

УДК 616.12-008.331.1+615.22

Резистентна артеріальна гіпертензія: пошук оптимальної комбінованої терапії

О.Г. Обертинська

*Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *резистентна артеріальна гіпертензія, комбінована терапія*

Одна з найважливіших медичних проблем багатьох країн світу, зокрема України, – артеріальна гіпертензія (АГ). Приблизно третина всіх дорослих сьогодні мають підвищений артеріальний тиск (АТ). Для лікування АГ існує величезний арсенал антигіпертензивних засобів, при цьому частота досягнення цільового рівня АТ у популяції залишається недостатньою [1]. Особливо небезпечною вважають резистентну АГ (РАГ), яку діагностують у разі недосягнення цільового рівня АТ при прийомі трьох антигіпертензивних препаратів різних класів (включаючи діуретик) в оптимальних дозах. При цьому пацієнти, в яких АТ контролюють прийомом 4 і більше препаратів, також повинні розцінюватися як резистентні до лікування [13]. Розрізняють істинно резистентну і псевдорезистентну АГ. У більшості випадків можна досягти ефективного зниження АТ за умови заперечення причин псевдорезистентності, таких як низька прихильність до лікування, АГ «білого халата», псевдогіпертензія в осіб похилого віку, некоректна техніка вимірювання АТ тощо. Незалежно від причин, що обумовлюють резистентність АГ до лікування, наявність неконтрольованої АГ різко збільшує серцево-судинний ризик, сприяє ранньому і значному ураженню органів-мішеней та появі небезпечних ускладнень [2].

Поширеність РАГ, за різними даними, становить 5–30 % [13, 22, 37]. В Україні налічується близько 60 тис. пацієнтів з істинною РАГ [5], а це завжди пацієнти зі складними коморбідними станами та високим серцево-судинним ризиком, тому вони потребують найбільшої уваги і жорсткого контролю АТ.

У дослідженні ALLHAT похилий вік, високі вихідні рівні систолічного АТ, гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) та ожиріння виступали як предиктори розвитку резистентності до антигіпертензивної терапії, а найсильнішим предиктором РАГ була наявність хронічної хвороби нирок (ХХН) (креатинін сироватки крові $\geq 1,5$ мг/дл). Також предиктором необхідності застосування комбінованої антигіпертензивної терапії був цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, крім того низькі показники контролю АТ спостерігали в афроамериканській популяції та дещо частіше у жінок (59 %) [8]. Ожиріння відіграє основну роль у розвитку АГ і є можливою причиною формування її резистентного перебігу. Якщо взяти до уваги, що вік і ожиріння – основні чинники ризику РАГ, то можна прогнозувати збільшення поширеності РАГ у світі зі старінням популяції та збільшенням поширеності ожиріння.

Нерідко за феноменом резистентності приховуються вторинні форми АГ, найчастіше синдром обструктивного апное сну (СОАС), ренопаренхіматозні захворювання нирок, стеноз ниркових артерій, первинний гіперальдостеронізм. Результати досліджень останніх років свідчать про те, що СОАС – це найбільш поширений стан, пов'язаний із РАГ: його діагностують у 83–85 % пацієнтів з РАГ [38]. Механізми впливу СОАС на розвиток АГ до кінця не відомі. Показано, що переривчаста гіпоксемія, характерна для СОАС, індукує тривале підвищення активності симпатичної нервової системи [25]. Також головними патогенетичними ланками, які об'єднують РАГ із СОАС, можуть бути ожиріння і гіперальдостеронізм. Поширеність гіперальдостеронізму зростає

зі збільшенням тяжкості АГ, а при резистентному перебігу АГ спостерігається у 20 % хворих [20, 24]. Первинний гіперальдостеронізм (синдром Кона) виникає при аденомі наднирників або гіперплазії кори надниркових залоз, рідше раку кори наднирників із секрецією альдостерону і характеризується автономною гіперпродукцією альдостерону, яка відносно незалежна від ренін-ангіотензинової системи, при цьому активність реніну знижена. Вторинний альдостеронізм може виникати в ситуаціях, пов'язаних зі збільшенням активності реніну в плазмі крові: есенціальна гіпертензія, ренопаренхіматозні, реноваскулярні гіпертензії, прийом діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ). Продуктування надлишкового альдостерону призводить до АГ за рахунок затримки Na і води, виведення K. Гіперальдостеронізм може бути ключовим чинником у взаємозв'язку РАГ, СОАС та ожиріння [14]. Дослідження показали, що пацієнти з ожирінням мають вищий рівень альдостерону, ніж пацієнти з нормальною масою тіла, і припускається, що адипоцити секретують речовини, які стимулюють секрецію альдостерону незалежно від ангіотензину II [19]. Передбачається, що прогресування ожиріння призводить до альдостерон-обумовленої РАГ.

Так, у наших попередніх дослідженнях встановлено, що РАГ асоціюється з ожирінням, порушенням ліпідного, вуглеводного, пуринового обміну, тобто метаболічним синдромом (МС) та більш виразним ураженням органів-мішеней (ГЛШ, гіпертензивною нефропатією, потовщенням комплексу інтима – медіа), а більшість пацієнтів з РАГ мають асоційовані клінічні стани, нерідко в поєднаннях, що вказує на складні коморбідні стани в цієї категорії хворих і вимагає індивідуального підходу до лікування [5]. Лікування таких пацієнтів має на меті зниження смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) шляхом досягнення цільового рівня АТ при мінімізації отримуваних препаратів. Вибір антигіпертензивних препаратів для лікування пацієнтів з РАГ – досить складне завдання. Наявність асоційованих станів при РАГ значно ускладнює застосування тривалої багатокомпонентної терапії, тому що потребує особливих підходів до вибору медикаментозної терапії з урахуванням метаболічних ефектів, можливих побічних дій препаратів та впливу на супутню патологію. Надзвичайно висока поширеність основних чинників ризику свідчить про несприятливий щодо

ССЗ профіль ризику у хворих з резистентним перебігом АГ. Отримані дані спонукають до глибшого вивчення проблеми.

Хоча на сьогодні відомі предиктори РАГ (вік, наявність ожиріння, ХХН, ГЛШ), механізми і причини виникнення резистентності до лікування вивчені недостатньо, а схеми багатокомпонентного комбінованого лікування РАГ не конкретні, не враховують патогенетичні механізми та супутню патологію. Незважаючи на те, що пацієнти з РАГ отримують три і більше антигіпертензивних препаратів у максимальних або субмаксимальних дозах, досягти цільового рівня АТ у них не вдається. Причиною цього, крім недостатньої модифікації способу життя, може бути нераціональна комбінована терапія. J.P. Garg та співавтори встановили, що найвагоміша причина РАГ – нераціональний режим медикаментозної терапії (58 % випадків) [22]. Отже, стандартні комбінації антигіпертензивних препаратів при лікуванні РАГ не завжди ефективні, а комбінована терапія трьома або більше лікарськими препаратами на практиці – складне завдання.

