

Современный взгляд на лечение рефрактерной артериальной гипертензии

По материалам научно-практической конференции «Медико-социальные проблемы артериальной гипертензии в Украине», 24-26 мая, г. Киев



Доклад заведующей кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктора медицинских наук, профессора Веры Иосифовны

Целуйко, представленный в рамках данного мероприятия, был посвящен врачебной тактике при рефрактерной артериальной гипертензии (РАГ).

— Резистентной (рефрактерной) артериальная гипертензия (АГ) считается, когда назначение в адекватных дозах 3 антигипертензивных препаратов (АГП), одним из которых является диуретик, не обеспечивает достижения целевого уровня артериального давления (АД). Согласно данным разных авторов, частота РАГ колеблется в пределах от 5 до 18%. Различают истинную РАГ и псевдорезистентную АГ. Истинная РАГ действительно имеет место только у 5-10% пациентов, у которых АД не удается контролировать; в большинстве же случаев, ликвидировав причины псевдорезистентности, можно добиться эффективного снижения АД. Наиболее распространенными причинами РАГ являются низкая приверженность к лечению

и нерациональный режим назначения медикаментов, именно они наблюдаются у 2/3 пациентов.

Врачебная тактика при подозрении на РАГ включает следующие шаги: подтверждение резистентности гипертензии (офисное АД >140/90 мм рт. ст. или >130/80 мм рт. ст. у пациентов с сахарным диабетом либо хронической болезнью почек (ХБП) на фоне приема в оптимальных дозах 3 АГП, один из которых диуретик; целевое офисное давление на фоне приема >4 АГП); исключение псевдорезистентности (определение приверженности к лечению, исключение АГ белого халата при помощи суточного или домашнего мониторинга АД); выявление и модификация факторов, влияющих на развитие АГ (ожирение, низкая физическая активность, чрезмерное употребление поваренной соли, дефицит клетчатки в рационе, злоупотребление алкоголем); скрининг вторичных причин АГ (синдром ночного апноэ, первичный гиперальдостеронизм, хроническая почечная недостаточность (ХПН), стеноз почечных артерий, феохромоцитом, синдром Кушинга, коарктация аорты). При подтверждении РАГ следует модифицировать фармакологическое лечение одним или несколькими из приведенных далее способов: усилить диуретическую терапию, добавить антагонисты рецепторов альдостерона, применить комбинацию

нескольких средств с разными механизмами действия, назначить петлевые диуретики (пациентам с ХПН и больным, принимающим вазодилататоры).

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о значительной роли вторичного гиперальдостеронизма в развитии РАГ (Gaddam K.K. et al., 2008). У 20% пациентов с РАГ повышен уровень альдостерона, у 60% таких больных снижена активность ренина, и у 35% увеличено соотношение альдостерон/ренин. Анализ данных 2 тыс. пациентов выявил связь между уровнями альдостерона в крови и суточной моче со степенью ожирения, что обосновывает целесообразность применения антагонистов рецепторов альдостерона не только при РАГ, но и в случае гипертензии, связанной с повышенной массой тела (Dudenbostel T. et al., 2016).

Альдостерон является гормоном стероидной природы, который синтезируется преимущественно клубочковой зоной коркового вещества надпочечников под влиянием ангиотензина II. Этот гормон увеличивает реабсорбцию натрия и воды в почечных канальцах, параллельно снижая реабсорбцию калия и магния. В норме альдостерон определяет 10% реабсорбции натрия, однако в условиях продолжительной гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), наблюдающейся при АГ, хронической сердечной недостаточности и ХБП со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), способность альдостерона задерживать натрий и воду многократно возрастает (Delcayre C., Swynghedauw B., 2002; Lemarie C.A. et al., 2008; Guichard J.L. et al., 2013).

Альдостерон реализует обширный каскад неблагоприятных изменений в сердце и сосудах, в частности стимулирует синтез коллагена I и II типа с дальнейшим развитием миокардиального фиброза; потенцирует процессы локального воспаления в эндотелии средних и мелких венечных сосудов, а также в периваскулярных зонах миокарда; увеличивает количество рецепторов ангиотензина II 1 типа в сердечно-сосудистой системе, усиливая эффекты РААС; нарушает целостность эндотелия периферических сосудов, способствуя развитию и прогрессированию атеросклероза; угнетает эндотелийзависимую вазодилатацию путем блокады NO-синтазы и снижения чувствительности эндотелиоцитов к образовавшемуся оксиду азота; активизирует апоптоз и ремоделирование сердца и сосудов (Brilla C.G. et al., 1992; Brown N.J., 2005).

