

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(56\).2023.11](https://doi.org/10.34287/MMT.1(56).2023.11)

О. С. Кульбачук, Є. В. Сідь, О. В. Соловійов, А. В. Піскун

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна

O. S. Kulbachuk, E. V. Sid, O. V. Soloviov, A. V. Piskun

State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З РЕЗИСТЕНТНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ НА АМБУЛАТОРНОМУ ЕТАПІ

The algorithm for the treatment of patients with treatment-resistant hypertension at the outpatient stage

Реферат

Щорічно у світі артеріальна гіпертензія є причиною смерті близько в 9 млн випадків. Контроль артеріального тиску у хворих ще не досяг належного рівня, та відсоток резистентної артеріальної гіпертензії залишається високим. Згідно з визначенням American Heart Association тих пацієнтів, чий стан вимагає прийому чотирьох або більше препаратів для контролю АТ, слід вважати резистентними до лікування. Слід розуміти, що неконтрольована АГ не є синонімом РАГ. Наявність РАГ значно збільшує ризик серцево-судинних ускладнень, сприяє серйозному ураженню органів-мішеней. Попередній діагноз РАГ безперечно потребує виключення вторинних АГ, які є досить гетерогенною групою захворювань, що погано розпізнається.

Мета роботи. Ознайомити лікарів загальної практики-сімейної медицини з алгоритмом лікування хворих на резистентну артеріальну гіпертензію на амбулаторному етапі.

Лікування хворих на РАГ необхідно проводити поетапно, з посиленням терапії, використовуючи максимально спрощену схему прийому препаратів. На сьогодні комбінація ІАПФ (периндоприлу), БКК (амлодипіну) і діуретика (індапаміду) розглядається, як найбільш оптимальна потрібна комбінація антигіпертензивних препаратів. Саме для хворих на РАГ сьогодні пропонуються ліки, що містять три антигіпертензивних препарати у одній таблетці.

Висновки. Впровадження алгоритму обстеження хворих на РАГ, рекомендації щодо зміни способу їх життя і поетапний план терапії дозволяють поліпшити контроль рівня АТ.

Abstract

Every year in the world, arterial hypertension is the cause of death in about 9 million cases. Blood pressure control in patients has not yet reached the appropriate level, and the percentage of resistant arterial hypertension remains high. According to the definition of the American Heart Association, those patients whose condition requires taking four or more drugs to control blood pressure should be considered resistant to treatment. It should be understood that uncontrolled hypertension is not synonymous with RAH. The presence of RAH significantly increases the risk of cardiovascular complications, contributes to serious damage to target organs. Preliminary diagnosis of RAH definitely requires the exclusion of secondary hypertension, which is a rather heterogeneous group of diseases that is poorly recognized.

Purpose of the study. To acquaint general practice – family medicine doctors with the algorithm of treatment of patients with resistant arterial hypertension at the ambulatory stage.

Treatment of patients with RAH should be carried out in stages, with increased therapy, using the most simplified scheme of taking drugs. Today, the combination of ACEI (perindopril), BCC (amlodipine) and diuretic (indapamide) is considered as the most optimal triple combination of antihypertensive drugs. Medicines containing three antihypertensive drugs in one tablet are offered precisely for RAH patients.

Conclusions. The implementation of the algorithm for the examination of patients with RAH, recommendations for changing their lifestyle and a step-by-step therapy plan

Лікування хворих на РАГ повинно включати оптимізацію дозувань і призначення раціональних комбінацій антигіпертензивних препаратів з метою посилення синергічних ефектів. Оптимізація фармакоterapiї, за допомогою призначення препаратів з фіксованими комбінаціями може поліпшити контроль прийому препаратів. Фіксована комбінація амлодипіну-індапаміду-периндоприлу може мати важливу перевагу, яка полягає в підвищенні прихильності до лікування завдяки принципу «один день – одна таблетка».

