

**ТРУДНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Теплова Н. В., Таратухин Е. О.

В статье рассматриваются сложности назначения лечения больным резистентной артериальной гипертензией. Приводятся данные Европейских рекомендаций по лечению этого заболевания. Рассматриваются блокаторы рецепторов ангиотензина как группа с рядом дополнительных преимуществ и высокой переносимостью. Приведены данные о комбинированной терапии.

**Российский кардиологический журнал 2013, 6 (104): 76-79**

**Ключевые слова:** резистентная гипертензия, комбинированная терапия, диуретики, антагонисты кальция, олмаесартан.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Москва, Россия.

Теплова Н. В. — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 л/ф ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Таратухин Е. О.\* — к.м.н. ассистент кафедры.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): cardio03@list.ru

АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Рукопись получена 01.11.2013  
Принята к публикации 11.11.2013

**PROBLEMS IN PHARMACOTHERAPY OF RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION**

Teplova N.V., Taratukhin E.O.

The paper focuses on the problems in the treatment of patients with resistant arterial hypertension. The relevant recommendations from the European guidelines are presented. Angiotensin receptor antagonists are considered as a group of antihypertensive agents with additional benefits and good tolerability. The evidence on antihypertensive combination therapy is also presented.

**Russ J Cardiol 2013, 6 (104):76-79**

**Key words:** resistant arterial hypertension, combination therapy, diuretics, calcium antagonists, olmesartan.

Hospital Therapy Department No. 1, Therapy Faculty, N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russia.

В Рекомендациях Европейского общества артериальной гипертензии 2013 года проблема резистентной гипертензии выделена в особый раздел. Ей даётся следующее определение: если на фоне адекватной модификации образа жизни и применения трёх антигипертензивных препаратов, один из которых — диуретик, артериальное давление сохраняется на уровне выше 140/90 мм рт.ст., гипертензия признаётся резистентной. Показано, что доля таких больных достигает 5–30% среди всех страдающих данной патологией; наиболее вероятна величина 10% [1, 8]. В некоторых случаях резистентность к терапии может оказываться ложной, вызванной факторами неправильной диагностики, например, в случае гипертонии “белого халата”, при нарушении процедуры измерения АД (использования небольшой манжеты), при высокой жёсткости, кальцинозе плечевой артерии, не позволяющей добиться полной окклюзии [2].

Собственно резистентная гипертензия может быть обусловлена избыточным потреблением поваренной соли, жидкости, включая алкоголь, выраженным ожирением, обструктивным ночным апноэ, недиагностированными вторичными причинами, далеко зашедшим поражением органов-мишеней, включая гипертрофию стенки резистивных сосудов с уменьшением просвета [3, 4]. Во всех случаях на фоне попыток модификации образа жизни, ограничения потребления соли, снижения массы тела пер-

востепенной задачей является подбор адекватной антигипертензивной терапии. Несмотря на возможность назначать три и более препаратов с различным механизмом действия на широкий выбор эффективных и хорошо переносимых средств, проблема выбора и адекватного назначения сохраняется и требует серьёзного внимания.

Класс блокаторов рецепторов ангиотензина — относительно новый и перспективный класс средств борьбы с артериальной гипертензией. Эффективность этих препаратов во многом обусловлена тем, что при хроническом повышении АД в процесс неминусом вовлекаются почки. Замыкание “порочных кругов” наиболее часто происходит на уровне ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), и для снижения её активности на том или ином уровне разработан целый ряд классов препаратов: ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, прямые ингибиторы ренина, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы синтазы альдостерона, ингибиторы нейтральной эндопептидазы. Большая часть препаратов, к сожалению, пока находится в ранних стадиях клинических исследований [6]. В Европейских рекомендациях указывается, что группы ингибиторов АПФ и антагонистов ангиотензиновых рецепторов (сартанов) применяются наиболее часто. Показано, что в отношении профилактики острых нарушений мозгового кровообращения большие преимущества

показали сартаны, а в отношении инфаркта миокарда — ингибиторы АПФ. Эти данные основывались на прямом сравнении пар совершенно определённых препаратов (например, в ONTARGET — телмисартана и рамиприла), и их, безусловно, нельзя экстраполировать на остальных представители этих классов [7]. Собственно, внутри того или иного класса препаратов существуют важные различия, связанные с фармакокинетическими и фармакодинамическими их свойствами.