До сьогодні серйозних досліджень з оцінки ефективності та складу багатокомпонентної терапії РАГ не проводили, тому вибір окремих класів антигіпертензивних препаратів та стратегія лікування пацієнтів з РАГ переважно базуються на спостереженнях, здійснених у спеціалізованих клініках, а питання про порядок призначення тих чи інших груп препаратів і послідовності складання комбінацій досі залишається дискусійним. Кількість досліджень, в яких оцінюють комбінацію трьох або більше антигіпертензивних препаратів, невелика, тому рекомендації із застосування певних комбінацій трьох або більше препаратів значною мірою емпіричні. Оптимальна терапевтична тактика у хворих на РАГ (або емпіричний підхід) у більшості випадків полягає в призначенні різних комбінацій всіх основних і допоміжних груп антигіпертензивних препаратів [24].

У рекомендаціях Європейського товариства з артеріальної гіпертензії 2013 р. [30] щодо ведення пацієнтів з РАГ зазначено, що в пацієнтів з РАГ необхідно перевірити ефективність препаратів, які входять до багатокомпонентної терапії, і відмінити їх, якщо ефект мінімальний або його взагалі немає (клас рекомендацій I, рівень доказів C; *таблиця*). У великомасштабних клінічних та обсерваційних дослідженнях показано, що всі класи препаратів із механізмами дії, які

Таблиця

Рекомендації щодо тактики ведення пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів
Необхідно перевірити ефективність препаратів, які введені в багатокomпонентну терапію і відмінити їх, якщо ефект мінімальний або його немає	I	C
Якщо немає притипоказань, необхідно розглядати призначення антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, амілориду і α -адреноблокатора доксазозину	II A	B
У разі неефективності медикаментозного лікування можуть розглядатися інвазивні процедури, такі як ниркова денервація і стимуляція барорецепторів	II B	C
Рекомендується розглядати інвазивні методи тільки для пацієнтів з істинною РАГ з рівнями САТ ≥ 160 мм рт. ст. або ДАТ ≥ 110 мм рт. ст. Підвищення АТ повино бути підтверджено результатами добового моніторингу АТ	I	C

Примітка. САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

частково або повністю відрізняються від уже призначеної трикомпонентної терапії, здатні знижувати АТ принаймні в індивідуальних випадках РАГ [61]. Але заслуговує на увагу той факт, що ефективність антигіпертензивного лікування тісно пов'язана з прихильністю пацієнта до терапії, і відсутність контролю АТ у пацієнта з РАГ може бути зумовлена неналежним виконанням рекомендацій лікаря, тому перед зміною антигіпертензивних препаратів, їх доз та режиму прийому потрібно переконатися в тому, що пацієнт справді приймав призначене лікування.

Результати, отримані у великій кількості рандомізованих досліджень, свідчать, що всі класи антигіпертензивних засобів першої лінії в лікуванні АГ (діуретики, ІАПФ, блокатори кальцієвих каналів (БКК) тривалої дії, блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), β -адреноблокатори (β -АБ)) практично однаковою мірою знижують АТ та суттєво зменшують ризик серцево-судинних ускладнень, а клінічний ефект антигіпертензивної терапії зумовлений переважно фактом зниження рівня АТ і меншою мірою залежить від виду використаних з цією метою препаратів [30]. Однак класи лікарських засобів можуть відрізнятися окремими ефектами або дією в певних групах хворих, що необхідно враховувати, підбираючи засоби антигіпертензивної терапії в кожному конкретному випадку.

За сучасними уявленнями, ефективна емпірична комбінована антигіпертензивна терапія РАГ повинна (за відсутності протипоказань) обов'язково містити блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Застосування блокаторів РААС має бути постійним і тривалим. Як правило, в Україні та деяких інших країнах для послаблення дії ангіотензину II найчастіше застосовують ІАПФ. За результатами

низки досліджень, частота використання ІАПФ у складі комбінованої терапії АГ становить 70–92 %, і на сьогодні комбінація ІАПФ з тiazидними діуретиками найбільш використовується при лікуванні АГ [4, 6]. Це обумовлено ефективністю та безпечністю ІАПФ, відсутністю негативних метаболічних ефектів, низькою вартістю, що вигідно відрізняє їх від інших антигіпертензивних засобів. Важливий компонент їхньої дії при АГ – не тільки зниження рівня ангіотензину II, гальмування секреції альдостерону й вазопресину, а й доведена кардіопротекторна, ренопротекторна дія, профілактика розвитку серцевої недостатності (СН). Так, результати досліджень вказують на переваги ІАПФ у пацієнтів з хронічною СН, ішемічною хворобою серця (ІХС), ЦД або високим ступенем ризику ССЗ [8, 52, 63].

Проте дія ІАПФ, спрямована на блокування ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), не впливає на альтернативні механізми продукції ангіотензину II. При тривалому застосуванні ІАПФ може розвинутиися феномен «вислизання» ангіотензину II й альдостерону [35], який спостерігається у 40–45 % пацієнтів [44], і саме цей феномен може бути вагомою причиною формування резистентності до терапії при АГ.

Адекватна блокада РААС – важливий патогенетичний підхід при лікуванні АГ і один із ключових механізмів подолання резистентності до антигіпертензивної терапії. Так, у пацієнтів з РАГ при неефективності ІАПФ блокади РААС можна досягнути використанням БРА, оскільки блокада впливу ангіотензину II на органи й тканини здійснюється через рецептори ангіотензину II, що не залежить від печінкових механізмів блокади АПФ (фармакологічна дія ІАПФ), який може мати позапечінковий шлях утворення. Крім того, акти-

вація синтезу ангіотензину II може залежати від інших ферментів, на які не поширюється вплив ІАПФ (існують доведені альтернативні шляхи синтезу ангіотензину II — трипсиновий, катепсиновий, хімазний та хімазоподібний). Цим теоретично пояснюється відсутність ефекту поступового «вислизання» у БРА, притаманного ІАПФ [35]. Саме тому за допомогою БРА можна досягнути більш стабільного й тривалого пригнічення ангіотензину II і альдостерону.

