

# КОНСЕРВАТИВНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ:

## ВРЕМЯ КОМПРОМИССА

**При лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы остро стоит проблема сохранения высокого артериального давления даже при проведении адекватной терапии. В настоящем обзоре рассматриваются особенности терапии артериальной гипертензии, резистентной к обычному лечению. Рассмотрены основные подходы к терапии. Уделено внимание классам препаратов, применяемых при этом заболевании, их основным эффектам и особенностям их применения в составе комбинированной терапии, а также новым ЛС.**

*Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, комбинированная терапия, блокаторы альфа-адренорецепторов*

**П**рактическому врачу хорошо известны клинические ситуации, когда, несмотря на комбинированную терапию, артериальное давление (АД) остается высоким, не достигая целевых значений. В подобных случаях говорят о резистентной артериальной гипертензии (АГ). Российские [1] и зарубежные рекомендации [2, 3] трактуют резистентную АГ как состояние, когда пациент, соблюдая рекомендации по изменению образа жизни, получает комбинированную трехкомпонентную антигипертензивную терапию в адекватных дозах, в т. ч. включающую диуретик, но АД у него превышает целевые значения. По эпидемиологическим оценкам, распространенность подобной формы заболевания среди гипертензивных пациентов составляет около 10–20% [4, 5], а прогноз заметно хуже, чем при контролируемой АГ [6, 7].

Внедрение новых антигипертензивных ЛС, казалось бы, облегчает задачу достижения целевого АД у многих пациентов, при этом ставя перед врачом проблемы оптимизации лечебных мероприятий и выбора терапии у конкретного больного. Наконец, разработка и применение инвазивных технологий в лечении резистентных к терапии больных (ренальная симпатическая денервация, хроническая стимуляция барорецепторов) открывают новые горизонты в решении данной проблемы [8, 9]. И хотя масштабы инвазивного лечения резистентной АГ стремительно растут во всем мире, все же приоритетом является консервативная терапия.

Целью настоящего обзора является анализ состояния проблемы комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с резистентной АГ и определение ее значения для консервативного лечения данной категории больных.

В соответствии с данными многоцентровых клинических исследований, обобщенных в новых Европейских

Рекомендациях по лечению АГ (2013) [3], каких-либо существенных преимуществ в эффектах снижения АД представителей основных классов антигипертензивных препаратов не имеют. Оптимальная терапевтическая тактика у больных с резистентной АГ (или эмпирический подход) в большинстве случаев заключается в искусстве многокомпонентной терапии с назначением различных комбинаций всех основных и вспомогательных классов препаратов [10]. Международным сообществом специалистов рациональными признаны трехкомпонентные комбинации, включающие диуретик, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатор рецепторов к ангиотензину (БРА) и блокатор «медленных» кальциевых каналов (БКК). При этом серьезных исследований по оценке эффективности и состава такой терапии не проводилось, и вопрос о порядке назначения тех или иных групп препаратов и последовательности составления комбинаций до сих пор остается дискуссионным.

С позиций доказательной медицины эффективность комбинированной двухкомпонентной антигипертензивной терапии определялась только в трех масштабных интернациональных проектах: ADVANCE, FEVER и ACCOMPLISH. Так, в соответствии с результатами исследования ADVANCE, комбинированное назначение ИАПФ и диуретика имеет несомненные преимущества перед исходной антигипертензивной терапией или монотерапией этими препаратами. Данные исследования FEVER свидетельствуют о более благоприятном эффекте диуретика в сочетании с БКК по сравнению с монотерапией диуретиком у пациентов с АГ. Наконец, согласно результатам ACCOMPLISH, сочетание БКК и ИАПФ предпочтительнее, чем комбинация ингибитора АПФ и диуретика. В данных исследованиях, однако, не было выделено специальной группы пациентов с резистентной АГ, поэтому экстраполировать их результаты на данных больных можно лишь с некоторым приближением.

Далее рассматриваются роль и особенности каждого класса антигипертензивных препаратов при резистентной АГ.

## ■ РОЛЬ ДИУРЕТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В большинстве рекомендаций мочегонные средства рассматриваются в качестве краеугольного камня и обязательного компонента лечения рефрактерной к терапии АГ [2, 3, 10]. Уже в первом определении резистентной АГ [14] констатируется необходимость применения диуретиков в схемах лечения заболевания. Эти рекомендации основаны на представлении о том, что одним из ведущих патогенетических механизмов резистентности АД к терапии является задержка натрия и жидкости и увеличение объема циркулирующей плазмы [15, 16]. Такое видение проблемы было подтверждено и при исследовании гемодинамических показателей у больных резистентной АГ, проведенном в клинике Мейо [17].

На первом этапе в большинстве случаев резистентной АГ наиболее рациональным представляется применение тиазидных диуретиков. Безусловно, диуретики используются и в составе комбинированной терапии, в т. ч. в составе фиксированных лекарственных комбинаций, что повышает приверженность к лечению. Чаще всего используются фиксированные комбинации ИАПФ и тиазидовых диуретиков, суточная доза таких комбинированных препаратов может быть больше, чем стандартно используемая. ИАПФ и диуретик при совместном приеме потенцируют антигипертензивные эффекты друг друга и снижают риск таких возможных побочных эффектов, как гипер- или гипокалиемия.