Ключові слова: артеріальний тиск, резистентна артеріальна гіпертензія, антигіпертензивні препарати, периндоприл, амлодипін, індапамід.

allow improving the control of blood pressure. Treatment of patients with RAH should include optimization of dosages and the appointment of rational combinations of antihypertensive drugs in order to enhance synergistic effects. Optimization of pharmacotherapy by prescribing drugs with fixed combinations can improve control of drug administration. The fixed combination of amlodipine-indapamide-perindopril may have the important advantage of increasing treatment adherence due to the principle of «one pill per day».

Keywords: blood pressure, resistant hypertension, antihypertensive drugs, perindopril, amlodipine, indapamide.

ВСТУП

Серцево-судинні захворювання залишаються головною причиною смертності, як у світі, так і в Україні зокрема. Щорічно у світі артеріальна гіпертензія (АГ) є причиною смерті близько в 9 млн випадках. На думку експертів, у зв'язку зі старінням населення, згідно з прогнозами поширеність даної патології надалі буде підвищуватись [1, 2].

За даними досліджень контроль АГ залишає бажати кращого, оскільки не всі пацієнти застосовують ефективну терапію. Кількість пацієнтів зі стійким зниженням до цільового рівня артеріального тиску (АТ) в Україні не перевищує 76,5%, що в більшості випадків на думку експертів пов'язане з нераціональним підбором лікарських препаратів. Однак досягнення цільового рівня АТ не завжди здійсненне, навіть при використанні пацієнтами трьохкомпонентної комбінованої антигіпертензивної схеми лікування. За даними досліджень у 5–30% випадках серед хворих, які не досягли цільового рівня АТ визначається резистентна артеріальна гіпертензія (РАГ) [3, 4].

Згідно з визначенням American Heart Association тих пацієнтів, чий стан вимагає прийому чотирьох або більше препаратів для контролю АТ, слід вважати резистентними до лікування. Слід чітко розуміти, що неконтрольована АГ не є синонімом РАГ. До першої відносять недостатній контроль АТ внаслідок низької прихильності пацієнтів до лікування або неадекватного режиму терапії. Існує також поняття псевдорезистентності – стану, що найчастіше обумовлений некоректною технікою вимірювання АТ, низькою прихильністю до лікування, одночасним застосуванням стероїдних, нестероїдних протизапальних препаратів, оральних контрацептивів, засобів для схуднення, лікарських рослин тощо [5, 6].

За визначенням ESC/ESH (2018) артеріальна гіпертензія вважається резистентною, коли

не вдається досягти зниження офісних показників систолічного АТ < 140 мм рт. ст. і/або діастолічного АТ < 90 мм рт. ст., відповідно, при цьому неадекватний контроль АТ підтверджений за допомогою добового моніторування АТ у пацієнтів з підтвердженою прихильністю до трьохкомпонентної терапії. Дослідження поширеності РАГ досить обмежені, істина поширеність її ймовірно становить < 10% серед хворих на тлі терапії [7, 8].

Постановка проблеми. Наявність РАГ значно збільшує ризик серцево-судинних ускладнень, сприяє серйозному ураженню органів-мішеней. Виявлена у пацієнтів РАГ, ідентифікує їх, як групу високого ризику, що потребує проведення додаткових спеціальних діагностичних і терапевтичних заходів. Наприклад, синдром нічного апное, первинний альдостеронізм, стеноз ниркових артерій, феохромоцитома, коарктація аорти нерідко стають основною причиною РАГ [9, 10].

МЕТА РОБОТИ

Ознайомити лікарів загальної практики-сімейної медицини з алгоритмом лікування хворих на резистентну артеріальну гіпертензію на амбулаторному етапі.