Начало терапии артериальной гипертензии зависит от ряда факторов, включая исходный уровень АД, анамнез заболевания и сопутствующую патологию. Практически невозможно назначить эффективную и хорошо переносимую схему лечения с первого раза. Как минимум, необходима титрация доз. Долгое время считалось, что начинать терапию следует с диуретиков. Это объяснялось обязательным наличием гиперволемии у больных гипертензией ввиду ухудшения функции почек. В последних Рекомендациях такая концепция, наконец, пересмотрена: все пять основных групп препаратов (блокаторы рецепторов ангиотензина, ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, диуретики, антагонисты кальция) одинаково подходят для начальной и поддерживающей терапии, с учётом их фармакологических свойств. К примеру, сартаны и ингибиторы АПФ способны существенно уменьшать уровень протеинурии [7].

Титрация доз и назначение комбинированной терапии происходят с учётом переносимости и данных контроля эффективности терапии. “Офисное” измерение АД далеко не во всех случаях даёт адекватное представление об эффективности терапии. Оптимальным методом можно назвать “самостоятельный контроль АД” и ведение пациентами дневников. Контроль же за ночными величинами требует мониторингования. В зависимости от состояния пациента, существуют различные цели лечения. Классической является рекомендация достижения АД ниже 140/90 мм рт.ст. у непрестарелых пациентов с низким и умеренным риском осложнений. В старческом возрасте рекомендуется поддерживать систолическое АД в диапазоне 140–150 мм рт.ст. При сахарном диабете, напротив, наилучшие результаты в исследованиях исходов и осложнений были показаны в группах с систолическим АД ниже 130 мм рт.ст. Диастолическое АД во всех случаях должно быть нормальным (ниже 90 мм рт.ст., а при диабете — ниже 85 мм рт.ст.) [9, 10].

Начальные стадии (“инициация”) антигипертензивного лечения требуют выбора того или иного средства. При довольно выраженной гипертензии, наличии сопутствующей патологии, признаков поражения почек, гипертонической энцефалопатии (то есть, всех факторов резистентной гипертен-

зии — уже установленной или предполагаемой) наиболее адекватным следует считать выбор антагонистов рецепторов ангиотензина. Эта группа препаратов появилась на фармацевтическом рынке около двух десятилетий назад. Первой молекулой, прототипом, был лозартан. Сегодня, как подчёркивается в недавнем обзоре Agelis (2013), группа разнообразна, а среди точек приложения появилось множество других, нежели только блокада рецепторов ангиотензина II первого типа [11]. Эта группа гетерогенна и, по данным множества клинических исследований, тот или иной препарат имеет фармакодинамически обусловленные преимущества позволяющие рекомендовать его той или иной категории пациентов.

Для больных с тяжёлой, резистентной к терапии артериальной гипертензией препаратом выбора может стать олмесартан. Он может применяться как в монотерапии, так и в двойной или тройной (в комбинации с гидрохлоротиазидом и/или блокатором кальциевых каналов, например, лерканидипином или в комбинации с селективным бета-блокатором).

Олмесартана медоксомил является пролекарством, метаболизируясь после перорального приёма до олмесартана. После приёма максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–2 часа; постоянная концентрация устанавливается спустя 3–5 дней. Выводится почками (на 40%) и с желчью (на 60%). Период полувыведения — 13 ч, что позволяет принимать препарат один раз в сутки. Некоторые особенности фармакокинетики у особых групп пациентов (пожилых, со снижением функции почек или печени) не требуют специальной коррекции доз, если АД контролируется. Противопоказан при беременности и кормлении грудью, а также в случае обструкции желчевыводящих путей, при почечной недостаточности (СКФ — ниже 20 мл/мин), состояниях после трансплантации почки. Принимается один раз в день, утром. Начальная доза — 10 мг, максимальная суточная — 40 мг.

Volpe et al. (2013) проведён обзор исследований олмесартана. Авторы сообщают о том, что в категории пожилых пациентов существуют определённые сложности назначения терапии. В частности, применение диуретиков, имея краткосрочные преимущества, в долгосрочном прогнозе и исходах совсем не так благоприятно. Олмесартан у этих больных демонстрирует эффективный 24-часовой контроль АД и не зависящий от возраста фармакокинетический профиль. В условиях приёма нескольких препаратов и полипрагмазии при сопутствующей патологии значимого лекарственного взаимодействия также не было выявлено [12].