Таким образом, гиперальдостеронемия при АГ обладает неблагоприятным клиническим значением, а именно: способствует развитию РАГ; увеличивает риск фибрилляции предсердий и других аритмий; стимулирует возникновение и прогрессирование сердечной недостаточности; индуцирует нарушение метаболизма инсулина в скелетных мышцах и появление метаболического синдрома; ухудшает NO-зависимую вазодилатацию; ведет к дисфункции сосудов и развитию атеросклероза (Bachud M. et al., 2006; Stas S. et al., 2007).

В рекомендациях Американского общества гипертензии (2015) указано, что назначение антагонистов минералокортикоидов дополнительно к 3 стандартным

группам препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция, диуретики) является эффективным способом снижения АД при РАГ.

Действие антагонистов минералокортикоидов изучено во многих клинических исследованиях. Так, масштабное проспективное испытание ASCOT показало, что добавление спиронолактона в дозе 35-50 мг/сут к комбинации амлодипина с периндоприлом или ателололом с гидрохлортиазидом в случае неэффективности последних приводило к среднему снижению систолического АД на 21,9 мм рт. ст., диастолического — на 9,5 мм рт. ст. При этом на эффект спиронолактона не влияло применение тиазидных диуретиков или ИАПФ (Chapman N. et al., 2007). В двойном слепом параллельном исследовании ASPIRANT установлено достоверное снижение амбулаторного, дневного и ночного АД у больных с РАГ под влиянием спиронолактона в дозе 25 мг/сут по сравнению с приемом плацебо (Vaclavik J. et al., 2011; 2014). Авторы крупного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования PATHWAY-2 сообщили о более выраженном действии спиронолактона при неконтролируемой 3 стандартными препаратами АГ по сравнению с таковой на фоне плацебо, терапии доксазозином и бисопрололом: разница в показателе снижения систолического АД составила 8,7; 4,03 и 4,48 мм рт. ст. соответственно (Williams B. et al., 2015).

Несмотря на обширную доказательную базу спиронолактона, рекомендации Американского общества гипертензии для клинической практики (2015) содержат утверждение о том, что антагонист минералокортикоидов эплеренон имеет лучшую переносимость, в связи с чем его следует рассматривать как следующий (четвертый) препарат после стандартных ИАПФ/БРА, антагонистов кальция и диуретиков. Согласно этим же рекомендациям, учитывая побочные эффекты антиминералокортикоидных средств, спиронолактон следует применять в дозе ≤25 мг или отдавать предпочтение более селективному эплеренону.

Преимуществами эплеренона по сравнению со спиронолактоном являются уже упомянутая большая селективность; более мягкая и устойчивая блокада минералокортикоидных рецепторов; быстрое наступление эффекта (в отличие от пролекарства спиронолактона эплеренон является активным веществом); отсутствие негативного влияния на уровень гликозилированного гемоглобина; более высокая электролитная безопасность (реже вызывает гиперкалиемию по сравнению со спиронолактоном); отсутствие взаимодействия с дигоксином.

Эплеренон тщательно изучен в научных исследованиях. D.A. Calhoun и W.V. White (2008) обследовали пациентов (n=52) с РАГ, принимавших в среднем 3,7 АГП в день. Добавление к лечению до 50 мг эплеренона позволило более чем половине (n=31) участников достичь целевого АД уже через 12 нед терапии. Средний уровень снижения систолического АД составил 17,6 мм рт. ст., диастолического — 7,9 мм рт. ст.

ЭПЛЕРЕНОН

ЗБЕРЕЖІТЬ КРИХКУ РІВНОВАГУ!

ПОКАЗАННЯ

- Доповнення до стандартного лікування у пацієнтів з клінічними ознаками серцевої недостатності після нещодавно перенесеного інфаркту міокарда.
- Доповнення до стандартної оптимальної терапії у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю II класу (за класифікацією NYHA) та дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка ≤30%).