БРА належать до антигіпертензивних препаратів першої лінії, показання до призначення яких за останні роки значно розширилися і передбачають, насамперед, різні варіанти АГ з високим і дуже високим ризиком, ХХН. У великій кількості досліджень (LIFE, ELIT, NAVIGATOR, VALUE та ін.) показано, що БРА та ІАПФ мають однакову антигіпертензивну ефективність при кращій переносності БРА [27, 31, 41]. Крім того, низкою досліджень встановлено додаткові органопротекторні ефекти сартанів: кардіопротекція (LIFE, JIKEIHEART), нефропротекція (IDNT, RENAAL, DETAIL), поліпшення глікемічного профілю (VALUE, LIFE, NAVIGATOR), тому БРА стали препаратами першої лінії для лікування пацієнтів з АГ, особливо в поєднанні з МС, ЦД, мікроальбумінурією (МАУ), ГЛШ, хронічною СН [27, 31, 41]. Водночас дослідження LIFE, MOSES продемонстрували високу ефективність БРА для первинної та вторинної профілактики інсульту [47], і це дуже вагомий аргумент, враховуючи, що за результатами нашого попереднього дослідження [5] уже перенесені інсульти траплялися у 25 % пацієнтів з резистентним перебігом АГ, що вказує на високий ризик повторних подій. З огляду на часте поєднання РАГ з фібриляцією передсердь (у третини пацієнтів, серед них більша половина мають персистентну форму) [5] також важливим є продемонстрований ефект БРА в запобіганні новим випадкам фібриляції передсердь у хворих на АГ, хронічну СН, з ГЛШ і ремоделюванням лівого передсердя [53]. Крім того, беручи до уваги супутній МС у багатьох резистентних до лікування пацієнтів, позитивним ефектом БРА вважають вплив на рецептори PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ), які є ланкою центрального регулювання метаболізму інсуліну і глюкози, при цьому БРА, підвищуючи чутливість тканин до інсуліну, знижують частоту розвитку ЦД 2-го типу *de novo* [31].

Існує тісний взаємозв'язок між АГ і функціональним станом нирок, а наявність ХХН вважа-

ють предиктором резистентного перебігу АГ [8]. За висловом N.M. Kaplan, нирки є і жертвою, і винуватцем АГ. У більшій частини хворих на РАГ рееструють МАУ [5], яку вважають найбільш раннім виявом уражень нирок та незалежним чинником серцево-судинного ризику [5]. Найбільш вивчений вплив на МАУ сартанів. Орієнтуючись на результати клінічних досліджень IDNT, RENAAL, можна стверджувати, що БРА II мають здатність гальмувати ранні стадії ниркового ураження при ССЗ, на користь чого свідчить їх антимікроальбумінуриновий ефект [11, 29]. Крім того, зазначається, що, якщо стосовно ІАПФ не завжди ясно, чи незалежні їх ренопротекторні властивості від антигіпертензивних, то БРА демонструють більш вагомі докази того, що їх застосування має ренопротекторний ефект незалежно від зниження АТ, що дуже важливо при неконтрольованій АГ та РАГ. У нефрології важлива перевага БРА – збереження постійної концентрації і рівномірної антигіпертензивної дії при однократному прийомі, відсутність ефекту «вислизання», переважно печінковий шлях виведення і менш виражений вплив на рівень креатиніну порівняно з ІАПФ [43]. За результатами останніх досліджень, додавання БРА до терапії діуретиком або БКК мало кращий вплив на контроль АТ, ніж додавання ІАПФ [32]. У деяких дослідженнях встановлено, що приєднання БРА (валсартану в дозі 320 мг/добу) до попереднього лікування в пацієнтів з неконтрольованою АГ і високим серцево-судинним ризиком сприяло додатковому зниженню АТ на 24/12 мм рт. ст. і дозволило не тільки досягнути цільового рівня АТ, а й значно поліпшити прогноз [46].

При цьому лікування БРА супроводжується меншою кількістю побічних ефектів, вони мають кращу переносність порівняно з ІАПФ і при цьому єдині з основних 5 груп антигіпертензивних препаратів поліпшують еректильну функцію (ІАПФ і БКК не впливають, діуретики і β -АБ погіршують), що значно впливає на прихильність до тривалого лікування [13]. При цьому деякі БРА, наприклад лозартан, мають здатність позитивно впливати на пуриновий обмін, який при резистентному перебігу АГ нерідко порушений, і за результатами багатьох досліджень, у пацієнтів з РАГ часто спостерігають гіперурикемію [5, 42]. Доцільність подальшого вивчення патогенетичної й, особливо, прогностичної ролі гіперурикемії при РАГ не викликає сумнівів і може розглядатися як нова терапевтична мішень при РАГ.

На жаль, незважаючи на доведену ефективність БРА у запобіганні виникненню серцево-судинних та судинно-мозкових ускладнень, призначення БРА в Україні становить не більше ніж 5 % усіх антигіпертензивних засобів, а за деякими даними, БРА застосовують лише 0,3 % хворих на АГ, що невиправдано рідко [4]. Таким чином, з огляду на антигіпертензивну ефективність, метаболічну нейтральність, добру переносність і безпечність, достатню доказову базу БРА, відсутність ефекту «вислизання» при тривалому використанні, можливе розширення використання БРА за рахунок пацієнтів з резистентним перебігом АГ.

Проте застосування як ІАПФ, так і БРА супроводжується компенсаторним підвищенням рівня реніну в плазмі крові (ефект зворотного зв'язку) [61]. Відомо, що експресія рецепторів реніну і прореніну відбувається в таких органах, як нирки, серце, печінка, підшлункова залоза, головний мозок, і підвищена активність реніну в плазмі крові достовірно впливає на ризик розвитку ССЗ, зокрема інфаркту міокарда [35]. Крім того, активація реніном клітинного сигнального шляху призводить до фіброзу і клітинної гіпертрофії, тому важливо не тільки блокувати його ефекти, а й контролювати його активність. Перспективним вважається використання ще одних блокаторів РААС – прямих інгібіторів реніну. Зменшуючи активність реніну в плазмі крові, препарати цієї групи виявляють кардіо- і нефропротекторний ефекти [60]. Представник цієї групи – аліскірен. Так, ефективність зниження реніну в плазмі крові при лікуванні аліскіреном досягає 80 %, відзначено високу безпечність і поєднання з антигіпертензивними препаратами інших груп [36, 61]. Призначення аліскірену – по суті єдиний підхід до усунення підвищення активності реніну в плазмі крові, індукованої застосуванням ІАПФ або БРА II, особливо в ситуаціях, коли надлишок ефектів реніну особливо небажаний (АГ з ураженням органів-мішеней та/або поєднана з асоційованими клінічними станами). Тому особливий інтерес має вивчення ефективності комбінації аліскірену з іншими блокаторами РААС, наприклад, БРА II. S. Opamil та співавтори [34] відзначили, що АТ знижується більшою мірою під впливом комбінації аліскірену і валсартану, ніж при застосуванні тільки аліскірену або валсартану. Однак подвійна блокада РААС (одночасне використання ІАПФ і БРА або приєднання до одного з них прямого блокатора реніну