Данные многочисленных клинических исследований свидетельствуют о более выраженной антигипертензивной эффективности комбинированной терапии, включающей тиазидные диуретики, которые заметно улучшают контроль АД при их сочетании с антигипертензивными препаратами большинства (если не всех) классов. В кооперативном исследовании [18] пациентам, у которых не удавалось достичь контроля АД (диастолическое АД 90 мм рт. ст.) на фоне приема одного назначенного ЛС (тиазидного диуретика, ИАПФ, бета-адреноблокатора (β-АБ), БКК, α-адреноблокатора или α-агониста центрального действия), рандомизированно назначали другой препарат. Если после этого диастолическое АД оставалось плохо контролируемым, применяли комбинированное лечение, добавляя ко второму препарату первый. Результаты анализа показали, что комбинация препаратов, включавшая тиазидный диуретик, была намного эффективнее таковых без диуретика. Однако широкое применение тиазидов в клинической практике в конце 1980-х гг. столкнулось с проблемой возможных побочных эффектов при длительной терапии – более высокой частотой гипокалиемии, гипергликемии и липидными нарушениями [19]. По мнению других исследователей, негативные эффекты диуретиков в отношении метаболизма липидов, глюкозы и миокарда были преувеличенными [20,

21]. Данные представления согласовывались с результатами масштабных многоцентровых клинических исследований, таких как SHEP и ALLHAT [22, 23], продемонстрировавших снижение сердечно-сосудистого риска и частоты осложнений АГ в группах пациентов, получавших тиазидные диуретики. Сочетание ИАПФ с небольшими дозами диуретиков, как правило, нивелирует побочные эффекты последних. В частности, в российском исследовании ХАРИЗМА 2 было показано, что рамиприл способен уменьшать возможные неблагоприятные метаболические эффекты гидрохлортиазида [24].

У больных с резистентными формами АГ, особенно при значимом снижении почечной функции, применение тиазидных диуретиков может оказаться малоэффективным. В таких случаях, по данным Moser M. et Serato J., для пациентов с хронической болезнью почек (при клиренсе креатинина <50 мл/мин) для эффективного снижения объема жидкости в организме и коррекции АД рекомендовано применение петлевых диуретиков. Фуросемид является препаратом относительно короткого действия и должен назначаться не менее двух раз в сутки в суммарных дозах 20–80 мг. При однократном приеме фуросемида может наблюдаться реактивное снижение натрийуреза в связи со стимуляцией ренин-ангиотензин-альдостероновой

системы (РААС). В качестве альтернативы можно использовать петлевой диуретик более длительного действия торасемид в дозах 2,5–5 мг в сутки, хотя это и сопряжено с увеличением стоимости лечения.

Из диуретиков особое значение в лечении резистентной АГ имеет антагонист

минералкортикоидных рецепторов спиронолактон. Следует иметь в виду, что спиронолактон рассматривается в качестве четвертого препарата и его применение не заменяет собой базового назначения тиазидов. Эмпирические данные об эффективности верошпирона при резистентной АГ были получены еще в исследовании Ramsey L. E. et al. По современным представлениям, патогенетической основой эффекта спиронолактона является, с одной стороны, избыточная активация РААС при резистентных формах АГ, а с другой стороны, высокая частота нераспознанного первичного альдостеронизма у данной категории пациентов [26].

В 2003 г. были опубликованы результаты открытого клинического исследования, включавшего 76 пациентов специализированной клиники, страдающих неконтролируемой АГ. Назначение спиронолактона в дозе 12,5–50 мг/сут в дополнение к тройной терапии приводило к дополнительному снижению АД в среднем на 25/12 мм рт. ст. [27]. Среди исследователей сформировалась гипотеза о том, что спиронолактон может быть особенно эффективным у больных АГ с высоким уровнем альдостерона и низкой активностью ренина плазмы. Для проверки данного предположения было

**■ Разработка и применение инвазивных технологий в лечении резистентных к терапии больных (ренальная симпатическая денервация, хроническая стимуляция барорецепторов) открывают новые горизонты в решении данной проблемы**

проведено исследование RENALDO [28]. Оказалось, что антигипертензивный эффект альдостерона не зависел от исходного уровня альдостерона в крови или в суточной моче, активности ренина или соотношения альдостерон/ренин в плазме.

Антигипертензивные эффекты низких доз спиронолактона у больных, не достигших целевых значений АД, были подтверждены в англо-скандинавском исследовании кардиальных исходов (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm – ASCOT-BPLA). В нем при назначении пациентам с резистентной АГ спиронолактона в дозе 25 мг в сутки в качестве препарата 4 линии произошло снижение уровня офисного АД в среднем на 22/9 мм. рт. ст. [29].

В связи с этим еще больший интерес представляет исследование [30], в которое были включены 236 пациентов с неконтролируемой АГ. Истинная резистентность к терапии была выявлена у 178 участников, которым в дополнение к тройной антигипертензивной терапии назначался спиронолактон в дозе 25 мг/сут. Титрация дозы до 100 мг/сут. происходила на протяжении 2–6 мес. лечения под контролем уровня офисного АД и показателей суточного его мониторинга. На фоне комбинации со спиронолактоном зарегистрировано достоверное снижение среднесуточных показателей АД в среднем на 16/9 мм рт. ст. Однако увеличение дозы выше 50 мг не приводило к дополнительному снижению уровня давления [31, 32].

Аналогичные данные были получены в ходе двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ASPIRANT [33] по оценке эффекта применения спиронолактона у больных резистентной АГ. Дополнительное назначение спиронолактона (n = 59) в течение 8 нед. сопровождалось достоверным снижением среднесуточного систолического АД на 9,8 мм рт. ст. по сравнению с приемом плацебо. При этом достоверных различий по уровню диастолического АД между группами вмешательства и плацебо (n = 58) выявлено не было.

Еще одним представителем класса диуретиков, потенциально эффективных при лечении резистентной АГ, является амилорид, блокирующий эпителиальные натриевые каналы и являющийся непрямым антагонистом альдостерона. В исследовании [34] небольшой группы пациентов с низкорениновой АГ, у которых не удавалось контролировать АД на фоне приема нескольких препаратов, включая тиазидовый диуретик, переход на комбинацию амилорида (2,5 мг/сут) с гидрохлоротиазидом (25 мг/сут) привел к выраженному снижению АД на 31/15 мм рт. ст.