Терапія мінімізує ризик смертності з інфаркту та прогресивності з серцевою недостатністю.

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
Регістраційне посвідчення МОЗ України №UA/14816/01/01 та №UA/14816/01/02 від 13.01.2016

КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Система без компромісів!



НОВИНИ МОЗ

Уряд розпочинає конкурси на нові посади в міністерствах

На засіданні Кабінету міністрів України (КМУ) 18 серпня уряд затвердив низку нормативних актів, що відкривають наступний етап реформи державного управління. Зокрема, в рамках реформи держслужби, уряд розпочинає відкритий конкурс на нові посади в 10 пілотних міністерствах, а також СКМУ, Нацдержслужбі, Національному агентстві електронного урядування.

Мета реформи – підвищення якості державної служби і публічної адміністрації в Україні в цілому, зокрема через фокусування міністерств на своїй ключовій функції – формуванні державної політики та значному посиленні кадрового складу державної служби.

Відповідно до рішень, затверджених КМУ, у пілотних міністерствах буде створено нові структурні підрозділи – директори політики, а також директори стратегічного планування та євроінтеграції, що зосередять на собі одну з основних функцій міністерств – формування політики у підзвітних сферах. Для заміщення посад керівників директоратів, а також їх співробітників (державних експертів) проводитимуться відкриті конкурси за міжнародними стандартами підбору персоналу. Головним завданням новообраних держслужбовців стане формування державної політики у сферах своєї відповідальності, стратегічне планування та євроінтеграція.

Уряд розраховує, що завдяки відкритим конкурсам державна служба поповниться значною кількістю фахівців із бізнесу, громадського та державного сектору.

Створено єдиний портал, де збиратимуться вакансії фахівців з питань реформ та можна буде подати документи на конкурс. Вакансії на ньому додаватимуть самі міністерства з 4 вересня (про дату запуску порталу та його адресу громадськості буде повідомлено додатково).

«Нові посади – це шанс для кожного справжнього фахівця ззовні або зсередини чинної держслужби реалізувати свій потенціал за гідну ринкову зарплату, – підкреслив міністр КМУ Олександр Саєнко. – Разом з тим у нових людей буде дуже багато складної роботи. Тому ці вакансії – для справжніх патріотів, які готові завзято та віддано працювати задля перебудови всієї країни».

Він також зазначив, що реформа державного управління є пріоритетом для прем'єр-міністра; крім того, її активно підтримують наші партнери з Європейського союзу.

Найбільшу дитячу лікарню в країні очолила Ірина Садов'як

Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) уклало контракт з новим головним лікарем Національної дитячої спеціалізованої лікарні (НДСЛ) «Охматдит» МОЗ України Іриною Садов'як.

9 серпня нову очільницю головної дитячої лікарні країни представили працівникам «Охматдиту». У заході взяли участь заступник міністра охорони здоров'я Олександр Лінчевський, голова опікунської ради «Охматдиту», народний депутат України Оксана Корчинська, а також член опікунської ради – народний депутат України Ганна Гопко.

«В мене немає жодних сумнівів щодо професіоналізму лікарів, я бачу і ваші проблеми, і потенціал найкращої дитячої лікарні в країні, – сказала Ірина Садов'як на зустрічі зі співробітниками «Охматдиту». – Але я також розумію, що нам потрібні зміни. У взаєминах з пацієнтами, їхніми родинами, у стосунках в колективі. Кожна проблема, кожна пропозиція буде почута і сприйнята. Спільними зусиллями будемо розв'язувати всі проблемні питання», – додала новий головний лікар дитячої лікарні.

Наприкінці травня МОЗ провело відкритий відбір кандидатів на посаду головного лікаря НДСЛ «Охматдит». Комісія з відбору, до складу якої увійшли представники МОЗ, громадськості та опікунської ради «Охматдиту», одногласно проголосувала за кандидатуру головного лікаря Коломийської районної центральної лікарні Ірину Садов'як. Її було обрано з-поміж 10 кандидатів.

Це перший випадок в Україні, коли головного лікаря не призначили, а обрали через відкритий конкурс.