аліскірену) себе не виправдала, і останніми роками припинено велике клінічне дослідження з комбінованого застосування аліскірену в пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком (ALTITUDE) внаслідок високої частоти розвитку ренальних побічних ефектів і вираженої гіпотензії [36]. Триває пошук нових комбінацій прямих блокаторів реніну з іншими антигіпертензивними препаратами. До перспективної комбінації віднесено комбінацію прямого інгібітора реніну і БКК. У дослідженні ACCELERATE (частина програми ASPIRE HIGHER) вивчали ефективність фіксованої комбінації аліскірену й амлодипіну і встановили, що приєднання аліскірену в дозі 150 мг до монотерапії амлодипіном 5 мг сприяло посиленню антигіпертензивного ефекту. Однак клінічна ефективність цієї комбінації в багатоконпонентному лікуванні пацієнтів з РАГ вивчена мало і потребує подальших досліджень.

Діуретики вважають обов'язковим компонентом комбінованої терапії при РАГ [13, 17]. У багатьох пацієнтів досягти контролю АГ за допомогою використання тіазидних або тіазидоподібних діуретиків тривалої дії не вдається, а збільшення дози сприяє негативним метаболічним ефектам (стосується тіазидних діуретиків). Є дані про збільшення внутрішньосудинного об'єму рідини у хворих, у яких не досягають цільових значень АТ, незважаючи на застосування тіазидних діуретиків у рекомендованих дозах, що вимагає зміни діуретичної терапії [21]. Пацієнти з РАГ мають надмірну затримку рідини, і перевантаження об'ємом – найбільш частий патофізіологічний чинник, що призводить до РАГ [2]. У такому випадку саме неадекватна терапія діуретиками може спричинити резистентність до лікування.

Роль альдостерону як незалежного чинника розвитку та прогресування АГ не викликає сумнівів, і високий рівень альдостерону в плазмі крові тісно корелює з гіпергідратацією і підвищенням АТ [56]. До сьогодні причини надмірної продукції альдостерону в пацієнтів із РАГ точно не з'ясовані. Як одну з причин розглядають феномен «вислизання» секреції альдостерону на тлі тривалої блокади РААС [30]. Тому призначення тільки ІАПФ або БРА для зниження альдостерональних ефектів недостатньо. Для досягнення цільових значень АТ і зменшення патологічних впливів надлишку альдостерону необхідно одночасне призначення ІАПФ і препаратів з властивостями антагоністів альдостерону [40]. При РАГ

ефективність антагоністів альдостерону доведена незалежно від наявності гіперальдостеронізму [10, 29, 55]. Так, дослідження ASCOT продемонструвало, що приєднання до стандартної комбінованої антигіпертензивної терапії спіронолактону в дозі 25 мг 1 раз на добу сприяло додатковому зниженню АТ на 22/10 мм рт. ст. через 1 рік прийому, і це може бути вирішальним для досягнення цільового рівня АТ у пацієнтів з РАГ [18]. Разом з тим, у цьому та інших дослідженнях продемонстровано, що тривале застосування спіронолактону небезпечно з точки зору небажаних побічних реакцій, а саме збільшення ризику гіперкаліємії у хворих на ХХН і при одночасному застосуванні з іншими препаратами, які підвищують рівень калію в плазмі (ІАПФ, БРА). Крім того, при прийомі спіронолактону внаслідок блокування дії андрогенів і прогестерону можуть виникати гормонзалежні побічні ефекти: у чоловіків – гінекомастія, імпотенція, у жінок – вирилізація й порушення менструального циклу, що знижує прихильність до лікування.

Безпечної інтенсифікації діуретичної терапії при РАГ можна досягти використанням петльового діуретика тривалої дії торасеміду в дозах 2,5–5,0 мг, який має низку переваг. Принципова відмінність полягає в його антиальдостероновій дії (блокує індуковану ангіотензином II продукцію альдостерону та інгібує зв'язування альдостерону в тубулярних клітинах нирок подібно до спіронолактону) [54]. Крім того, під впливом торасеміду зменшується активність PAC та чутливість рецепторів ангіотензину II 1-го типу, що створює додатковий позитивний вплив на нейрогуморальну модуляцію [62]. Антиальдостероновий ефект торасеміду цікавий як з позицій досягнення більш жорсткого контролю АТ, так і щодо гальмування прогресування ураження органів-мішеней, опосередкованих надлишком альдостерону (ГЛШ, проліферація гладеньком'язових клітин периферичних судин, колагеноутворення та фіброз у стінках артерій, міокарда, нирок тощо) [21, 24, 62]. На відміну від усіх інших петльових і тіазидних діуретиків, торасемід рідко спричиняє гіпокаліємію й незначно впливає на показники пуринового, вуглеводного та ліпідного метаболізму. Як і інші діуретики, торасемід можна комбінувати з будь-якими антигіпертензивними препаратами інших класів (найбільш сильний антигіпертензивний ефект мають комбінації з ІАПФ або БРА), а також (за необхідності) зі спіронолактоном. Наявні в торасеміду властивості

антагоніста альдостерону можуть додатково обґрунтувати його введення до складу комбінацій антигіпертензивних препаратів, що містять ІАПФ, яким притаманний феномен «вислизання» ангіотензину II і альдостерону. Його можна застосовувати вранці, однак останні дослідження продемонстрували вищу ефективність призначень прийому торасеміду у вечірні години [26]. Як петльовий діуретик, торасемід показаний у разі поєднання РАГ з нирковою недостатністю, крім того, є препаратом першої лінії при хронічній СН [62]. Антиальдостероновий ефект торасеміду дозволяє прогнозувати переваги його використання перед іншими діуретиками і може бути альтернативою тіазидним діуретикам як препарат першої лінії при лікуванні РАГ. Подальше проведення досліджень з використанням цього препарату при РАГ, ймовірно, відкриє нові показання до його використання.