**■ Патогенетической основой эффекта спиронолактона является, с одной стороны, избыточная активация РААС при резистентных формах АГ, а с другой стороны, высокая частота нераспознанного первичного альдостеронизма у данной категории пациентов**

## ■ БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ РЕЗИСТЕНТНОЙ АГ

Как уже обсуждалось ранее, рекомендации по использованию рационального комбинированного лечения с применением трех и более препаратов носят в основном эмпирический характер и основываются на наблюдениях в малых группах [10]. Представляется наиболее целесообразной комбинированная терапия с использованием препаратов с различными механизмами действия. По имеющимся данным, максимально рациональной, а также хорошо переносимой является комбинация следующих групп препаратов: блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (ИАПФ или БРА), БКК и тиазидного диуретика [1–3]. Комбинированное лечение для профилактики и преодоления резистентности АД подразумевает, что антигипертензивные препараты имеют различные взаимодополняющие механизмы действия, потенцирующие эффекты снижения АД. В идеале при комбинированной терапии улучшается профиль переносимости и снижается частота развития побочных эффектов. В исследованиях Syst-Eur [35] и Syst-China [36], а также проекте HOT [37] использовали сочетание дигидропиридинового БКК и ИАПФ. В исследовании ASCOT аналогично было продемонстрировано преимущество комбинации ИАПФ периндоприла и БКК дигидропиридинового ряда амлодипина перед комбинацией тиазидового диуретика с β-АБ в отношении предупреждения сердечно-сосудистых осложнений [38]. Более того, недавно были опубликованы данные, что первоначально назначенная терапия сочетанием ИАПФ и БКК привела к существенному снижению риска развития резистентной АГ [39].

В исследовании ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) проверялась гипотеза о том, что у больных АГ высокого риска терапия ИАПФ беназеприлом в сочетании с дигидропиридиновым БКК амлодипином более эффективно предотвращает сердечно-сосудистые события, чем комбинация того же ИАПФ и гидрохлортиазида [13]. Средние показатели АД, достигнутые к финалу исследования, практически не различались и составили 131,6/73,3 мм рт. ст. у принимавших ИАПФ в комбинации с БКК и 132,5/74,4 мм рт. ст. у принимавших ИАПФ в комбинации с гидрохлортиазидом. Контроль АД был достигнут у 75,4% и 72,4% пациентов групп ИАПФ + БКК и ИАПФ + диуретик соответственно. Комбинация БКК и ИАПФ обеспечила дополнительное по сравнению с комбинацией ИАПФ с гидрохлортиазидом снижение риска любого сердечно-сосудистого осложнения и сердечно-сосудистой смерти на 22%. Благодаря этим двум крупным исследованиям БКК в сочетании с ИАПФ стали сегодня ведущими составляющими комбинированного лечения АГ, что делает такую комбинацию рациональной основой многокомпонентной терапии резистентных форм. Но ни одно из этих исследований не изучало результатов тройной терапии и тем более терапии, основанной на 4–5 и более классах препаратов.

Назначение БКК у больных с резистентной АГ должно проводиться в адекватных дозах, включая максимально допустимые, и преимущество должно отдаваться препаратам с максимальной силой антигипертензивного эффекта, таким как нифедипин. Бесспорно, что нифедипин может назначаться только в форме с контролируемым высвобождением для однократного приема в день. Оправдано также применение амлодипина в дозе 10 мг/сут.

Весьма существенной проблемой при применении БКК дигидропиридинового ряда, требующей внимания клинициста, является рефлекторная стимуляция симпатической нервной системы, в частности развитие тахикардии. Закончившиеся более 10 лет назад крупные контролируемые исследования подтвердили безопасность БКК дигидропиридинового ряда [40, 41]. Ни в одном из исследований не было выявлено отрицательного влияния препаратов на прогноз жизни больных по сравнению с другими антигипертензивными препаратами. Если дигидропиридины сравнивали с плацебо, то их положительный эффект на прогноз заболевания был совершенно очевиден. Подобные преимущества справедливы для дигидропиридинов 2–3 поколения пролонгированного действия или дигидропиридинов в лекарственных формах длительного высвобождения. Еще одной перспективной комбинацией для преодоления резистентности к антигипертензивной терапии может служить сочетание дигидропиридиновых (нифедипин с модифицируемым высвобождением, амлодипин) и недигидропиридиновых БКК (дилтиазем, верапамил). Применение последних оправдано в случаях наличия противопоказаний к приему β-АБ или блокаторов РААС, а также развития рефлекторной тахикардии [42]. Совместное назначение пролонгированного нифедипина даже в субмаксимальных дозах и дилтиазема/верапамила приводит к повышению концентрации нифедипина в плазме и, как следствие, к более заметному антигипертензивному эффекту такой комбинации [43].

### ■ РОЛЬ БЛОКАТОРОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АГ

При повышении активности РААС в силу различных причин (преимущественно с участием ангиотензина II) происходит вазоконстрикция, выведение натрия с мочой снижается в связи с увеличением его реабсорбции и АД значительно повышается [44, 45]. Почки в этом процессе играют одну из центральных ролей, особенно при резистентных формах АГ, часто сочетающихся с ожирением, сахарным диабетом, нарушениями дыхания во время сна [46, 47]. В подобных ситуациях происходит истощение компенсаторных механизмов (гиперfiltrации, дилатации артериол в почках) и повреждается гломерулярный барьер, что приводит в итоге к снижению клубочковой фильтрации и нарушению функции почек. Адекватная блокада РААС – один из ключевых механизмов преодоления резистентности к антигипертензивной терапии у больных АГ. Большинство таких пациентов требует высоких доз ИАПФ и БРА, а в ряде работ продемонстрирована возможность успешного их сочетанного применения.