Перш ніж розпочинати корекцію медикаментозної терапії, необхідно ретельно обстежити пацієнта з РАГ та підтвердити справжню резистентність АГ. Діагноз резистентної гіпертензії вимагає отримання наступної детальної інформації [11, 12]:

- анамнез пацієнта, включаючи особливості способу життя, прийому лікарських препаратів, кількості вживаного алкоголю або інших субстанцій;
- характер антигіпертензивної терапії та дози препаратів;
- фізикальний огляд, особливу увагу слід приділити виявленню ознак вторинної АГ;
- підтвердження резистентності до лікування за допомогою добового моніторування АТ;

- лабораторні обстеження з метою виявлення електролітних порушень, виявлення дисфункції нирок, цукрового діабету та ознак вторинної АГ;
 - підтвердження прихильності пацієнта до антигіпертензивної терапії.

Незважаючи на те, що діагноз РАГ поширений у клінічній практиці, він часто помилково встановлюється пацієнтам з АГ, які важко піддаються лікуванню. Усунення зворотних факторів, що призводять до розвитку РАГ, таких як низька прихильність до лікування, не оптимально підібрана терапія, призводить до поліпшення прогнозу для цих хворих. Для виключення псевдорезистентності необхідно ретельно оцінювати комплаєнтність, дотримуватись правил вимірювання АТ, крім того, всім пацієнтам з РАГ необхідно проводити добове моніторування АТ [13, 14].

З метою подолання низької прихильності до лікування АГ слід рекомендувати застосовувати оцінку і відбір хворих з низьким комплаєнсом за допомогою шкали Моріскі-Гріна. Тест за цією шкалою повинен бути застосований ще на початку лікування пацієнтів з АГ, оскільки дозволяє лікарю зрозуміти наскільки пацієнт прихильний до лікування і буде вірно виконувати призначення. Адже тільки точне і правильне виконання призначень здатне принести максимальний позитивний ефект від терапії і запобігти розвитку ускладнень [15].

Попередній діагноз РАГ безперечно потребує виключення вторинних АГ, які є досить гетерогенною групою захворювань, що погано розпізнається. Можливу вторинну АГ слід припустити у таких ситуаціях, коли [16, 17]:

- вік пацієнта молодше 45 років;
- раптовий початок АГ з кризовим перебігом або при стабілізації АТ на високих цифрах; наяв- наяв систоло-діастолічна АГ;
- швидкий розвиток клінічно значимих уражень органів-мішеней;
- відсутність АГ у близьких родичів.

Наступним етапом ведення пацієнтів із РАГ є власне корекція антигіпертензивної терапії. Як правило, на момент звернення до лікаря пацієнт вже приймає якісь антигіпертензивні препарати різних класів. Наразі для лікування зазначеної категорії пацієнтів на першому етапі, згідно з Європейськими рекомендаціями (ESH, 2018), пропонується трьохкомпонентна схема, що включає блокатор кальцієвих каналів (БКК), інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину і тіазидний діуретик. Застосування препаратів з трьох різних фармакологічних класів ефективно знижує рівень артеріального тиску, шляхом взаємодоповнюючих механізмів дії. Препарати призначаються в максимальних дозах або таких, що максимальні індивідуально для пацієнта [18].

На думку експертів найбільш розумною тактикою ведення таких пацієнтів є повна заміна

схеми лікування. Згідно з даними досліджень, застосування у такій ситуації нової трикомпонентної комбінації: блокатора ренін-ангіотензинової системи, діуретика та антагоніста кальцію, що призначаються у максимально переносимих або максимальних терапевтичних дозах, дозволяє досягти цільового артеріального тиску у 30–50% пацієнтів, що призводить до зникнення формальних критеріїв РАГ [19, 20].