Ірину Садов'як обрали внаслідок другого конкурсу з відбору головного лікаря «Охматдиту». У ході першого конкурсу, проведеного у березні, комісія дійшла висновку, що жоден з претендентів не відповідав вимогам цієї посади.

МОЗ вдосконалює систему надання кардіохірургічної допомоги в Україні

9 серпня відбулося засідання КМУ, на якому МОЗ озвучило інформацію про вдосконалення системи надання кардіохірургічної допомоги населенню України.

Прем'єр-міністр України Володимир Гройсман зазначив, що розбудова реперфузійних центрів, закупівля для них ангіографічного обладнання та розподіл витратних матеріалів

– це виконання урядом своєї обіцянки. МОЗ України вже здійснило реальні кроки відносно виконання Постанови КМУ «Про затвердження Порядку та умов надання субвенції з державного бюджету місцевим бюджетам на придбання ангіографічного обладнання» від 21 лютого 2017 року № 185.

Заступник міністра охорони здоров'я України Олександр Лінчевський наголосив, що сьогодні в Україні діє лише 22 реперфузійні центри, що працюють в режимі 24/7/365. Безперечно, цього недостатньо, щоб повністю задовольнити потребу пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ГІМ) в якісній та вчасній медичній допомозі.

Тому мова йде не тільки про відкриття нових центрів з сучасним обладнанням, але й про створення принципово нової мережі закладів охорони здоров'я (ЗОЗ), де пацієнтом опікуються, діють в його інтересах та задля його порятунку.

Для цього були розроблені чіткі критерії, яким мають відповідати ЗОЗ, що надаватимуть високоспеціалізовану допомогу пацієнтам з ГІМ. У лікарнях мають бути: апаратура для проведення ехокардіографії, відділення кардіології та інтенсивної терапії з відповідним оснащенням та лабораторія для визначення специфічних кардіологічних тестів крові. Також ці ЗОЗ працюватимуть в режимі 24/7, а медичний персонал повинен обов'язково мати досвід лікування пацієнтів з ГІМ.

Наша мета – безкоштовне стентування пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST. Згідно з міжнародними клінічними протоколами стентування необхідно провести у перші 2 год контакту пацієнта з медичним персоналом (максимум 12 год від початку появи симптомів). МОЗ України розробило накази щодо вдосконалення системи надання кардіохірургічної допомоги та роботи бригад екстреної медичної допомоги.

Вже цього року в 13 містах України з'являться нові реперфузійні центри, де пацієнти, що потребуватимуть невідкладного стентування, зможуть отримати вчасну, якісну та безкоштовну медичну допомогу.

Ще одна важлива складова цієї системи – забезпечення цих ЗОЗ витратними матеріалами для проведення ангіографії. У цьому році МОЗ України вперше за роки незалежності зможе майже повністю задовольнити потребу у медичних виробках для стентування коронарних артерій.

Так, за кошти Держбюджету-2016 було придбано 10354 стенти провідних виробників США та Європи (тоді як у 2015 р. – 7179 стентів). На закупівлю стентів та супутнього обладнання виділено 155,8 млн грн.

Закупівлі було здійснено у повному обсязі, при цьому вдалося зекономити більше ніж 50% бюджетних коштів. Їх планується витратити на додаткові закупівлі за цим напрямом згідно з потребами МОЗ України.

Наступним важливим етапом після закупівлі стентів є їх розподіл по регіонах. Цього року МОЗ України запроваджує принципово новий порядок розподілу стентів та витратних матеріалів з метою забезпечення безкоштовного стентування у пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST.

Стенти, відповідно, отримуватимуть ті ЗОЗ, що здійснюють процедуру екстреного стентування у пацієнтів з ГІМ, які відповідають критеріям, прописаним у Постанові КМУ від 21 лютого 2017 року № 185.

Наразі МОЗ України вже готує запит на наступний бюджетний рік для виділення коштів на придбання ще 13 ангіографів, щоб розширити мережу сучасних реперфузійних центрів.

Для реалізації програми «Лікування громадян України за кордоном» додатково виділено 186 млн грн

Президент України Петро Порошенко підписав закон про внесення змін до Закону «Про Державний бюджет України на 2017 рік», який, окрім всього іншого, передбачає виділення додаткових коштів у розмірі 186 млн грн на програму «Лікування громадян України за кордоном».