Перспективним у терапії РАГ вважають новий селективний антагоніст альдостерону – еплеренон. Цей препарат характеризується вибірковою дією і, на відміну від спіронолактону, не блокує рецептори глюкокортикоїдів, прогестерону та андрогенів, тому при його застосуванні відповідні гормональні побічні ефекти виникають значно рідше. У деяких дослідженнях встановлено, що приєднання еплеренону до попереднього лікування в пацієнтів з РАГ сприяло додатковому зниженню АТ на 17,6/7,9 мм рт. ст., і при цьому зменшувалася потреба в призначенні інших антигіпертензивних засобів [14]. У клінічних дослідженнях показано, що еплеренон за клінічною ефективністю при лікуванні АГ не поступається амлодипіну, еналаприлу й лозартану [57, 59]. Препарат уповільнює розвиток і прогресування ГЛШ, особливо в комбінації з ІАПФ, поліпшує діастолічну функцію лівого шлуночка, володіє антифібротичними й органопротекторними властивостями [40]. До того ж, еплеренон у комбінації з препаратами стандартної терапії у хворих на АГ, ускладнену хронічною СН, не тільки сприяє зниженню АТ, а й достовірно збільшує виживання пацієнтів [40]. Антигіпертензивні та органопротекторні властивості еплеренону обумовлюють можливість його використання як доповнення до базової терапії при РАГ, особливо у хворих, які перенесли інфаркт міокарда.

Таким чином, використання антагоністів альдостерону – один із перспективних напрямків у комплексній терапії РАГ, і у пацієнтів з тяжкою

есенціальною АГ ці препарати можуть відігравати вирішальну роль у подоланні резистентності до антигіпертензивної терапії й досягненні цільових рівнів АТ. Відповідь АТ на терапію спіронолактоном або еплереноном може бути обумовлена підвищеним рівнем альдостерону, який часто супроводжує РАГ, через феномен «вислизання» секреції альдостерону після періоду її зниження на тлі блокади РААС або через недиагностований первинний альдостеронізм. У рекомендаціях Європейського товариства з артеріальної гіпертензії 2013 р. [30] зазначено, що в пацієнтів з РАГ за відсутності протипоказань необхідно розглянути приєднання до комбінованої терапії мінералокортикоїдів (клас рекомендацій Іа, Рівень доказів С).

При резистентному перебігу АГ, враховуючи високі рівні АТ і дуже високий ступінь серцево-судинного ризику, БКК вважають препаратами вибору в комбінованій терапії з ІАПФ/БРА і діуретиком, з огляду на доведені ангіопротекторні властивості та метаболічну нейтральність БКК [33, 39]. Результати багатьох досліджень свідчать про потужну антигіпертензивну дію БКК дигідропіридинового ряду пролонгованої дії та їхню ефективність у запобіганні ускладненням АГ [8]. Переваги БКК – поступовий і м'який гіпотензивний ефект, відсутність негативного метаболічного впливу. Серед БКК найбільш вивчений та найчастіше використовуваний при лікуванні АГ – препарат тривалої дії ІІІ покоління амлодипін. Ефективність та безпечність амлодипіну порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами були переконливо доведені в масштабному дослідженні ALLHAT. За даними дослідження VALUE, амлодипін забезпечує більш виражений ефект зниження АТ і профілактики серцево-судинних ускладнень АГ порівняно з валсартаном [27]. У дослідженні ASCOT-BPLA доведені сприятливіше ефекти застосування амлодипіну в комбінації з ІАПФ для запобігання виникненню серцево-судинних ускладнень АГ у хворих з численними чинниками ризику, ніж при застосуванні з β -АБ і тiazидним діуретиком [48]. Висока ефективність комбінації БКК з блокаторами РААС доведена ще в багатьох дослідженнях і вважається оптимальною [8, 30, 32]. Комбінація блокаторів РААС і БКК має не тільки виражений антигіпертензивний ефект, а й інші плейотропні ефекти (перші мають ренопротекторну дію та позитивно впливають на великі судини, другі – антише-

мічну й антиатерогенну дію). Це підтверджено в дослідженнях PREVENT, INSIGHT та ACCOMPLISH [12, 39], тому поєднане застосування ІАПФ або БРА і БКК – достатньо перспективне для досягнення ефективного контролю рівня АТ у пацієнтів з РАГ. Крім того, дигідропіридинові АК – група антигіпертензивних препаратів, яку можна поєднувати з усіма іншими рекомендованими засобами, що важливо при багатокомпонентній терапії.

Заслугує на увагу ще один представник БКК дигідропіридинового ряду ІІІ покоління – лерканідипін, який у клінічних випробуваннях продемонстрував ефективність у пацієнтів з РАГ (як додаткова терапія) [9]. Доведено, що при однаковій антигіпертензивній ефективності порівняно з іншими препаратами першої лінії, лерканідипін має кращу переносність серед усіх БКК дигідропіридинового ряду, характеризується меншою частотою розвитку периферичних набряків, що може сприяти кращій прихильності пацієнтів до постійного і тривалого лікування. Таким чином, застосування лерканідипіну доцільне в лікуванні пацієнтів з РАГ. За необхідності до комбінованої антигіпертензивної терапії можна приєднувати недигідропіридинові БКК з урахуванням показань та протипоказань. До можливих комбінацій антигіпертензивних препаратів належить поєднання дигідропіридинового і недигідропіридинового БКК.

Американські експерти з РАГ вважають виправданим за наявності спеціальних показань (ІХС, СН) приєднання до багатокомпонентної антигіпертензивної терапії β -АБ [13]. Обережне ставлення до застосування β -АБ пов'язане з результатами порівняльних досліджень, які показали, що ці препарати поступаються БРА у запобіганні інсульту (LIFE) і сприяють появі нових випадків ЦД 2-го типу, особливо при застосуванні в комбінації з тiazидними діуретиками [30]. Але при цьому β -АБ залишаються важливим компонентом антигіпертензивної терапії при РАГ, що зумовлено їх доведеною антигіпертензивною ефективністю та необхідністю їх призначення при таких супутніх захворюваннях, як стенокардія, перенесений інфаркт міокарда, СН, порушення ритму серця, які досить поширені у хворих на РАГ. Беручи до уваги, що резистентний перебіг АГ асоціюється з ожирінням, ЦД, МС, необхідно уникати застосування β -АБ у хворих, схильних до розвитку ЦД, з уже наявним ЦД і в осіб з МС, а при необхідності призначення β -АБ

слід надавати перевагу вазодилатаційним β -АБ (небіволол, карведилол).

