

## Резистентна артеріальна гіпертензія: Від підозри до оптимізації терапії



**Більшість пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) не досягають рекомендованих цільових показників артеріального тиску (АТ). Це відбувається з різних причин: пропуски прийому препаратів, відсутність у пацієнта мотивації до зміни способу життя, розвиток вторинної АГ, неправильне вимірювання АТ. Лише за виключення цих чинників можна говорити про істинну резистентність гіпертензії до лікування. На практиці важливо своєчасно розпізнати резистентну АГ, щоб перейти від стандартів першої лінії до резервних індивідуалізованих стратегій, які допоможуть вивести пацієнта із зони високого серцево-судинного ризику [1]. В цьому огляді зібрано дані про епідеміологію, фактори ризику, діагностику та лікування резистентної гіпертензії згідно з останніми експертними настановами, а також представлено поетапний алгоритм досягнення цільового АТ.**

### Визначення та цільові рівні

Згідно із чинними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) [2], гіпертензію вважають резистентною до лікування, якщо не вдається знизити офісні значення систолічного (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) до <140 та/або <90 мм рт. ст. попри рекомендовану терапію, яка має включати відповідні заходи щодо способу життя та лікування оптимальними чи найкраще переносимими дозами  $\geq 3$  препаратів, – діуретика, інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або блокатора рецепторів ангіотензину (БРА), блокатора кальцієвих каналів (БКК).

Рекомендації Американської колегії кардіологів (ACC) і Американської кардіологічної асоціації (АНА) (2017) [3] визначають гіпертензію як САТ  $\geq 130$  мм рт. ст. або ДАТ  $\geq 80$  мм рт. ст. Резистентну гіпертензію експерти ACC/АНА визначають як АТ, який перевищує норму, незважаючи на те що пацієнт приймає щонайменше 3 препарати з різними механізмами дії. Водночас усі ліки призначені в максимально переносимих дозах і включають дигідропіридинний БКК тривалої дії, інгібітор АПФ або БРА та діуретик.

Окрім того, виокремлюють поняття псевдорезистентності та очевидно резистентної АГ.

**Псевдорезистентність** – це субоптимальний контроль АТ, який є вторинним через недотримання режиму лікування, ефект білого халата чи неналежну техніку вимірювання. На практиці це може стати найпоширенішими причинами недосягнення цільового АТ.

**Очевидно резистентна до лікування гіпертензія** – це термін, який використовується в епідеміологічних дослідженнях для позначення випадків, коли пацієнти відповідають критеріям резистентної гіпертензії, але мають неперевірену прихильність чи дозування ліків або не проходили моніторингу АТ поза офісом, щоб виключити ефект білого халата.

Незважаючи на відмінності в цільових рівнях АТ, європейські та американські експерти сходяться на думці, що резистентна АГ є загрозливим станом і прирівнюється до високого серцево-судинного ризику. Резистентна АГ пов'язана з гіршими клінічними наслідками (особливо з несприятливими наслідками для нирок), закономірним зростанням серцево-судинної захворюваності та смертності [1]. У дослідженні 10 001 пацієнта явно резистентна до лікування гіпертензія була пов'язана з вищою на 64% частотою комбінованої серцево-судинної кінцевої точки, яка включала фатальну ішемічну хворобу серця, нефатальний інфаркт міокарда, зупинку серця та інсульт [4].

Цьогоріч опубліковано чорновий варіант нових рекомендацій ESH із лікування АГ, офіційне оприлюднення яких заплановано на 2024 рік. У нових рекомендаціях визначення резистентної АГ не змінилося, але додано важливі роз'яснення щодо поширеності цього стану в популяції, факторів ризику і потенційних наслідків [5].

Поширеність резистентної гіпертензії варіює, за даними різних досліджень, від 5 до 30% серед лікованих пацієнтів.

Її складно оцінити кількісно через вплив низьких факторів:

1) клінічних умов та критеріїв відбору (наприклад, загальна популяція, третинний консультаційний центр, клінічне випробування);

2) застосування різних класів і доз антигіпертензивних препаратів (АГП);

3) виключення або утримання пацієнтів, які не дотримуються лікування;

4) методу вимірювання АТ;

5) визначення цільового рівня АТ (140/90 чи 130/80 мм рт. ст.).

Проте після застосування вищезазначених суворих критеріїв відбору виключення некомплаєнтних пацієнтів, а також хворих із нормальними значеннями АТ поза офісом, виважена оцінка поширеності резистентної АГ становить  $\approx 5\%$  від загальної популяції гіпертоніків. Саме цих пацієнтів слід вважати такими, що мають фенотип справжньої резистентної гіпертензії [5].

