка лозартан является одним из препаратов выбора. Практически все антигипертензивные препараты первого ряда в той или иной степени уменьшают гипертрофию левого желудочка, однако, как показал мета-анализ А. Klingbeil и соавторов (2003) и R. Fagard и соавторов (2003), в наибольшей степени этой способностью обладают блокаторы рецепторов ангиотензина II [7, 9], что, очевидно, обусловлено нейтрализацией органоповреждающих эффектов гиперактивации нейрогуморальных факторов, в первую очередь – ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем.

Способность этой группы препаратов вызывать обратное развитие гипертрофии левого желудочка доказана в исследовании LIFE (2002), в котором блокатор АТ₁-рецепторов лозартан существенно уменьшал ее, чем β-адреноблокатор атенолол, при этом различие не зависело от влияния исследуемых препаратов на уровень АД, поскольку антигипертензивный эффект лозартана и атенолола оказался сопоставимым. Известно, что эффективность лечения АГ обусловлена не только успешным контролем АД, но и предупреждением или уменьшением поражения органов-мишеней (сердца, мозга, почек, магистральных сосудов головы и шеи), в том числе гипертрофии левого желудочка, являющейся важным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [5, 6, 10, 12].

На сегодняшний день лозартан является единственным антигипертензивным средством, для которого установлено выраженное урикозурическое действие. Это ассоциируется со значительным снижением частоты инсультов, что убедительно установлено в исследовании LIFE. По данным исследователей М. Brunier и соавторов (1996), G. Wurzner и соавторов (2001), а также исследования LIFE (2002), лозартан снижает уровень мочевой кислоты в крови на 20–25% [3, 13], что, как считают, является уникальной особенностью его молекулы.

Таким образом, приведенный клинический случай интересен как пример, демонстрирующий необходимость тщательного выявления причины резистентности АГ к лечению, а также и в плане рационального назначения антигипертензивной терапии с учетом ее влияния на факторы сердечно-сосудистого риска.

Сведения об авторах

Свищенко Евгения Петровна – ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени ак. Н.Д. Стражеско», 03151, г. Киев, ул. Народного Ополчения, 5; тел.: (044) 249-70-00

Безродная Лариса Владимировна – ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени ак. Н.Д. Стражеско», 03151, г. Киев, ул. Народного Ополчения, 5; тел.: (044) 249-70-00

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alderman M.H., Aiyyer K.J. Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan // *Curr Med Res Opin* 2004;20:369–79.
2. Breckenridge A. Hypertension and hyperuricaemia. *Lancet* 1966; 1:15–18.
3. Burnier M, Roch-Ramel F, Brunner HR. Renal effects of angiotensin II receptor blockade in normotensive subjects // *Kidney Int* 1996;49:1787–90.
4. Calhoun D.A., Jones D., Textor S., et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research // *Hypertension*. – 2008. – V. 51:1403–1419.
5. Devereux R.B., Wachtell K., Gerdts E. et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension // *JAMA*. – 2004. – Vol. 292. – P. 2350–2356.
6. Devereux R.B., Gerdts E., Wachtell K., et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Trial // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 1456–1462.
7. Fagard R.H., Celis H., Thijs L., et al. Regression of Left Ventricular Mass by Antihypertensive Treatment: Meta-Analysis of Randomized Comparative Studies // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 54. – P. 1084–1091.
8. Gagliardi AC, Miname MH, Santos RD. Uric acid: A marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2009; 202:11–17.
9. Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P. et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension // *Amer. J. Med.* – 2003. – Vol. 115. – P. 41–46.
10. Levy D, Garrison R, Savage D et al. Prognostic implications of echocardiographically-determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. – *N Engl J Med* 1990; 322: 1561–6.
11. Meisinger C, Koenig W, Baumert J, Döring A. Uric acid levels are associated with all-cause and cardiovascular disease mortality independent of systemic inflammation in men from the general population: the MONICA/KORA cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:1186–1192.
12. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: A European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertension* 2009; 27: 2121–58.
13. Wurzner G, Gerster JC, Chioloro A, Maillard M, Fallab-Stubi CL, Brunner HR, et al. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. *J.Hypertens* 2001;19:1855–60.

Статья поступила в редакцию 08.09.2015