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства з артеріальної гіпертензії 2013 р. [30], у пацієнтів з РАГ із препаратів другої лінії в комбінованій терапії можливе використання α -адреноблокатора доксазозину з урахуванням протипоказань (клас рекомендацій IIa, рівень доказів B). Альфа 1-адреноблокатори (доксазозин) виявилися менш ефективними, ніж тіазидо-подібний діуретик хлорталідон у дослідженні ALLHAT, у зв'язку з чим їх тепер не вважають препаратами першої лінії і рекомендують застосовувати лише у складі комбінованої терапії. Альфа 1-адреноблокатори мають позитивну дію на метаболічні показники та гемодинаміку. Зокрема вони поліпшують ліпідогаму, знижують інсуліно-резистентність та сприяють периферичній вазодилатації [16]. Перспективним у лікуванні РАГ вважають новий представник α -адреноблокаторів з центральним механізмом дії урапідил. Цей препарат має властивості α -адреноблокатора і додатково виявляє центральну гіпотензивну дію. Порівняно з іншими α_1 -адреноблокаторами (празозином або доксазозином) він майже не викликає зростання частоти скорочень серця. Його застосування визнано ефективним у разі РАГ, а також за наявності супутніх захворювань, а саме ЦД 2-го типу, дисліпідемії, гіперурикемії [64], і можливі комбінації урапідилу з усіма іншими класами препаратів.

Враховуючи часте поєднання РАГ з ожирінням та МС, серед препаратів другої лінії доцільно використовувати агоністи імідазолінових рецепторів, а саме моксинідин. Клінічні дослідження показали, що за ефективністю цей препарат не поступається іншим антигіпертензивним засобам, при цьому сприятливо впливає не лише на рівень АТ, а й на інсулінорезистентність, тому показаний у пацієнтів з МС, ожирінням, порушенням толерантності до глюкози [30].

Важливу роль у визначенні ефективності лікування відіграє прихильність пацієнтів до призначеної терапії, що значною мірою залежить від складності режиму лікування, тобто від кількості та кратності прийому препаратів. Тому останнє і не менш важливе завдання після вибору ефективних антигіпертензивних препаратів та раціональних комбінацій – дотримання пацієнтом призначеного лікування. При лікуванні РАГ використовують не менше трьох антигіпертензивних препаратів, крім того, більшість пацієнтів потре-

бують призначення ліпідознижувальних і анти-тромботичних препаратів, враховуючи високий загальний серцево-судинний ризик, тому для досягнення цільового рівня АТ та зниження смертності від ССЗ пацієнту з РАГ необхідно приймати багато ліків. Але багатокомпонентна комбінація препаратів значно збільшує ризик розвитку побічних ефектів і знижує прихильність до лікування. Відомо, що збільшення кількості препаратів та частоти прийому зменшує прихильність пацієнта до терапії. За деякими даними, при призначенні 4 препаратів прихильність пацієнтів не перевищує 20–25 %, а якщо кількість призначених засобів перевищує 6, то прихильність зменшується наполовину [50]. Недостатня прихильність пацієнтів становить велику проблему при лікуванні АГ, і частою причиною помилкового діагнозу РАГ є саме низька прихильність до лікування. Так, у ретроспективному дослідженні RUSH встановлено, що 16 % хворих на РАГ не досягають цільового рівня АТ унаслідок неналежного прийому антигіпертензивних препаратів [22]. Досягнути підвищення прихильності до лікування РАГ можна шляхом застосування простих схем призначення препаратів, у яких не обійтися без фіксованих комбінацій. Це може бути поєднання фіксованої комбінації з одним із монопрепаратів або дві різні фіксовані комбінації з одним спільним компонентом, які приймають по черзі: одну зранку, другу – увечері. Отже, варіанти можуть бути різними, але не випадково йдеться саме про фіксовані комбінації, оскільки чим меншу кількість таблеток пацієнт буде приймати, тим вищі шанси на збереження у нього достатньої прихильності тривалий час після призначення терапії. На сьогодні вже розроблена перша фіксована трикомпонентна комбінація антигіпертензивних препаратів, а саме амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид у дозі 5/160/12,5 мг або 10/160/12,5 мг, яка значно підвищує комплаєнс.

Не існує універсальної комбінації препаратів, однаково ефективної для всіх пацієнтів з РАГ, адже йдеться про хворих різного віку та статі, з різними супутніми захворюваннями і станами, що потребує індивідуального підходу. На сьогодні найбільш оптимальною трикомпонентною комбінацією антигіпертензивних препаратів для лікування РАГ у загальній лікарській практиці вважають поєднання діуретика, ІАПФ або БРА і БКК (переважно дигідропіридинового ряду з тривалою дією). За необхідності до цієї комбіна-

ції можуть додавати β -АБ, краще з вазодилатативним ефектом (небіволол, карведилол), або один із препаратів групи резерву – α_1 -адреноблокатор (доксазозин, урапідил), або агоніст імідазолінових рецепторів (моксинідин).

Оскільки причиною формування РАГ досить часто є гіперальдостеронізм, найбільш обґрунтованим і перспективним підходом при лікуванні РАГ вважають пригнічення ефектів альдостерону, тому за відсутності протипоказань необхідно розглядати призначення антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів.

Перебіг захворювання при неефективному лікуванні призводить до виникнення серцево-судинних ускладнень, уражень органів-мішеней та погіршення віддаленого прогнозу. В разі неефективності адекватної багатокомпонентної терапії на тлі модифікації способу життя можливі немедикаментозні методи лікування РАГ, такі як ниркова денервація і стимуляція барорецепторів. У рекомендаціях Європейського товариства з артеріальної гіпертензії 2013 р. [30] зазначено, що розглядати інвазивні методи слід тільки для пацієнтів з істинною РАГ з рівнями САТ \geq 160 мм рт. ст. або ДАТ \geq 110 мм рт. ст. (клас рекомендацій I, рівень доказів C). Клінічні дослідження підтвердили, що катетерна радіочастотна ниркова денервація приводить до зменшення активності ниркових еферентних симпатичних та аферентних сенсорних впливів, і це супроводжується клінічно значущим зниженням АТ у хворих на РАГ. На сьогодні вже отримано перший досвід радіочастотної абляції для ниркової денервації в пацієнтів з РАГ в Україні з використанням міжнародних рекомендацій та сертифікованого обладнання [3].