У деяких груп хворих поширеність резистентної АГ може бути набагато вищою. Так, резистентна гіпертензія найбільше поширена в пацієнтів із пізньою хронічною хворобою нирок (ХХН), що пов'язано з тісним залученням судин ниркової паренхіми до гіперактивації пресорних механізмів. Із 3612 пацієнтів, які брали участь у когортному дослідженні хронічної ниркової недостатності, 85,7% мали діагностовану АГ під час початкового візиту. Менше половини (46,1%) мали АТ <130/80 мм рт. ст. [6].

Серед демографічних і клінічних факторів, що сприяють розвитку резистентної АГ,

експерти ESC виокремлюють ожиріння (або значне збільшення маси тіла), надмірне вживання алкоголю, високе споживання натрію, прогресувальний атеросклероз, а також літній вік, чоловічу стать, низький дохід, депресію, високі значення АТ при першому встановленні діагнозу АГ [5].

Патофізіологія справжньої резистентної гіпертензії включає взаємодію між декількома нейрогуморальними факторами, як-от підвищення рівня альдостерону, ендотеліну-1, вазопресину, а також посилення симпатичної активності. Ці фактори сприяють переважанню об'ємом і натрієм, збільшенню опору периферичних судин, артеріальної жорсткості та розвиненішому ураженню органів-мішеней. Через це пацієнти з резистентною гіпертензією мають вищий ризик розвитку ХХН і передчасних серцево-судинних подій [5].

### Лікування резистентної гіпертензії

Багатофакторний підхід до лікування резистентної гіпертензії, представлений на рисунку, включає поєднання модифікації способу життя, фармакотерапії та лікування супутніх захворювань [1].

Серед заходів корекції способу життя важливе місце посідає харчування. Пацієнтам слід рекомендувати діету DASH (дієтичний підхід до подолання гіпертензії), яка передбачає низький уміст натрію (>5 г кухонної солі на день) та збагачення раціону фруктами, овочами, молочними продуктами з низьким умістом жиру [7].

Оптимізація антигіпертензивної терапії розпочинається з виявлення супутніх захворювань, які потребують призначення препаратів першої лінії (якщо вони ще не були призначені) за переконливими показаннями. Наприклад, додавання  $\beta$ -блокатора може бути показано при серцевій недостатності, інфаркті міокарда в анамнезі чи розширванні аорти [1].

Фармакологічний підхід до резистентної гіпертензії передбачає, що пацієнт уже приймає щонайменше 3 препарати першої лінії, кожен з яких відрізняється за механізмом дії, у максимально переносимих дозах, а саме:

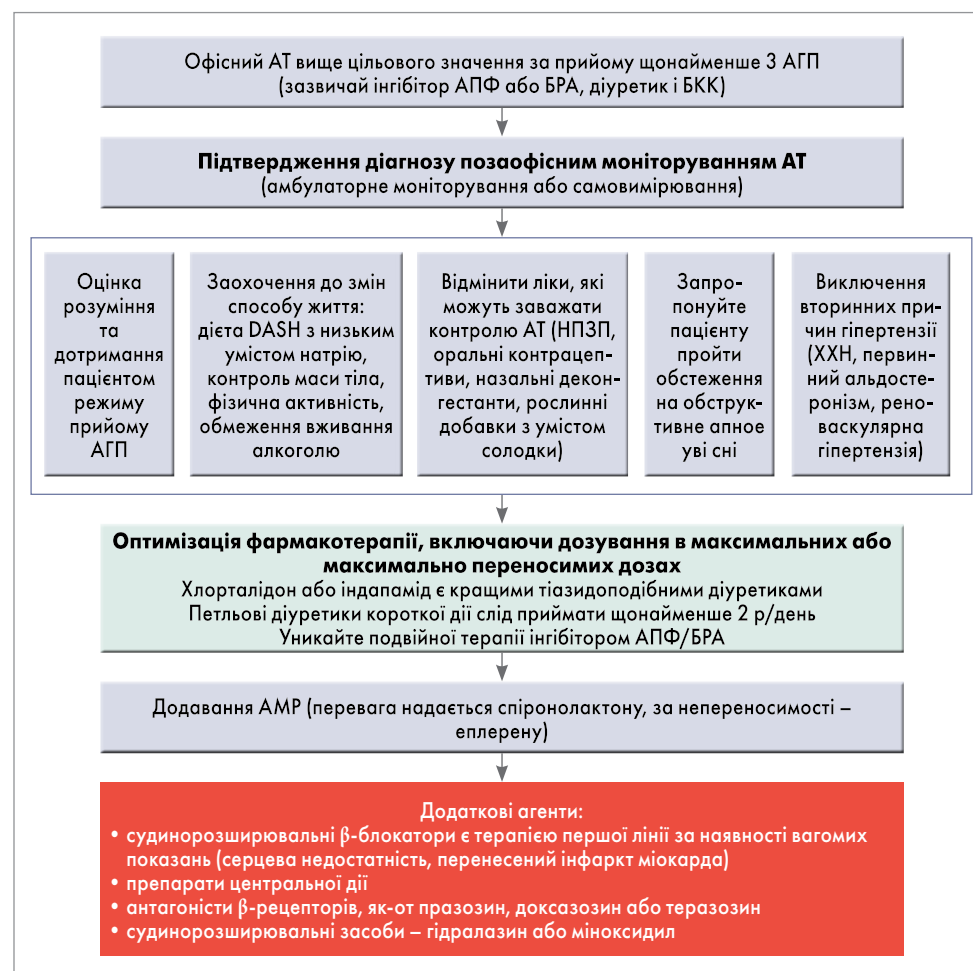
- інгібітор АПФ або БРА (БРА можуть краще переноситися, ніж інгібітори АПФ);
- дигідропіридинний БКК тривалої дії;
- діуретик.

