

УДК 616.12-008.331

П. О. ЛАЗАРЄВ

/Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна/

Короткий огляд сучасних підходів до терапії резистентної артеріальної гіпертензії

Резюме

Резистентна артеріальна гіпертензія пов'язана зі збільшенням смертності та захворюваності. Оптимальна медикаментозна терапія резистентної гіпертензії до кінця не з'ясована, в літературі мало досліджень з цього питання. Ми порівнювали ефективність небіволулу 5 мг, бета-блокатора третього покоління, зі спіронолактоном 25 мг, у пацієнтів із резистентною гіпертензією.

У дослідження був включений 81 пацієнт з резистентною гіпертензією. Резистентну гіпертензію визначали як наявність офісного артеріального тиску $\geq 140/90$ мм рт. ст., коли пацієнти отримували 3 або більше антигіпертензивних засобів, у тому числі діуретики. Реєстрували артеріальний тиск в офісі та амбулаторних умовах на базальному рівні та після 8 тижнів лікування.

Офісний систолічний артеріальний тиск і діастолічний артеріальний тиск при 24-годинному амбулаторному моніторингу артеріального тиску були значно нижчими, порівняно з базальними значеннями в групах небіволулу та спіронолактону. Зниження 24-годинного середнього систолічного та діастолічного артеріального тиску в групі небіволулу становило $14,9 \pm 19,8$ мм рт. ст. і $9,3 \pm 12,7$ мм рт. ст. порівняно з $19,5 \pm 16,4$ мм рт. ст. і $13,7 \pm 10,8$ мм рт. ст. у групі спіронолактону відповідно. Зниження 24-годинного середнього систолічного та діастолічного артеріального тиску не мало суттєвої різниці між групами небіволулу та спіронолактону ($P = 0,338$ та $P = 0,153$).

Отже, небіволул є ефективним варіантом лікування резистентної гіпертензії, а антигіпертензивний ефект цього препарату подібний до низьких доз спіронолактону.

Ключові слова: небіволул, спіронолактон, резистентна артеріальна гіпертензія

Міжнародні рекомендації зійшлися на визначенні резистентної гіпертензії як артеріального тиску (АТ), який не контролюється до цільового рівня, незважаючи на лікування трьома рекомендованими антигіпертензивними засобами (один з яких обов'язково діуретик) в максимально переносимих дозах. Резистентна артеріальна гіпертензія (АГ) спостерігається приблизно у 10–15 % пацієнтів із верифікованим діагнозом АГ та пов'язана з підвищеним ризиком несприятливих серцево-судинних подій та опосередкованого підвищеним АТ ураження органів-мішеней [1]. Діагноз істинної резистентної АГ повинен бути підтверджений адекватними вимірюваннями амбулаторного та домашнього АТ. Діагностика істинної резистентної АГ вимагає виключення невиявлених вторинних причин гіпертензії та псевдорезистентної гіпертензії, яка визначається як начебто резистентна до лікування АГ, яка в основному спричинена факторами, що заважають вимірюванню АТ та/або лікуванню [2]. У рекомендаціях ESC/ESH 2018 перелічено п'ять найпоширеніших причин псевдорезистентної гіпертензії, які слід виключити при підтвердженні діагнозу істинно резистентної АГ. До них належать недостатня прихильність до антигіпертензивної терапії, невідповідні сучасним вимогам методи вимірювання офісного АТ, субоптимальна антигіпертензивна терапія, феномен білого халата та тяжка кальцифікація плечової артерії. Слід пам'ятати, що одночасне застосування певних препаратів (включно з деякими гомеопатичними засобами), може підвищити АТ або перешкоджати дії антигіпертензивних засобів шляхом посилення симпатичної активності, збільшення внутрішньосудинного об'єму або зменшення екскреції натрію. Нестероїдні протизапальні засоби, ймовірно, є

найпоширенішими препаратами, що сприяють підвищенню АТ або перешкоджають дії антигіпертензивних засобів. Серед шкідливих харчових звичок пацієнта особливу увагу слід приділяти надмірному споживанню солі (NaCl) та алкоголю.