Saseen et al. (2013) сообщают об исследовании смены монотерапии олмесартаном на другой препарат того же класса, а именно, ирбесартан, лосартан

или валсартан. В когортном исследовании приняло участие 3412 пациентов в период с 2007 по 2011 гг. Из них на терапию, отличную от олмесартана, были переведены 385. Обнаружено, что, среди сменивших терапию лиц, доля с контролируемой гипертензией уменьшилась, составив 72,2% (на фоне олмесартана — 78,7%). Кроме того, средние величины АД периода наблюдения составили 126,6/77,6 мм в группе олмесартана и 129,6/78,5 мм рт.ст., что было признано достоверным различием [14].

О том, что, несмотря на схожесть, разные молекулы сартанов имеют разные свойства, напоминают Miura et al. (2013). Это важно ввиду дополнительных, не связанных напрямую с основными, “off-target” эффектов. Так, для олмесартана это синергизм в стабилизации атеросклеротической бляшки со статинами, снижение объёма ядра бляшки [13].

Imai et al. (2013) был проведён post-hoc анализ влияния олмесартана на функцию почек в зависимости от параллельного приёма ингибитора АПФ по данным исследования ORIENT. Показано, что двойная блокада РААС чаще приводила к гиперкалиемии. Независимо от наличия или отсутствия ингибитора АПФ, олмесартан существенно снижал выраженность протеинурии при диабетической и гипертонической нефропатии, а также общую частоту сердечно-сосудистых исходов [16].

Японские авторы Hosomi et al. (2013) обращают внимание на когнитивные нарушения у больных даже с начальной стадией артериальной гипертензии. Это связано с изменениями в гематоэнцефалическом барьере: его повышенной проницаемостью, не обусловленной напрямую степенью артериальной гипертензии. Роль олмесартана в этом случае может состоять в восстановлении функции и снижении чрезмерной проницаемости гемато-энцефалического барьера. Такая гипотеза подтверждена лабораторными экспериментами [17].

Классическая комбинация сартана и диуретика была изучена для олмесартана Bramlage et al. (2013). В многоцентровом исследовании 3333 пациентов с различной степенью артериальной гипертензии назначение в течение 6 месяцев олмесартана 40 мг в комбинации с гидрохлортиазидом 12,5 или 25 мг была показана хорошая переносимость, достаточная безопасность и эффективность комбинированного лечения. Исходное АД составляло в среднем 159,6/93,5 мм рт.ст. Как минимум, один дополнительный сердечно-сосудистый фактор риска имелся у 71%. На фоне лечения, в среднем, АД снизилось на 26,1/13,0 мм рт.ст. ( $p < 0,0001$ ). Примечательно, что уровень физической активности пациентов в этом исследовании не коррелировал со степенью антигипертензивного эффекта [15].

В исследовании тройной терапии олмесартаном с антагонистом кальция и диуретиком TRINITY

было обнаружено более выраженное снижение АД, чем при парных комбинациях, и при этом — сходная переносимость и безопасность. Sugimoto et al. (2013) отмечают, что снижение АД более чем на 50 мм рт.ст. произошло у 24,4% пациентов на тройной терапии, тогда как на двойной — только у 8,1–15,8%. В субанализе того же исследования группой Roth et al. (2013) не было отмечено различий в переносимости терапии у лиц с ожирением и без него (граница ИМТ — 30 кг/м<sup>2</sup>). С индексом массы тела имела связь эффективность: достижение целевого АД в группе с нормальным ИМТ составляло 67%, тогда как в группе с ожирением — 63% ( $p < 0,005$ ) [18, 19].

В исследовании HONEST олмесартана у наивных пациентов с артериальной гипертензией особое внимание уделялось отношению АД на визите к врачу и при самостоятельном измерении. Kario et al. (2013) были проанализированы данные 21341 пациента в проспективном наблюдении на протяжении 16 недель. Пациенты контролировали АД самостоятельно по утрам и во время визитов к врачу. Исходное среднее систолическое АД в клинике было 151,6 мм рт.ст., дома — 153,6 мм рт.ст. На фоне лечения среднее АД составило 135,0 и 135,5 мм рт.ст., соответственно ( $p < 0,0001$ ). Эти данные, по мнению авторов, не только свидетельствуют об эффективности олмесартана, но и обращают внимание на важность разностороннего контроля АД, так как при лечении и нормализации АД происходит повышение частоты гипертензии “белого халата”, что может сказываться на общем качестве лечения. Авторы подчёркивают, что “в реальном мире” олмесартан способствует эффективному контролю АД, в том числе, при сахарном диабете и хронической болезни почек [20].