Після отримання довідки від Міністерства фінансів України про виділення додаткових коштів МОЗ України надішле на погодження зміни до Паспорту бюджетної програми КПКВК 2301360 «Лікування громадян України за кордоном». МОЗ України співпрацює з Міністерством фінансів та контролює питання якнайшвидшого погодження виділення додаткових коштів для лікування громадян України за кордоном.

Найближчими днями, одразу після перерахування коштів на рахунок Казначейства, відбудеться екстрене засідання Комісії з направлення громадян на лікування за кордон.

Комісія підготує всі необхідні документи та погодження, а саме: уточнить списки пацієнтів, з'ясує їх стан, встановить контакт з сімейними (лікуючими) лікарями, структурними підрозділами з питань охорони здоров'я для вирішення усіх формальних питань, а також підготує інформаційні листи для закордонних клінік про гарантію оплати за лікування наших громадян.

Подобные результаты были получены и К. Eguchi (2016): японские ученые пришли к выводу, что дополнительное назначение эплеренона больным с РАГ эффективно снижает домашнее и суточное АД даже при выявлении минимального влияния на офисные показатели. Кроме того, авторы отметили благоприятное действие эплеренона на эндотелиальную функцию на фоне отсутствия существенных побочных эффектов.

Эффекты эплеренона не ограничиваются выраженными антигипертензивными свойствами. В многоцентровом слепом рандомизированном исследовании А. Schneider и соавт. (2017) установлено достоверное снижение массы миокарда левого желудочка под влиянием эплеренона (50 мг/сут на протяжении 6 мес) по сравнению с соответствующим показателем при приеме плацебо. Т. Kalizki и соавт. (2017) продемонстрировали, что эплеренон снижает жесткость аорты у пациентов с РАГ независимо от уменьшения АД, что ведет к минимизации риска кардиоваскулярных осложнений у таких больных. Крупное двойное слепое рандомизированное исследование с участием пациентов с протеинурией и СКФ ≥ 50 мл/мин/1,73 м² (n=336, период наблюдения – 3 года) показало, что дополнение эплереноном терапии ингибиторами РААС обеспечивает дополнительный ренопротекторный эффект со снижением альбуминурии. Значения альбуминурии снизились на 17,3% в группе эплеренона и на 10,3% в группе плацебо (абсолютная разница – 27,6%; p=0,0222). Побочные реакции, включая гиперкалиемию, встречались одинаково часто в обеих группах (EVALUATE Study Group collaborators, 2015).

Антагонисты минералокортикоидов, в частности эплеренон, влияют и на отдельные причины рефрактерности гипертензии, например ХБП. Метаанализ 19 исследований с участием в общей сложности 1646 пациентов, выполненный G. Currie и соавт. (2016), выявил, что дополнение антигипертензивной терапии антагонистами минералокортикоидов наряду с благоприятным влиянием на систолическое и диастолическое АД способствует уменьшению микро- и макропротеинурии.

Еще одним фактором резистентности АГ является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). В исследовании В. Krasinska и соавт. (2016) обнаружено позитивное влияние эплеренона на АД, жесткость сосудов и клинические проявления СОАС согласно данным полисомнографии. Что касается модифицируемых факторов риска АГ, то L. Ghazi и соавт. (2016) сообщили о высокой эффективности антагонистов альдостерона у пациентов, употребляющих большое количество поваренной соли. Следует отметить, что канадские рекомендации по лечению АГ рассматривают антагонисты альдостерона как препараты четвертого и даже третьего ряда в лечении АГ, особенно у лиц с повышенной массой тела или гипокалиемией.

Таким образом, среди патогенетических основ истинной РАГ одно из ведущих мест занимает вторичный гиперальдостеронизм. Назначение эплеренона, новейшего антагониста альдостерона, позволяет достичь выраженного снижения АД до целевых показателей у больных с РАГ, а также обеспечивает дополнительные благоприятные эффекты (снижение массы миокарда левого желудочка и жесткости артерий; минимизацию проявлений СОАС, уменьшение микро- и макропротеинурии). Добавление эплеренона к стандартной терапии АГ ведет к улучшению показателей давления на фоне отсутствия значительных побочных эффектов.