Фармакотерапія резистентної АГ включає комбінацію блокатора ренін-ангіотензинової системи, блокатора кальцієвих каналів тривалої дії та діуретика в максимально переносимих дозах та додавання четвертого препарату. Спіронолактон (при непереносимості – еплеренон) наразі рекомендовані як терапія четвертої лінії. Вибір спіронолактону, як препарату, якому надається перевага, зумовлений результатами рандомізованого подвійного сліпого перехресного дослідження PATHWAY-2 [3], результати якого довели його перевагу в дозі 25–50 мг проти плацебо, бісопрололу 5–10 мг та доксазозину 4–8 мг. При цьому слід пам'ятати, що антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, як правило, протипоказані для лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів із прогресуючою хронічною хворобою нирок, еплеренон – пацієнтам із кліренсом креатиніну <50 мл/хв. Альтернативою антагоністам альдостерону є альфа-блокатори, бета-блокатори, симпатолітики центральної дії або вазодилататори.

Додавання інших засобів має ґрунтуватися на індивідуальних факторах. Судинорозширювальні бета-блокатори можуть бути кращими препаратами п'ятої лінії. При виборі бета-блокатора слід пам'ятати, що препарати без судинорозширювальної дії не забезпечують ефективного зниження АТ, коли пацієнт вже приймає блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [4]. Крім бета-блокаторів до терапії за необхідності включають клонідин,

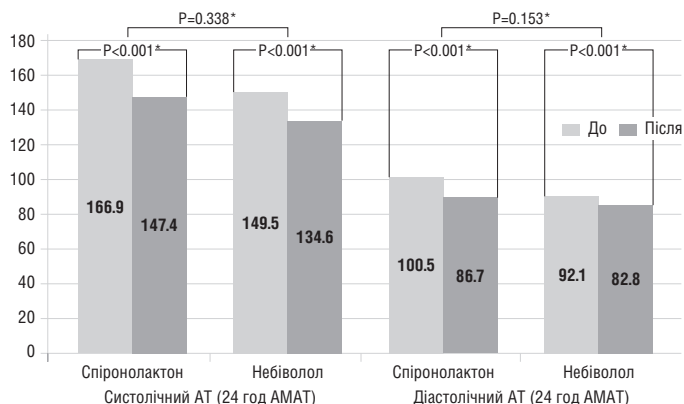


Рис. 1. Значення 24-годинного систолічного та діастолічного артеріального тиску до та після лікування у 2 групах. Адаптовано з рис. 2 посилання 8. АМАТ – амбулаторне монітування АТ

агоніст альфа-2 адренорецепторів центральної дії [5]. Слід звернути увагу практикуючих лікарів на той факт, що жодні сучасні рекомендації та настанови не розглядають моксонідин, як препарат, що може бути корисним в терапії резистентної АГ [2, 6, 7].

У розрізі того, що сьогодні в лікуванні АГ перевага надається вазодилатативним бета-блокаторам, а також з урахуванням того, що бісопролол продемонстрував низьку ефективність у терапії резистентної АГ [3], цікавими з практичного погляду можуть бути результати нового пілотного дослідження, в якому порівнювали антигіпертензивну ефективність небіволулу (5 мг) та низьких доз спіронолактону (25 мг) у пацієнтів із резистентною АГ [8]. У дослідження був включений 81 пацієнт з резистентною АГ. Група спіронолактону складалася з 38, а група небіволулу – з 43 пацієнтів. Групи були повністю репрезентативні за віком, наявністю супутньої патології, показниками ехокардіографії та лабораторних досліджень. Резистентну гіпертензію визначали згідно з загальноприйнятими критеріями. АТ вимірювали в офісі та амбулаторних умовах (добове монітування) на початку дослідження та після 8 тижнів лікування. Офісний систолічний АТ і діастолічний АТ при 24-годинному амбулаторному монітуванні були значно нижчими, порівняно з вихідними значеннями в групах небіволулу та спіронолактону. Зниження 24-годинного середнього систолічного та діастолічного артеріального тиску в групі небіволулу становило 14,9±19,8 мм рт. ст. і

9,3±12,7 мм рт. ст. порівняно з 19,5±16,4 мм рт. ст. і 13,7±10,8 мм рт. ст. у групі спіронолактону відповідно (рис. 1). Зниження 24-годинного середнього систолічного та діастолічного артеріального тиску не мало суттєвої різниці між групами небіволулу та спіронолактону.