У хворих зі збереженою клубочковою фільтрацією кращими діуретиками першого ряду є хлорталідон або індапамід через їхній довший період напіввиведення і сильніший антигіпертензивний ефект порівняно з гідрохлортіазидом [8]. У пацієнтів із розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> кращими є петльові діуретики. Торасемід може застосовуватися 1 р/день, але петльові діуретики короткої дії, як-от фуросемід або буметанід, необхідно дозувати щонайменше 2 р/день [1, 3]. Нещодавно за результатами рандомізованого контрольованого дослідження [9] продемонстровано, що хлорталідон також зберігає ефективність у пацієнтів із ШКФ від 15 до 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

Якщо АТ усе ще не контролюється за максимально переносимою терапією цими 3 препаратами, експерти ACC/АНА рекомендують антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон або еплеренон) як препарат четвертої лінії [1, 3]. Дослідження PATHWAY-2 продемонструвало, що спіронолактон був кращим у зниженні АТ порівняно з біспрололом ( $\beta$ -блокатором) або доксазозином ( $\alpha$ -блокатором) як додаткова терапія в пацієнтів із резистентною гіпертензією, які вже приймали 3 препарати для зниження АТ [9].

Додавання інших засобів має ґрунтуватися на індивідуальних факторах. Судинорозширювальні  $\beta$ -блокатори (лабеталол, карведилол, небіволол, біспролол) можуть бути варіантом п'ятої лінії. Інші варіанти включають препарати центральної дії. Відповідно до рекомендацій АНА, якщо АТ усе ще не досягає мети, можна розпочати застосування гідралазину (з початкової дози 25 мг 3 р/день) з додаванням нітрату за наявності серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду [1, 3].

ESC надає схожі рекомендації щодо вибору четвертої-п'ятої лінії АГП [2, 5]. Якщо спіронолактон та інші АМР не переносяться або протипоказані (тобто при ХХН 4 стадії, ШКФ <30 мл/хв), як альтернативу можна використовувати біспролол (5-10 мг/добу), доксазозин пролонгованого вивільнення (4-8 мг/добу) або препарат центральної дії. Однак біспролол і доксазозин знижували АТ менш ефективно, ніж спіронолактон у дослідженні PATHWAY-2, тоді як клонідин продемонстрував ефекти зниження АТ, схожі на такі спіронолактону в прямому



**Рис. Алгоритм підтвердження діагнозу та лікування резистентної гіпертензії (адаптовано з J. Yahf et al.) [1]**

Примітки: АМР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів; НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати.

порівняльному відкритому дослідженні в пацієнтів із резистентною гіпертензією. Для уникнення частого перорального прийому та зниження ризику рикошету гіпертензії, що часто спостерігається за відміни клонідину, раціональним вибором є інший препарат центральної дії – моксонідин.

### Моксонідин – оптимальний вибір АГП центральної дії

Моксонідин – селективний агоніст імідазолінових рецепторів II покоління. Ці рецептори знаходяться переважно в рostrальному відділі вентролатеральної ділянки довгастого мозку, що відіграє важливу роль у центральному контролі симпатичної нервової системи (СНС). Наслідком зв'язування моксонідину з імідазоліновими рецепторами є зниження активності СНС і зниження АТ [10].