Лікування пацієнтів із резистентною АГ є складним завданням як в плані підбору препаратів, так і в плані урахування доказової бази. У разі застосування чотирьох та більше препаратів у сучасній фармакотерапії розглядаються такі можливості [21, 22, 23]:

- комбінація двох діуретиків з різними механізмами дії (тіазидний/тіазидоподібний та петльовий, наприклад гідрохлортіазид у фіксованій комбінації з торасемідом або амilorидом, ксипамід у поєднанні з торасемідом або комбінація альдостерон/еплеренон + торасемід);
- застосування α_1 -адреноблокатора, наприклад урапідилу;
- застосування симпатолітика, наприклад мексонідину, вазодилатора (гідралазину, міноксидилу) або нітрату;
- комбінація двох блокаторів кальцієвих каналів різних груп, а саме: дигідропіридинового та недигідропіридинового;
- подвійна/потрійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (ІАПФ/БРА + прямий інгібітор реніну + альдостерон/еплеренон – обережно у разі зниження швидкості клубочкової фільтрації та у пацієнтів похилого віку).

Отримані у ході спостережень за пацієнтами з РАГ данні свідчать, що резистентність до лікування частково спричинена непризначенням діуретиків або призначенням їх у недостатніх дозах. Підвищення дози або зміна класу діуретичного препарату згідно зі станом функції нирок пацієнта значно покращує контроль АГ [24, 25].

Лікування хворих на РАГ необхідно проводити поетапно, з посиленням терапії, використовуючи максимально спрощену схему прийому препаратів. На сьогодні комбінація ІАПФ (периндоприлу), БКК (амлодипіну) і діуретика (індапаміду) розглядалася, як найбільш оптимальна потрійна комбінація антигіпертензивних препаратів. Переконалива доказова база і багаторічний клінічний досвід застосування дозволяють і периндоприлу, і амлодипіну, і індапаміду претендувати на лідерство в своїх фармакологічних групах. Також поєднання ІАПФ та дигідропіридинового антагоністу кальцію є однією з найбільш актуальних комбінацій у відношенні органопroteкції. Цікавим є підхід призначення трикомпонентного комбінованого препарату, що містить ІАПФ периндоприл, БКК амлодипін і діуретик індапамід. Саме для хворих на РАГ сьогодні пропонуються ліки, що містять

три антигіпертензивних препарати у одній таблетці [26, 27, 28].

Щодо визначення режиму дозування препаратів у разі резистентної АГ, то відомо, що в пацієнтів, які приймають принаймні один із гіпотензивних препаратів перед сном, спостерігається кращий контроль АТ протягом доби. Враховуючи дані досліджень, які свідчать, що високий нічний рівень АТ є більш чітким предиктором кардіоваскулярних подій ніж денний, це може бути особливо важливим моментом призначення препаратів [29, 30, 31].

Таким чином, підсумовуючи, можна сказати, що в даний час проблема РАД залишається актуальною. У значної частки пацієнтів модифікація факторів ризику, підвищення прихильності до терапії дозволяє досягти цільового АТ. Однак залишаються не вирішеними питання, такі як призначення комбінації трьох або більше лікарських засобів, що вимагає оцінки результатів застосування препаратів, їх побічних дій; враховування при обранні схеми лікування коморбідних захворювань, таких як хронічна хвороба нирок або цукровий діабет; а також проблемою може стати фінансові можливості хворого. Як і раніше, на сьогодні немає великих клінічних досліджень щодо подальшого ведення пацієнтів з РАГ, через що незрозуміло, в якій послідовності

і яким чином більш ефективно комбінувати препарати. Також існує потреба точно оцінювати ефективність терапії діуретиками у цієї групи хворих. Хоча численні дослідження вказують на затримку рідини, як вагому причину розвитку резистентності до лікування АГ, сьогодні недостатньо інформації про терапію діуретиками та альтернативне лікування.

ВИСНОВКИ

1. Впровадження алгоритму обстеження хворих на РАГ, рекомендації щодо зміни способу їх життя і поетапний план терапії дозволяють поліпшити контроль рівня АТ.

2. Лікування хворих на РАГ повинно включати оптимізацію дозувань і призначення раціональних комбінацій антигіпертензивних препаратів з метою посилення синергічних ефектів.

3. Оптимізація фармакотерапії, за допомогою призначення препаратів з фіксованими комбінаціями може поліпшити контроль прийому препаратів.