Работая с больными артериальной гипертензией, очень важно сочетать быстроту подбора эффективной терапии и требования к профилю безопасности. Согласно современным рекомендациям, начинать терапию можно с любого из основных классов антигипертензивных средств. Среди них антагонисты рецепторов ангиотензина — одни из наиболее хорошо переносимых и стабильно действующих. В данном классе препаратов олмесартан показал более высокую, в сравнении с другими средствами, силу действия, особенно выраженную при комбинировании с антагонистами кальция (например, лерканидипином) и мочегонными средствами. Переносимость и частота побочных эффектов олмесартана не отличается от других сартанов. Как у пациентов с резистентной артериальной гипертензией в составе комбинации, так и при начале подбора лечения, этот препарат можно рекомендовать как эффективное средство с рядом дополнительных положительных свойств.

## Литература

1. Fagard R. H. Resistant hypertension. *Heart* 2012; 98:254–61.
2. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH\ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 2013; doi:10.1093/eurheart/eh1151 — c.46.
3. Poteshkina N. G. Salt consumption. Cardiovascular system as a target organ. Part III. *Russ J Cardiol* 2012; 6 (98): 84–90. Потешкина Н.Г. Потребление соли. Сердечно-сосудистая система как орган-мишень. Ч.3. *Российский кардиологический журнал*, 2012;6 (98): 84–90.
4. Persell S. D. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension* 2011; 57:1076–80.
5. 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; 30:1656–64.
6. Laurent S., Schlaich M., Esler M. New drugs procedures and devices for hypertension. *Lancet* 2012; 380:591–600.
7. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH\ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 2013; doi:10.1093/eurheart/eh1151 — c.30.
8. Roberie D. R., Elliott W. J. What is the prevalence of resistant hypertension in the United States? *Curr Opin Cardiol*. 2012 Jul; 27 (4):386–91.
9. Ogiwara T., Saruta T., Rakugi H. et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study. *Hypertension* 2010; 56:196–202.
10. Reboldi G., Gentile G., Angeli F. et al. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens* 2011; 29:1253–69.
11. Mavromoustakos T., Agelis G., Durdagi S. AT1 antagonists: a patent review (2008–2012). *Expert Opin Ther Pat*. 2013 Nov; 23 (11):1483–94.
12. Volpe M., Tocci G. Olmesartan in the Treatment of Hypertension in Elderly Patients: a Review of the Primary Evidence. *Drugs Aging*, 2013 — October 30.
13. Miura S. I., Saku K. Recent progress in the treatment of cardiovascular disease using olmesartan. *Clin Exp Hypertens*, 2013; October 28.
14. Saseen J. J., Ghushchyan V., Kaila S. et al. Maintaining Goal Blood Pressures After Switching From Olmesartan to Other Angiotensin Receptor Blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2013 Sep 19. doi: 10.1111/jch.12197.
15. Bramlage P., Zemmrich C., Ketelhut R., et al. Safety, tolerability, and efficacy of a fixed-dose combination of olmesartan 40 mg and hydrochlorothiazide 12.5/25 mg in daily practice. *Vasc Health Risk Manag*. 2013; 9: 475–83.
16. Imai E., Haneda M., Yamasaki T. et al. Effects of dual blockade of the renin-angiotensin system on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy and hypertension in the ORIENT: a post-hoc analysis (ORIENT-Hypertension). *Hypertens Res*. 2013 Sep 12. doi: 10.1038/hr.2013.86.
17. Pelisch N., Hosomi N., Mori H. et al. RAS inhibition attenuates cognitive impairment by reducing blood- brain barrier permeability in hypertensive subjects. *Curr Hypertens Rev* 2013 May; 9 (2):93–8.
18. Sugimoto D. H., Chrysant S. G., Melino M. et al. The TRINITY Study: distribution of systolic blood pressure reductions. *Integr Blood Press Control*. 2013 Jul 12; 6:89–99.
19. Roth E. M., Oparil S., Melino M. et al. Olmesartan/amiodipine/hydrochlorothiazide in obese participants with hypertension: a TRINITY subanalysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013 Aug; 15 (8):584–92.
20. Kario K., Saito I., Kushihiro T. et al. Effect of the angiotensin II receptor antagonist olmesartan on morning home blood pressure in hypertension: HONEST Study at 16 weeks. *J Hum Hypertens*. 2013 Jul 18. doi: 10.1038/jhh.2013.68.