У терапевтичному діапазоні доз 0,2-0,6 мг моксонідин знижує САТ на 20-30 мм рт. ст., ДАТ – на 10-20 мм рт. ст. Антигіпертензивна дія препарату розпочинається через 30 хв, досягає максимуму через 2-5 год і триває до 24 год. Найвираженіший антигіпертензивний ефект досягається через 3 тиж терапії [10].

Наявні докази свідчать про те, що моксонідин ефективно знижує АТ порівняно з діуретиками, клонідином, БКК, інгібіторами АПФ і блокаторами  $\alpha$ - та  $\beta$ -адренорецепторів. Але на відміну від препарату центральної дії I покоління (клонідину) припинення прийому моксонідину не загрожує синдромом відміни у вигляді рикошетної гіпертензії – АТ поступово повертається до початкового рівня [11]. Крім того, тривалість дії моксонідину дозволяє приймати його 1 р/день разом з іншими ліками, що сприяє прихильності пацієнтів до лікування.

В британському дослідженні TOPIC моксонідин продемонстрував високу частоту досягнення контролю АГ при застосуванні в монотерапії та в комбінації з іншими АГП [12]. Так, за монотерапії моксонідином у дозуванні 0,2-0,4 мг/добу контролю АТ досягли 52% хворих. За комбінованої терапії з гідрохлортиазидом (25 мг/добу), амлодипіном (5 мг/добу) чи еналаприлом найефективнішим виявилось поєднання із другим препаратом.

Окрім того, за результатами численних досліджень було продемонстровано, що моксонідин сприятливо впливає на метаболічні параметри. Метаболічний синдром (МС), цукровий діабет (ЦД) 2 типу та ожиріння є частими супутниками АГ і факторами ризику резистентної АГ. Наприклад, в учасників випробування NHANES, які мали індекс маси тіла  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, спостерігався вдвічі вищий ризик розвитку резистентної або очевидної резистентної до лікування гіпертензії [13].

Спільним патогенетичним механізмом МС та АГ є гіперактивація СНС. Активація II-імідазолінових рецепторів під дією моксонідину знижує активність симпатичних нервів, завдяки чому послаблюються викид норадреналіну з адренергічних нейронів і виділення адреналіну з мозкової речовини надниркових залоз. Водночас моксонідин підвищує чутливість периферичних тканин до інсуліну й зменшує інсулінорезистентність, яка лежить в основі МС [14]. Зрештою, унікальна особливість моксонідину – здатність зменшувати масу тіла. В низці клінічних випробувань (MERSY, CAMUS, OBEZITA тощо) моксонідин застосовували в монотерапії або в комбінації у пацієнтів з АГ, ожирінням і МС, резистентністю до інсуліну [15-17]. У цих дослідженнях було доведено, що моксонідин на додачу до зниження АТ і частоти серцевих скорочень (ЧСС) покращує метаболічний контроль, зокрема знижує масу тіла та поліпшує ліпідний профіль.

Нещодавно в дослідженні Karlafti та співавт. [18] підтвердили здатність моксонідину суттєво зменшувати симпатичну активність та додатково покращувати кардіометаболічні параметри, як-от АТ, ЧСС і ліпіди крові, а також сприяти зниженню маси тіла в хворих з АГ із нормальною та надлишковою масою тіла. Імовірним поясненням сприятливого

впливу моксонідину на ліпідний профіль може бути зниження рівнів нейропептиду Y (NPY). NPY – нейропептид, котрий бере участь у багатьох фізіологічних функціях, як-от вживання їжі та регуляція енергетичного балансу, реакція на стрес і вазоконстрикція. В периферичній нервовій системі він діє як регулятор симпатичного тону, зумовлюючи сильну вазоконстрикцію. Отже,

інгібування NPY може бути новим механізмом сприятливих кардіометаболічних ефектів моксонідину [18].

В Україні моксонідин європейського виробництва представлено фармацевтичною компанією «Вьорваг Фарма» під назвою Моксогама. Одна таблетка містить 0,2; 0,3 або 0,4 мг моксонідину, що дозволяє зручно титрувати дозу в межах вивченого терапевтичного діапазону.

Лікування слід розпочинати з найнижчої дози моксонідину – 0,2 мг/добу. Якщо терапевтичний ефект недостатній, через 3 тиж дозу можна збільшити до 0,4 мг. Таку дозу можна приймати за 1 раз (уранці) чи розподілити на 2 прийоми (вранці та ввечері). Якщо протягом подальших 3 тиж результати незадовільні, дозу можна збільшити до максимальної – 0,6 мг, яку слід приймати в 2 прийоми.