■ **По современным представлениям, эффективная эмпирическая комбинированная антигипертензивная терапия резистентной АГ должна (при отсутствии противопоказаний) обязательно включать блокаторы РААС**

Европейские рекомендации [2, 3] четко определили преимущественные показания для назначения ИАПФ в качестве антигипертензивных препаратов, подчеркивая их эффективность при сочетании АГ с перенесенным острым инфарктом миокарда, особенно в случаях дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, у больных с диабетической и недиабетической нефропатией, протеинурией и микроальбуминурией, а также при метаболическом синдроме. В результате исследования HOPE [48] рамиприл доказал эффективность в плане снижения риска смерти, инфаркта миокарда и инсульта при всех клинических проявлениях атеросклероза: ишемической болезни сердца, нарушениях мозгового кровообращения, поражении периферических артерий. Рамиприл пока остается единственным ИАПФ, который в исследовании SECURE [49] показал прямой антисклеротический эффект. Именно поэтому рамиприл – единственный ИАПФ, который в России и США [50] имеет зарегистрированное показание «снижение риска инфаркта, инсульта и сердечной смерти у больных высокого сердечно-сосудистого риска». В соответствии с Европейскими рекомендациями 2013 г. [3] актуальность именно этого класса в плане терапии пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца возросла, а позиции БРА несколько ослабели.

Еще несколько лет назад активно публиковались данные о том, что комбинация длительно действующего дигидропиридинового БКК и БРА эффективно снижает АД, в т. ч. и у пациентов с тяжелой АГ [51–53]. Данная комбинация признана эффективной и безопасной в плане профилактики сердечно-сосудистых осложнений, однако исследований по применению этого класса препаратов у пациентов с резистентной АГ специально не проводилось и, по современным представлениям, наибольший эффект следует ожидать в отношении профилактики мозгового инсульта, но не коронарных событий.

По мнению экспертов [3], двухуровневая блокада РААС применением ИАПФ и БРА не показана и приводит к нарастанию почечной дисфункции и ухудшению прогноза. Ранее была гипотеза, что совместная терапия БРА и ИАПФ может быть оправдана в случаях протеинурии и диабетической нефропатии [54]. Однако в дальнейшем по результатам исследования ONTARGET было показано, что комбинированное лечение ИАПФ и БРА у больных АГ высокого риска не привело к более заметному снижению АД по сравнению с терапией одним из блокаторов РААС, но сопровождалось значимым повышением риска гиперкалиемии и нарушением функции почек [55, 56].

Результаты исследования LIFE [57] свидетельствуют о благоприятном влиянии комбинации БРА II с тиазидным диуретиком у больных АГ по сравнению с сочетанием β-АБ и тиазидного диуретика в отношении профилактики инсульта при сопоставимой степени снижения АД в группах.

Таким образом, по современным представлениям эффективная эмпирическая комбинированная антигипертензивная терапия резистентной АГ должна (при отсутствии противопоказаний) обязательно включать блокаторы РААС, которые обладают прямым и опосредованным вазодилатирующим эффектом. Вместе с тем в определении резистентной АГ, данном в последних Европейских рекомендациях [3], категорично не обозначена обязательность применения данных препаратов у этой категории пациентов. В обзоре [58] отмечено, что многие пациенты с рефрактерным АД лечатся несколькими вазодилататорами, и при этом все равно не достигают целевого уровня АД, относясь, таким образом, к категории резистентных к вазодилататорам. В данной клинической ситуации следует рассматривать необходимость присоединения или наращивания дозы диуретиков для снижения внутри- и внесосудистого объема плазмы, а также обеспечения адекватной β-адренергической блокады и применения дополнительных препаратов.

#### ■ ЗНАЧЕНИЕ β-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В ТЕРАПИИ РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ АГ

β-АБ по-прежнему остаются основой терапии пациентов с повышенным АД в сочетании с ишемической болезнью сердца, а также после перенесенного инфаркта миокарда и с сердечной недостаточностью, несмотря на активно предпринимаемые в последние годы попытки пересмотра их позиции. К настоящему времени твердо установлено, что при резистентной АГ происходит гиперактивация симпатической нервной системы (СНС). Очевидно, что в подобных ситуациях назначение β-АБ должно иметь свою «нишу», особенно у больных с повышенными показателями частоты сердечных сокращений и высоким сердечным выбросом. В связи с этим заслуживает повторного упоминания работа Taler S. et al. У включенных в исследование пациентов с резистентной АГ (n=117) использовались «гемодинамический» (n=52) и эмпирический (n=52) подходы к назначению и коррекции лечения. Первый основывался на исходной неинвазивной оценке сердечного индекса, общего периферического сопротивления сосудов. При определении повышенного сердечного индекса к терапии присоеди-

**■ β-Адреноблокаторы являются основой терапии пациентов с повышенным артериальным давлением в сочетании с ишемической болезнью сердца**

нялись β-АБ или их доза увеличивалась. В конце 3-го месяца наблюдения оказалось, что доля назначения β-АБ в этой группе пациентов выросла – с 66 до 80% и существенно превышала аналогичный показатель при использовании эмпирического подхода (52%).

По мнению ряда экспертов [59], кардиоселективные пролонгированные β-АБ (метопролол, биопролол, небиволол) рассматриваются в качестве основных препаратов 4-й линии вслед за блокатором РААС, АК и диуретиком, назначаемыми в максимально переносимых дозах. Hirsch S. [58] представил удобный в практическом плане алгоритм назначения β-АБ больным с резистентной АГ. В случае рефрактерности АД, отсутствия у пациента периферических отеков и повышенной при врачебном осмотре частоты сердечных сокращений (в покое более 84 в минуту) целесообразно назначение кардиоселективных β-АБ. Следует, разумеется, учитывать, что перечисленные препараты обладают метаболической нейтральностью, а их длительная терапия не сопровождается значимыми изменениями параметров метаболизма. В целом, если для лечения мягкой и умеренной АГ сегодня еще можно ставить под сомнение целесообразность применения β-АБ, то лечение пациентов с резистентной АГ практически всегда требует подключения данного класса, причем в высоких дозах, если нет противопоказаний.