РАГ – поширена клінічна проблема. Залишаються вкрай актуальними проблеми неефективності фармакотерапії і недостатньої прихильності пацієнтів до лікування. У зв'язку з цим тривають пошуки нових препаратів і підходів до лікування РАГ. Новими мішенями для антигіпертензивної терапії вважають рецептори ангіотензину II 1-го і 2-го типів, нейтральну ендопептидазу, альдостеронсинтазу, реналазу, ендотелінові рецептори, (про)ренінові рецептори. Всі нові антигіпертензивні препарати (донатори оксиду азоту, антагоністи вазопресину, блокатори рецепторів ангіотензину II 2-го типу, антагоністи ендотелінових рецепторів, антагоністи альдостерону, інгібітори синтезу альдостерону, вакцини проти компонентів РААС) перебувають на

ранніх етапах дослідження. Потрібні нові підходи до комбінованої антигіпертензивної терапії в цієї категорії хворих з дослідженням нейрогуморального профілю, урахуванням патогенетичних механізмів формування РАГ, супутньої патології, метаболічних ефектів препаратів і вибору оптимальних комбінацій.

Література

1. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Додаток до Наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії».
2. Бритов А.Н., Бистрова М.М. Резистентна артеріальна гіпертонія: сучасні підходи до діагностики та лікування // Рациональна фармакотерапія в кардіології.– 2007.– № 2.– С. 38–42.
3. Коваленко В.Н., Соколов Ю.Н., Сиренко Ю.Н., Соколов М.Ю. Первый опыт применения радиочастотной почечной денервации показывает, что данный метод является перспективным для лечения отобранных пациентов с резистентной гипертонией // Укр. кард. журн.– 2012.– № 4.– С. 1–6.
4. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и др. Фармакоэпидемиология артериальной гипертонии в России (по результатам фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III // Рос. кардиол. журн.– 2011.– № 2.– С. 9–17.
5. Обертинська О.Г. Клінічні аспекти резистентної артеріальної гіпертензії // Укр. кард. журн.– 2014.– № 4.– С. 30–36.
6. Сиренко Ю.Н. Результаты открытого исследования по оценке антигипертензивной эффективности и переносимости би-престарииума у пациентов с АГ, вновь диагностированной или не контролируемой предыдущей терапией (Первичные результаты исследования ПЕРСПЕКТИВА) // Артер. гіпертензія.– 2010.– № 4 (12).– С. 7–17.
7. Сиренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія.– Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2010.– 383 с.
8. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA.– 2002.– Vol. 288.– P. 2981–2997.
9. Barrios V., Navarro A., Esteras A. et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE Study // Blood Press.– 2002.– Vol. 11 (2).– P. 95–100.
10. Bobrie G., Frank M., Azizi M. et al. Sequential nephron blockade vs. sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study // J. Hypertens.– 2012.– Vol. 30.– P. 1656–1664.
11. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al. The losartan renal protection study – rationale, study design and baseline characteristics of RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) // New Engl. J. Med.– 2001.– Vol. 345.– P. 861.
12. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: INSIGHT // Lancet.– 2000.– Vol. 356.– P. 366–372.
13. Calhoun D., Jones D., Textor S. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional educational committee of the Council for high blood pressure research // Hypertension.– 2008.– Vol. 51 (6).– P. 1403–1419.

14. Calhoun D.A., Nishizaka M.K., Zaman M.A., Harding S.M. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea // *Chest.*– 2004.– Vol. 125.– P. 112–117.
15. Caro J.L.L., Vidal J.V.L., Vicente J.A. et al. Sexual dysfunction in hypertensive patients treated with losartan // *Am. J. Med. Sci.*– 2001.– Vol. 321 (5).– P. 336–341.
16. Chapman N., Chang C.L., Dahlof B. et al. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-scandinavian Cardiac Outcomes Trial // *Circulation.*– 2008.– Vol. 118.– P. 42–48.
17. Chobanian A.N., Bakris G.L., Black H.R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report // *JAMA.*– 2003.– Vol. 289.– P. 2560–2571.
18. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // *Lancet.*– 2002.– Vol. 359.– P. 995–1003.
19. Ehrhart-Bornstein M., Lamounier-Zepter V., Schraven A. et al. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*– 2003.– Vol. 100.– P. 14211–14216.
20. Eide I.K., Torjesen P.A., Drolsum A. et al. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment // *J. Hypertens.*– 2004.– Vol. 22.– P. 2217–2226.
21. Gaddam K.K., Nishizaka M.K., Pratt-Ubunama M.N. et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion // *Arch. Intern. Med.*– 2008.– Vol. 168.– P. 1159–1164.
22. Garg J.P., Elliott W.J., Folker A. et al. RUSH University Hypertension Service // *Am. J. Hypertens.*– 2005.– Vol. 18.– P. 619–626.
23. Girerd X., Fourcade J., Brillet G. et al. The compliance evaluation test: a validated tool for detection of nonadherence among hypertensive treated patients // *J. Hypertension.*– 2001.– Vol. 19.– P. 74.
24. Gonzaga C.C., Calhoun D.A. Resistant hypertension and hyperaldosteronism // *Curr. Hypertens. Rep.*– 2008.– Vol. 10 (6).– P. 496–503.
25. Grassi G., Facchini A., Trevano F.Q. et al. Obstructive sleep apnea-dependent and independent adrenergic activation in obesity // *Hypertens.*– 2005.– Vol. 46.– P. 321–325.
26. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojón A. et al. Comparison of the effects on ambulatory blood pressure of awakening versus bedtime administration of torsemide in essential hypertension // *Chronobiol. Int.*– 2008.– Vol. 25 (6).– P. 950–970.
27. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // *Lancet.*– 2004.– Vol. 363.– P. 2022–2031.
28. Lane D.A., Shah S., Beevers D.G. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study // *J. Hypertens.*– 2007.– Vol. 25.– P. 891–894.
29. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.*– 2001.– Vol. 345.– P. 851–860.
30. 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.
31. McMurray J.J., Holman R.R., Haffner S.M. et al., NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events // *New Engl. J. Med.*– 2010.– Vol. 362 (16).– P. 1477–1490.
32. Morgensen E., Neldam S., Tikkanen I. et al. Randomised controlled trial of dual blockade renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study // *Brit. Med. J.*– 2000.– Vol. 321.– P. 1440–1444.
33. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial // *JAMA.*– 2004.– Vol. 292.– P. 2217–2225.
34. Oparil S., Yarows S.A., Patel S. et al. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised. Double-blind trial // *Lancet.*– 2007.– Vol. 370.– P. 221–229.
35. Opie L.H. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: The Advanced Continues.– N.Y., 1999.– 274 p.
36. Parving H.H., Brenner B.M., McMurray J.J. et al. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design // *Nephrol. Dial. Transplant.*– 2009.– Vol. 24 (5).– P. 1663–1671.
37. Persell S.D. Prevalence of resistant hypertension in United States, 2003 – 2008 // *Hypertension.*– 2011.– Vol. 57.– P. 1076–1080.
38. Pimenta E., Gaddam K.K., Oparil S. Mechanisms and Treatment of Resistant Hypertension // *J. Clin. Hypertens.*– 2008.– Vol. 10 (3).– P. 239–244.
39. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators // *Circulation.*– 2000.– Vol. 102.– P. 1503–1510.
40. Pitt B., Remme W., Zannad F. et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.*– 2003.– Vol. 348.– P. 1309–1321.
41. Pitt B., Segal R., Martinez F.A. et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE) // *Lancet.*– 1997.– Vol. 349.– P. 747–752.
42. Puig J.G., Mateos F., Buno A. et al. Effect of eprosartan and losartan on uric acid metabolism in patients with essential hypertension // *J. Hypertension.*– 1999.– Vol. 17.– P. 1033–1039.
43. Reboldi G., Angeli F., Cavallini C. et al. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis // *J. Hypertens.*– 2008.– Vol. 26 (7).– P. 1282–1289.
44. Richards A., Nicholls M. Aldosterone antagonism in heart failure // *Lancet.*– 1999.– Vol. 354.– P. 789–790.
45. Ruilope L.M. Aldosterone, hypertension and cardiovascular disease: an endless story // *Hypertension.*– 2008.– Vol. 52.– P. 207–208.
46. Sawada T., Hiroyuki Y., Björn D., Hiroaki M. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study // *Eur. Heart J.*– 2009.– Vol. 30 (20).– P. 2461–2469.
47. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. et al. Morbidity and Mortality After Stroke. Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES) // *Stroke.*– 2005.– Vol. 36.– P. 1218–1226.
48. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet.*– 2005.– Vol. 366.– P. 895–906.
49. Sica D.A. Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension: the cycle repeats // *Drugs.*– 2002.– Vol. 62.– P. 243–262.
50. Sleight P., Pouleur H., Zannad F. Benefits, challenges, and