Отже, в дослідженні ще раз була підтверджена роль спіронолактону в терапії резистентної АГ та наочно продемонстрована ефективність небіволулу, який може бути, за необхідності, ефективною альтернативою. Вважається, що предиктором високої ефективності антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів є зростання концентрації альдостерону та значення альдостерон-ренінового співвідношення, тоді як призначення небіволулу може бути максимально ефективним при наявності ознак активації симпатoadренальної системи [9].

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

- Resistant hypertension. An approach to management / Nejad SH [et al.] // *MedicineToday*. – 2023. – No. 24 (8 Suppl). – P. 23–28.
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension / Williams B, Mancia G. [et al.] // *J. Hypertens.* – 2018. – No. 36(10). – P. 1953–2041.
- Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial / B. Williams [et al.] // *Lancet*. – 2015. – No. 386. – P. 2059–2068.
- Richards T. R. Combining other antihypertensive drugs with β -blockers in hypertension: a focus on safety and tolerability / T. R. Richards, S. W. Tobe // *Can J Cardiol.* – 2014. – No. 30 (5 Suppl). – P. S42–46.
- Jordana Yahr [et al.] Resistant hypertension: A stepwise approach. *Cleveland Clinic / Jordana Yahr [et al.] // Journal of Medicine February*. – 2023. – No. 90(2). – P. 115–125
- American Heart Association Professional/Public Education and Publications Committee of the Council on Hypertension; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association / Carey R. M. [et al.] // *Hypertension*. – 2018. – No. 72(5). – P. e53–e90.
- Adult hypertension referral pathway and therapeutic management: British and Irish Hypertension Society position statement / Lewis P. [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2024. – No. 38(1). – P. 3–7.
- Antihypertensive Efficacy Of Nebivolol And Low Dose Spironolactone In Patients With Resistant Hypertension / Püşüröğlü H. [et al.] // *Türk Kardiyol Dern Ars.* – 2023. – No. 51(6). – P. 381–386.
- Порівняльна ефективність спіронолактону, еплеренону, небіволулу і моксонідину у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію / Міщенко Л. А. [і співавт.] // *Український кардіологічний журнал*. – 2018. – № 6. – С. 65–71.

diuretics. Blood pressure was recorded in office and outpatient settings at baseline and after 8 weeks of treatment.

Office systolic blood pressure and diastolic blood pressure at 24-hour ambulatory blood pressure monitoring were significantly lower compared to baseline values in the nebivolol and spironolactone groups. The decrease in 24-hour mean systolic and diastolic blood pressure in the nebivolol group was 14.9±19.8 mm Hg. Art. and 9.3±12.7 mm Hg. Art. compared to 19.5±16.4 mm Hg. Art. and 13.7±10.8 mm Hg. Art. in the spironolactone group, respectively. The reduction in 24-hour mean systolic and diastolic blood pressure was not significantly different between the nebivolol and spironolactone groups ($P = 0.338$ and $P = 0.153$).

Therefore, nebivolol is an effective treatment option for resistant hypertension, and the antihypertensive effect of this drug is similar to low doses of spironolactone.

Key words: nebivolol, spironolactone, resistant arterial hypertension

Summary

A brief overview of modern approaches to the therapy of resistant arterial hypertension

P. O. Lazarev

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Resistant hypertension is associated with increased mortality and morbidity. The optimal drug therapy for resistant hypertension has not been fully clarified, there are few studies on this issue in the literature. We compared the efficacy of nebivolol 5 mg, a third-generation beta-blocker, with spironolactone 25 mg in patients with resistant hypertension.

81 patients with resistant hypertension were included in the study. Resistant hypertension was defined as the presence of official blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg. when patients received 3 or more antihypertensive drugs, including