#### ■ БЛОКАТОРЫ α-АДРЕНорецепторов и ПРЕОДОЛЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

В настоящее время классические показания к применению α-адреноблокаторов (α-АБ) сужены и исчерпываются сочетанием АГ и доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин [1, 2]. Во многом выход α-АБ из препаратов первой линии был обусловлен результатами исследования ALLHAT [23], где доксазозин не продемонстрировал благоприятного эффекта ни в отношении сердечно-сосудистых событий, ни в отношении предупреждения сердечной недостаточности.

Только единичные исследования посвящены анализу эффективности α-АБ (доксазозин) у больных резистентной АГ. Так, в работе Rodilla E. et al. [60] было показано снижение АД на 16/7 мм рт. ст. при применении доксазозина в дозе 4 мг/сут в составе комбинированного лечения больных с резистентной АГ.

По мнению экспертов [61], при наличии рефрактерности к терапии периферические α-АБ могут быть показаны в качестве дополнительных антигипертензивных средств для снижения активности СНС в сочетании с β-АБ или (при наличии противопоказаний к последним) в режиме монотерапии.

Следует, несомненно, учитывать наличие ряда побочных явлений при приеме α-АБ, среди которых наиболее важны рефлекторная тахикардия и оргостатическая гипотензия. В большинстве случаев в повседневной клинической практике данная симптоматика нивелируется совместным применением β-АБ и центральных симпатолитических средств.

Не подлежащим сомнению клиническим показанием к назначению периферических α-АБ являются симпто-

адреналовые кризы как проявление и феохромоцитомы, и эссенциальной резистентной АГ. В данных случаях прием этих препаратов может служить как профилактической мерой, так и средством лечения кризовых повышений АД. В подобных ситуациях антиадренергические средства выступают на первый план и служат не только терапевтической прерогативой, но и инструментом дифференциальной диагностики. Терапевтические мероприятия и на этапах подготовки к хирургическому лечению феохромоцитомы, и при лечении гипертензии с симпато-адреналовыми кризами обязательно должны включать как  $\beta$ -, так и  $\alpha$ -АБ в адекватных дозах.

### ЦЕНТРАЛЬНЫЕ СИМПАТОЛИТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В 1950–1980-х гг. был период широчайшего применения центральных антигипертензивных препаратов (алкалоидов раувольфии, резерпина, клонидина, метилдопы, гуанфацина) – и в режиме монотерапии, и в различных комбинациях. Такие результаты были обусловлены доминирующими представлениями о ведущей роли центральной нервной системы в нарушениях сосудистого тонуса и регуляции АД, восходящими к научным и клиническим воззрениям Г.Ф. Ланга [62]. Центральные препараты вызывают симпатическую ингибицию путем стимуляции пресинаптических  $\alpha_2$ -адренорецепторов, снижают периферическое сосудистое сопротивление и АД. Многолетний опыт клинического применения этих ЛС, разумеется, свидетельствует об их высокой антигипертензивной эффективности, но не улучшении прогноза течения АГ. Более того, при длительном применении «старые» центральные препараты вызывали массу побочных эффектов: тахифилаксию, сонливость, сухость во рту, брадикардию, снижение настроения, депрессию [63].

Около 20 лет назад несколько пошатнувшиеся позиции центральных симпатолитических средств были подкреплены агонистами рецепторов к имидазодину 1 типа (I1). Моксонидин и рилменидин как препараты нового класса, подобно клонидину, действуют на уровне вазомоторного центра продолговатого мозга и снижают синаптическую активность симпатических нейронов. В отличие от клонидина и центральных препаратов первой генерации агонисты I1 рецепторов имеют низкую аффинность к  $\alpha_2$  – адренорецепторам, и поэтому лишены большинства побочных эффектов клонидина [62]. Клиническая эффективность моксонидина была подтверждена в нескольких многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях [64, 65]. Так, у больных мягкой и умеренной АГ моксонидин достоверно снижал и систолическое (на 7 мм рт. ст.), и диастолическое АД (на 3 мм рт. ст.) по сравнению с плацебо. Частота достижения целевых значений АД в группе моксонидина составила 70%. Степень снижения АД при приеме моксонидина у пациентов с неосложненной и нетяжелой АГ существенно не отличалась от больных, получавших другие антигипертензивные средства – ИАПФ, БКК, гидрохлортиазид или  $\beta$ -АБ атенолол [66]. Данные об эффективности мок-

**■ Поскольку агонисты I1 рецепторов можно успешно комбинировать со многими антигипертензивными препаратами, их следует рассматривать как средства «резерва» и компоненты 4–5 линии терапии**

сонидина в составе комбинированной терапии тяжелой и резистентной АГ практически отсутствуют. Описаны только синергические эффекты моксонидина и гидрохлортиазид в отношении снижения АД и отмечено отсутствие сколь-нибудь значимых побочных явлений при их совместном приеме [65]. Учитывая тот факт, что агонисты I1 рецепторов могут с успехом комбинироваться со многими антигипертензивными препаратами (диуретиками, БКК, ИАПФ или БРА), данные вещества следует рассматривать как средства «резерва» и компоненты 4–5 линии терапии. Вместе с тем весьма важным с клинических позиций эффектом I1 – агонистов является их возможность повышать чувствительность тканей к инсулину. Таким образом, лекарства данного класса особенно показаны для пациентов с резистентной АГ и метаболическим синдромом. Хотя на сегодняшний день препараты центрального действия и не рассматриваются в качестве средств первой линии для снижения АД, у них имеется благоприятная перспектива клинического применения у больных резистентными и тяжелыми формами АГ.

### ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ВАЗОДИЛАТОРЫ КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА ПРЕОДОЛЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

На протяжении десятилетий периферические вазодилаторы применялись в качестве основных антигипертензивных средств, несмотря на часто развивающиеся у пациентов побочные эффекты. Гидралазин входил в состав комбинированного антигипертензивного препарата адельфан, своего рода полипиплюли для лечения АГ. В эпоху доказательной медицины данные препараты «сошли с арены» в связи с их негативным влиянием на прогноз течения заболевания и разработкой новых, более эффективных и хорошо переносимых ЛС. В этой многочисленной группе особое положение занимают органические нитраты как одно из ведущих антиангинальных средств. Клинический опыт свидетельствует, что нитраты пролонгированного действия, часто применяющиеся для профилактики ангинозных приступов при тяжелой стенокардии, оказывают порой довольно значительное антигипертензивное действие. Работ, посвященных комбинированной терапии резистентной АГ с участием нитратов, не много. В связи с этим упоминания заслуживает исследование [68], где сравнивались антигипертензивные эффекты изосорбид мононитрата, ингибитора фосфодиэстеразы V типа силденафила и их комбинации у больных резистент-

ной АГ. Оказалось, что однократный прием 10 мг изосорбид мононитрата и/или 50 мг силденафила сопровождается значимым снижением центрального давления и АД на плечевой артерии. Максимальный антигипертензивный эффект (26/18 мм рт. ст.) был достигнут при комбинированном приеме обоих веществ. Авторы теоретически предположили, что в основе столь значимого действия препаратов лежит вазодилатирующий эффект оксида азота, обусловленный цикло-ГМФ. Данный механизм вазодилатации и снижения АД не является объектом воздействия других антигипертензивных препаратов. По мнению Sica D. [42], эта привлекательная гипотеза нуждается во всесторонней проверке. Итак, острые эффекты и нитратов, и силденафила хотя и были отчетливо продемонстрированы, перспективы длительного применения нитратов у данной категории пациентов требуют дальнейшего изучения. В связи с этим стоит упомянуть исследование Stokes G.S. et al. [69], подтвердившее эффективность нитратов для коррекции систолической АГ. В этом трайле продемонстрирован длительно сохраняющийся антигипертензивный эффект изосорбида мононитрата у небольшой группы пожилых пациентов с резистентной систолической АГ. Авторы рекомендуют применять пролонгированные нитраты в качестве адъювантной терапии резистентной АГ у пациентов пожилого возраста, хорошо переносящих нитраты. При этом подчеркивалась необходимость дальнейших исследований данной проблемы для оценки стойкости антигипертензивного действия данных препаратов.

#### ■ АНТАГОНИСТ ЭНДОТЕЛИНА 1 ДАРУСЕНТАН – НОВАЯ ПЕРСПЕКТИВА ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ?

Одним из новых направлений в преодолении резистентности к терапии является применение у больных АГ блокаторов рецепторов эндотелина-1 – белка, обладающего выраженным вазоконстрикторным действием. Еще Saito Y. et al. [70] было показано, что концентрация циркулирующего эндотелина-1 при эссенциальной АГ существенно повышена. В первом клиническом исследовании по оценке антигипертензивной эффективности антагонистов рецепторов эндотелина-1 использовался бозентан – неселективный блокатор рецепторов эндотелина типа А и В [71]. У больных мягкой и умеренной АГ после 4 недель лечения бозентан в дозе 500 мг в день продемонстрировал сопоставимый с эналаприлом в дозе 20 мг в день эффект по снижению АД.

■ **Новый селективный антагонист рецепторов эндотелина-1 типа А дарусентан может занять важное место в комбинированной терапии резистентной АГ**

Разработанный в последние годы селективный антагонист рецепторов эндотелина-1 типа А дарусентан, по мнению некоторых исследователей, может занять важное место в комбинированной терапии резистентной АГ [72].

Целью двойного слепого рандомизированного исследования DORADO была оценка способности дарусентана к снижению АД у большой группы пациентов с резистентной АГ и серьезными сопутствующими заболеваниями (сахарным диабетом, хронической болезнью почек, ишемической болезнью сердца). Первичной конечной точкой исследования служила степень снижения АД по сравнению с исходным после 14 недель терапии дарусентаном/плацебо. Вторичными конечными точками являлись динамика средних показателей АД при суточном мониторинговании, доля пациентов, достигших целевого уровня систолического АД, и изменения расчетной скорости клубочковой фильтрации после лечения. Степень снижения АД на фоне лечения существенно не зависела от дозы дарусентана (50, 100, 300 мг в день), составив соответственно 17/10, 18/10 и 18/11 мм рт. ст., но явно превышала эффект плацебо (9/5 мм рт. ст.). Побочные эффекты – задержка жидкости и отеки нижних конечностей – при приеме дарусентана возникали определенно чаще (25%) по сравнению с плацебо (14%). Такие проблемные результаты заставили исследователей продолжить изучение препарата.