registerability of the polypill // *Eur. Heart J.*– 2006.– Vol. 27.– P. 1651–1656.

51. Stergiou G.S., Makris T., Papavasiliou M. et al. Comparison of antihypertensive effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a calcium antagonist and a diuretic in patients with hypertension not controlled by angiotensin receptor blocker monotherapy // *J. Hypertens.*– 2005.– Vol. 23.– P. 883–889.

52. The HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients // *New Engl. J. Med.*– 2000.– Vol. 342.– P. 145–153.

53. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 // *Eur. Heart J.*– 2008.– Vol. 29.– P. 2388–2442.

54. Uchida T., Yamanaga K., Nishikawa M. et al. Antialdosteronergic effect of torasemide // *Eur. J. Pharmacol.*– 1991.– Vol. 205.– P. 145–150.

55. Vaclavik J., Sedlak R., Plachy M. et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (AsPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Hypertension.*– 2011.– Vol. 57.– P. 1069–1075.

56. Vasan R.S., Evans J.C., Larson M.G. et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons // *New Engl. J. Med.*– 2004.– Vol. 351.– P. 33–41.

57. Weinberger M.H., White W.B., Ruilope L.M. et al. Effects of

eplerenone versus losartan in patients with low-renin hypertension // *Amer. Heart J.*– 2005.– Vol. 150.– P. 426–433.

58. Weir M.R., Dzau V.J. The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management // *Amer. J. Hypertens.*– 1999.– Vol. 12.– P. S205–S213.

59. White W.B., Duprez D., Hillaire R. et al. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension // *Hypertension.*– 2003.– Vol. 41.– P. 1021–1026.

60. Wood J.M., Maibaum J., Rahuel J. et al. Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*– 2003.– Vol. 308.– P. 698–705.

61. Yakovlevitch M., Black H.R. Resistant hypertension in a tertiary care clinic // *Arch. Intern. Med.*– 1991.– Vol. 151.– P. 1786–1792.

62. Yamato M., Sasaki T., Honda K. et al. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure // *Circulation.*– 2003.– Vol. 67 (5).– P. 384–390.

63. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // *New Engl. J. Med.*– 2008.– Vol. 358 (15).– P. 1547–1559.

64. Zusman R.M. The role of alpha 1-blockers in combination therapy for hypertension // *Int. J. Clin. Pract.*– 2000.– Vol. 54.– P. 36–40.

Надійшла 30.09.2014 р.

Резистентная артериальная гипертензия: поиск оптимальной комбинированной терапии

О.Г. Обертинская

Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова

В обзоре рассмотрены особенности и основные подходы к терапии артериальной гипертензии (АГ), резистентной к обычному лечению. Уделено внимание классам препаратов, применяемым при этом заболевании, их основным эффектам, а также новым лекарственным средствам. Представлены данные отечественной и зарубежной литературы, посвященной проблеме резистентной АГ, диагностируемой в случае, если при приеме трех антигипертензивных препаратов разных классов (включая диуретик) в оптимальных дозах не удается достичь целевого уровня артериального давления. Успешное лечение резистентной АГ требует выявления и коррекции обратимых факторов риска и причин вторичной АГ, использования эффективной комбинированной терапии. Нужны новые подходы к лечению данной категории больных с изучением нейрогуморального профиля, учетом патогенетических механизмов формирования резистентной АГ, сопутствующей патологии, метаболических эффектов лекарственных средств и выбора наиболее оптимальных комбинаций препаратов.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, комбинированная терапия.

Resistant hypertension: search for optimal combination therapy

O.G. Obertynska

M.I. Pyrogov Vinnytsya National Medical University, Ukraine

The article reviews contemporary data regarding resistant arterial hypertension. Successful treatment of resistant hypertension requires the identification and correction of reversible risk factors and causes of secondary hypertension. Recommendations for the pharmacological treatment of resistant hypertension remain largely empiric due to the lack of systematic assessment of 3- or 4-drug combinations. Special attention is paid not only to the choice of effective drugs at optimal doses, but their rational combinations. Prior benefit, history of adverse events, concomitant disease processes, and financial reasons should be also taken into account. A triple drug regimen of an angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker, calcium channel blocker, and a diuretic is effective and well tolerated. This triple regimen can be accomplished with two pills containing various fixed-dose combinations. Taking into account the pathogenetic mechanisms of formation of resistant hypertension, comorbidities, neurohumoral profile, metabolic effects of drugs and the selection of their optimal combinations, there is need in new approaches to combination antihypertensive therapy.

Key words: resistant hypertension, combination antihypertensive therapy.