### Висновки

- ▶ Істинна резистентна гіпертензія – це недосягнення цільових рівнів АТ попри оптимальну рекомендовану терапію щонайменше 3 препаратами, один з яких – діуретик.
- ▶ У загальній популяції пацієнтів з АГ після виключення найпоширеніших причин недосягнення цільового АТ (наприклад, через низьку прихильність до лікування) резистентна гіпертензія займає менше 10%, але ці пацієнти потребують особливої уваги через високий ризик серцево-судинних катастроф.
- ▶ Селективний інгібітор імідазолінових рецепторів моксонідин (Моксогама) може розглядатися як ефективний АГП, зокрема для досягнення контролю при резистентній гіпертензії, коли 3 засоби першої лінії не надають достатнього ефекту. Моксонідин має передбачуваний профіль зниження АТ, зручний у застосуванні, та добре переноситься. Позитивний вплив моксонідину на вуглеводний і ліпідний обмін робить його препаратом вибору для пацієнтів із коморбідними ЦД, МС, ожирінням.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

# Моксогама®

МОКСОНІДИН таблетки 0,2 мг • 0,3 мг • 0,4 мг | №30

## ВАЖЛИВА СКЛАДОВА

## У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ АГ<sup>1</sup>

- ▶ Зменшує вираженість мікроальбумінурії<sup>2</sup>
- ▶ Позитивний вплив на вуглеводний обмін<sup>3,4</sup>
- ▶ Варіабельність дозування<sup>5</sup>



1, Fenton C., Keating G.M., Lyseng-Williamson K.A. Moxonidine: a review of indications for use in essential hypertension, Adis International Limited, Auckland, New Zealand 2007. 2, Krespi P.G., Makris T.K., Hatzizacharias A.N., et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension // Cardiovasc Drugs Ther 1998 Oct; 12:463-7. 3, Sanjuliani A.F., Genethu de Abreu V., Ueleres Braga J., et al. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma renin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in obese hypertensive patients // Clin Basic Cardiol 2004; 7:19-25. 4, Haenni A., Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives // Hypertens Suppl 1999; 17, 5. Інструкція для медичного застосування препарату.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату МОКСОГАМА®. Фармакологічна група. Антиадренергічні засоби з центральним механізмом дії. Склад: 1 таблетка містить моксонідину 0,2 мг, або 0,3 мг, або 0,4 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Показання: артеріальна гіпертензія. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Синдром слабкості синусового вузла або синусова блокада серця, брадикардія (менше 50 ударів за хвилину у стані спокою), Атриовентрикулярна блокада II або III ступеня, також ураження функції нирок. Ангіоневротичний набряк в анамнезі. Тяжке захворювання печінки. Вагітність, період годування груддю. Моксогама® не рекомендується для лікування дітей та підлітків віком до 16 років. Спосіб застосування та дози. Дорослі. Лікування слід розпочинати з найнижчої дози моксонідину – 0,2 мг. Якщо терапевтичний ефект недостатній, через три тижні дозу можна збільшити до 0,4 мг. Цю дозу можна приймати за один раз (вранці) або ділити на два прийоми (вранці та ввечері). Якщо протягом наступних трьох тижнів результати незадовільні, дозу можна збільшити максимум до 0,6 мг, приймати у два прийоми, вранці та ввечері. Разова доза 0,4 мг моксонідину та добова доза 0,6 мг моксонідину не повинні перевищуватися. Побічні ефекти. Найчастіші побічні ефекти моксонідину включають сухість у роті, запаморочення, сонливість і загальну слабкість/астенію. Ці симптоми часто зменшуються після кількох тижнів лікування. З боку нервової системи: головний біль, запаморочення/вертиго, сонливість, неприємність. З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, діарея, нудота/блювання, диспепсія. З боку органів зору та лобічного: дзвін у вухах. З боку шкіри та підшкірної тканини: реакції гіперчутливості, у тому числі висипання, свербіж; ангіоневротичний набряк. З боку серцево-судинної системи: брадикардія, артеріальна гіпотензія (у тому числі ортостатична гіпотензія). З боку світло-чутливої системи та сполучної тканини: біль у спині, біль у шиї. Легкі порушення: феононізм, знервованість. Загальні порушення: астенія; набряк. Р.л. МОЗ України №UA/6103/01/01, UA/6103/01/02, UA/6103/01/03. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

wörwag  
PHARMA

Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ», Німеччина: 04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.ua, www.woerwagpharma.ua.