В ходе исследования DORADO-AC с активным контролем эффективность дарусентана, помимо плацебо, сравнивалась с гуанфацином в дозе 1 мг в день [73]. В исследовании было рандомизировано 849 пациентов, из них в группе дарусентана – 364, в группе гуанфацина – 365 и плацебо – 120 больных. Подобно предыдущему трайлу, DORADO на фоне 14-недельной терапии дарусентаном зарегистрированы достоверное снижение систолического АД в положении сидя в среднем на  $15 \pm 14$  мм рт. ст. и снижение диастолического АД на  $10 \pm 0,5$  мм рт. ст., превышающие соответствующие изменения АД в положении сидя у пациентов, получавших гуанфацин ( $12 \pm 13$  и  $6 \pm 0,4$  мм рт. ст.). Однако при этом динамика систолического АД на фоне лечения дарусентаном существенно не отличалась от изменений систолического АД при приеме плацебо:  $15 \pm 14$  и  $14 \pm 14$  мм рт. ст. соответственно. Авторы предположили, что в основе снижения АД в группе плацебо могут лежать изменения сопутствующей антигипертензивной терапии, например присоединение или увеличение доз диуретиков мочегонных средств. Амбулаторное суточное мониторирование АД выполнено у 79% рандомизированных пациентов. Среди пациентов, получавших дарусентан, зарегистрированы более выраженное снижение среднесуточных показателей систолического и диастолического АД по сравнению с группами и гуанфацина, и плацебо. У 15 пациентов (4%) из группы дарусентана развились нежелательные явления – задержка жидкости и периферические отеки. Так же, как и в предыдущих исследованиях, на фоне приема дарусентана отмечалось снижение уровня гемоглобина в среднем на 0,9 г/дл по сравнению с 0,2 г/дл в группе плацебо и 0,1 г/дл в группе гуанфацина. При этом не было достоверных изменений ни в уровне эритроцитов, ни в уровне билирубина, что свидетельствовало об отсутствии гемолиза.

Таким образом, результаты клинических исследований свидетельствуют о возможности использования дарусентана как средства 4–5 линии терапии у пациентов с резистентной АГ. Несмотря на эффективность препарата, его прием сопряжен с возможным развитием побочных явлений – отеков и задержки жидкости. Поэтому дарусентан не показан пациентам с явными симптомами или повышенным риском развития сердечной недостаточности.

### ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: ОБЗОР ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ АЛГОРИТМОВ

Любой практикующий клиницист хорошо знает, как непросто порой добиться желаемого снижения АД у некоторых пациентов, даже несмотря на тщательное и аккуратное соблюдение им лечебных рекомендаций. Применение терапевтических алгоритмов выбора антигипертензивных препаратов может существенно облегчить решения врача по коррекции лечения таких пациентов.

В большинстве опубликованных к настоящему времени исследований с участием пациентов с резистентной АГ использован т. н. эмпирический подход к выбору терапии. Сущность этого подхода состоит в назначении проверенных, эффективных и безопасных сочетаний антигипертензивных средств, рекомендованных сообществом экспертов. Такие лекарства назначаются не только в связи с повышенным уровнем АД, но и с учетом факторов риска, характера поражения органов-мишеней, сопутствующей патологии. Как указывалось ранее, наиболее рациональными трехкомпонентными комбинациями антигипертензивных средств являются сочетания тиазидового диуретика, ИАПФ или БРА и БКК. Спиринолактон является в настоящее время наиболее перспективным кандидатом на место четвертой линии терапии. Если использовать эмпирический подход, то проблемы возникают при выборе следующего компонента терапии. Это может быть и центральный антигипертензивный препарат, и органический нитрат, и β-АБ, и недигидропиридиновый БКК. В этом случае только клинический опыт и интуиция могут подсказать врачу пути решения проблемы. В работе Mann S.J. предложен довольно простой алгоритм комбинации препаратов с различными механизмами действия. Так, в идеале всем пациентам с резистентной АГ необходимо назначать диуретики, блокаторы РАС и СНС. Автор предлагает две лечебные опции: во-первых, в случаях задержки жидкости усиление терапии диуретиками, в т. ч. и с помощью спиринолактона, во-вторых, присоединение β-/α-блокаторов при отсутствии отеков. По мнению Hirsch S. (2007), β-АБ следует назначать при наличии клинических признаков повышенной симпатической активности – тахикардии более 84 в минуту и отсутствии периферических отеков и симптомов задержки жидкости.

Другой подход к назначению антигипертензивной терапии основан на оценке концентрации/активности ренина плазмы крови (АРП) у больных, рефрактерных к лечению.

### У больных с резистентной АГ необходимо контролировать гемодинамические параметры и, особенно, объем циркулирующей плазмы

Так, при обнаружении низкоренинового статуса при ранее не леченной АГ, когда АРП менее 0,65 нг/мл/ч, следует расценивать пациента как объем-зависимого («V» пациент) и назначить или добавить мочегонный препарат [75]. Если АРП ≥ 0,65 нг/мл в час, то пациента следует рассматривать как «резистивного» («R» пациент) и предпочесть вазодилататор (ИАПФ, БРА или БКК) с титрацией до максимально переносимых доз. При сохранении АРП на фоне лечения мочегонными в диапазоне низких значений (<0,65 нг/мл в час) и нецелевом уровне АД следует добавить второй диуретик (предпочтительно спиринолактон). Если у «резистивного» пациента целевое АД не достигнуто, при лечении ИАПФ или БРА АРП < 6,5 нг/мл в час или < 0,65 нг/мл в час на фоне β-АБ или диуретика, следует дополнить лечение назначением мочегонного препарата. В случаях «высокоренинового» статуса (АРП ≥ 6,5 нг/мл в час при лечении ИАПФ или БРА и АРП ≥ 0,65 нг/мл в час на фоне приема β-АБ или диуретика) необходимо добавить второй вазодилататор.

Лечение пациентов с неконтролируемой АГ, получающих диуретики, блокаторы РААС и вазодилататоры в полных дозах, может быть оптимизировано с учетом АРП [76]. При АРП < 0,65 нг/мл в час отсутствует полная блокада РААС. В подобных ситуациях следует отменить вазодилататор и при сохранении нецелевого уровня АД добавить второй мочегонный препарат. Нахождение АРП в диапазоне 0,65–6,5 нг/мл в час свидетельствует о полной блокаде РАС. В таких случаях, если АД не достигает целевого уровня, следует к лечению добавить второй диуретик. В дальнейшем, если АД контролируется, можно попробовать отменить или уменьшить дозу вазодилататора. При АРП > 6,5 нг/мл в час можно предполагать, что пациент избыточно дегидратирован. В подобных случаях следует отменить диуретик и, если АД не контролируется, добавить второй вазодилататор. По мнению экспертов, использование алгоритма терапии с учетом АРП позволяет в большинстве случаев достичь целевых показателей АД.

В уже цитированном исследовании [17] был апробирован «гемодинамический» подход к назначению и коррекции лечения у больных резистентной АГ. В это исследование было включено 104 пациента, страдающих резистентной АГ.

50 больных вошло в группу, где лечение корректировалось с учетом гемодинамических параметров – сердечного выброса, периферического сосудистого сопротивления, изменений внутригрудного объема крови в ортоста-

зе, рассчитанных при помощи метода биоимпеданса. Остальным 54 пациентам терапия подбиралась эмпирическим путем врачом, специализирующимся на лечении АГ. Спустя 3 мес. у пациентов обеих групп были повторно оценены гемодинамические параметры. Оказалось, что у пациентов с использованием «гемодинамического» подхода АД снизилось более эффективно ( $139 \pm 2/72 \pm 1$  против  $147 \pm 2/79 \pm 1$  мм рт. ст., при  $p < 0,01$  для систолического и диастолического АД). Частота достижения целевого уровня АД при использовании эмпирического подхода составила 33%, а среди больных группы «гемодинамического» подхода – 56% ( $p < 0,05$ ). При этом исследованные группы существенно не отличались ни по количеству, ни по дозировкам использованных антигипертензивных препаратов. В группе «гемодинамического» подхода было зарегистрировано более выраженное (относительно группы сравнения) снижение периферического сосудистого сопротивления в конце исследования. Авторы констатировали, что, хотя в общем эффективный контроль АД и не зависел от каких-либо отдельных антигипертензивных препаратов и их дозировок, в группе с использованием «гемодинамического» алгоритма суммарные дозы диуретиков были несколько выше, потому что у этих пациентов был довольно высоким объем циркулирующей плазмы. Так, частота использования петлевых диуретиков с учетом гемодинамических параметров воз-

росла с 32 до 58%, достоверно не отличаясь при этом от «эмпирической» группы. Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о насущной необходимости контролировать гемодинамические параметры и, особенно, объем циркулирующей плазмы у больных резистентной АГ в процессе лечения.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя обзор алгоритмов назначения и коррекции терапии у больных резистентной АГ, следует особо подчеркнуть важность всестороннего анализа эффективности предшествовавшего лечения, оценки реальной приверженности пациента к назначаемому лечению. Кроме этого, необходимо взвешенно назначать эффективные комбинации антигипертензивных средств не только с учетом личного клинического опыта, но и опираясь на данные лабораторных (активность РААС, СНС, функции почек) и инструментальных исследований. Компромисс между консервативными и инвазивными методами лечения резистентной АГ достигается их разумным сочетанием и взаимным проникновением. Такие комплексные подходы наряду с внедрением в клиническую практику новых медицинских технологий становятся в настоящее время более доступными для врачей и пациентов.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов) // Системные гипертензии. – 2010. - № 3. – С. 5-27.
2. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25. - P. 1105-1187.
3. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. – 2013. – Vol. 31. - P. 1281-1357.
4. Persell S.D. Prevalence of resistant hypertension in United States, 2003 – 2008 // Hypertension. – 2011. – Vol. 57. – P. 1076 – 1080.
5. De la Sierra A., Segura J., Banegas J.R., Corostidi M., de la Cruz J.J. Armario P. et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring // Hypertension – 2011. – Vol.57. – P. 171-174.
6. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J., Tavel H.M. et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients // Circulation. – 2012. – Vol. 125. – P. 1635-1642.
7. Fagard R.H. Resistant hypertension // Heart. – 2012. – Vol. 98. – P. 254-261.
8. Esler M., Krum H., Schlaich M. Renal Sympathetic Denervation for Treatment of Drug-Resistant Hypertension. One-Year Results From the Symplicity HTN-2 Randomized, Controlled Trial // Circulation. – 2012. – Vol. 126. – P. 2976 – 2982.
9. Lohmeier T.E., Ilescu R. Chronic Lowering of Blood Pressure by Carotid Baroreflex Activation. Mechanisms and Potential for Hypertension Therapy // Hypertension. – 2011. – Vol. 57. – P. 882 – 886.
10. 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 // Circulation. – 2008. -; Vol. 117. – P. e510-e526
11. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial) // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P.829-840.
12. Liu I., Zhang Y., Liu G., Li W., Zhang X., Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo controlled trial in Chinese hypertensive patients // J.Hypertens. – 2005. – Vol. 23. – P.2157-2172.
13. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. Dahlof B., Pitt B., Shi V. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // N. Engl. J. Med. - 2008. – Vol. 359. – P.2417 – 2428.
14. Gifford R., Tarazi R. Resistant hypertension: diagnosis and management // Ann. Intern. Med. - 1978. – Vol. 88. – P. 661–665.
15. Ramsey L.E., Silas J.E., Freestone S. Diuretic treatment of resistant hypertension // Br. Med. J. – 1980. – Vol. 281. – P. 1101-1103.
16. Graves G.W., Bloomfield R.L., Bukalew V.M. Jr. Plasma volume in resistant hypertension: guide to pathophysiology and therapy // Am. J. Med. Sci. – 1989. – Vol. 298. – P. 361-365.
17. Taler S.J., Textor S.C., Augustine J.E. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care // Hypertension. - 2002. – Vol. 39. – P. 982-988.
18. Materson B.J., Reda D.J., Cushman W.C., Henderson W.G. Results of combination anti-hypertensive therapy after failure of each of the components. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents // J. Hum. Hypertens. – 1995. – Vol. 9. – P. 791–796.

**Полный список литературы вы можете запросить в редакции.**