4. Фіксована комбінація амлодипіну-індапаміду-периндоприлу може мати важливу перевагу, яка полягає в підвищенні прихильності до лікування завдяки принципу «один день – одна таблетка».

REFERENCES

1. Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The global burden of cardiovascular diseases and risk factors: 2020 and beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74 (20): 2529–2532.
2. Gheorghe A, Griffiths U, Murphy A, et al. The economic burden of cardiovascular disease and hypertension in low-and middle-income countries: a systematic review. *BMC public health*. 2018; 18 (1): 1–11.
3. elujko VY. Realy lechenyja arterial'noj gypertenzyu v Ukrainy: rezul'taty kogortnogo yssledovanyja SYSTEMA-2. *Ukrai'ns'kyj kardiologichnyj zhurnal*. 2018; 1: 13–20.
4. Svishhenko JeP. Kliniko-demografichni harakterystyky pacijentiv z upershe vyjavlenoju arterial'noju gipertenzijeju: rezul'taty doslidzhennja START. *Ukrai'ns'kyj kardiologichnyj zhurnal*. 2017; 6: 14–23.
5. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2018; 72 (5): e53–e90.
6. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, et al. Measurement of blood pressure in humans: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2019; 73 (5): e35–e66.
7. Williams B., Mancia G., Spiering W. 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 (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European heart journal*. 2018; 39 (33): 3021–3104.
8. Kim S, Park JJ, Shin MS, et al. Apparent treatment-resistant hypertension among ambulatory hypertensive patients: a cross-sectional study from 13 general hospitals. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2021; 36 (4): 888–897.
9. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012; 125 (13): 1635–1642.
10. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018; 71 (19): e127–e248.
11. Denolle T, Chamontin B, Doll G, et al. Management of resistant hypertension: expert

consensus statement from the French Society of Hypertension, an affiliate of the French Society of Cardiology. *Journal of Human Hypertension*. 2016; 30 (11): 657–663.

12. Flack JM, Adekola B. Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines. *Trends in cardiovascular medicine*. 2020; 30 (3): 160–164.

13. Acelajado MC, Hughes ZH, Oparil S, et al. Treatment of resistant and refractory hypertension. *Circulation research*. 2019; 124 (7): 1061–1070.

14. Veglio F, Mulatero P. Resistant or refractory hypertension: it is not just the of number of drugs. *Journal of Hypertension*. 2021; 39 (3): 589–591.

15. Estrada D, Sierra C, Soriano RM, et al. Grade of knowledge of hypertension in hypertensive patients. *Enfermería Clínica (English Edition)*. 2020; 30 (2): 99–107.

16. Hwang AY, Dietrich E, Pepine CJ, et al. Resistant hypertension: mechanisms and treatment. *Current Hypertension Reports*. 2017; 19 (7): 1–11.

17. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen?. *European heart journal*. 2014; 35 (19): 1245–1254.

18. Haeusler KG, Huttner HB, Kuramatsu JB. Comment on 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2019; 40 (25): 2092–2092.

19. Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, et al. Hypertension Canada's 2020 comprehensive guidelines for the prevention, diagnosis, risk assessment, and treatment of hypertension in adults and children. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020; 36 (5): 596–624.

20. Hwang AY, Dave CV, Smith SM. Use of prescription medications that potentially interfere with blood pressure control in new-onset hypertension and treatment-resistant hypertension. *American journal of hypertension*. 2018; 31 (12): 1324–1331.

21. Wei FF, Zhang ZY, Huang QF, et al. Diagnosis and management of resistant hypertension: state of the art. *Nature Reviews Nephrology*. 2018; 14 (7): 428–441.

22. Ruilope LM, Rodríguez-Sánchez E, Navarro-García JA, et al. Resistant hypertension: new insights and therapeutic perspectives. *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2020; 6 (3): 188–193.

23. Chernova I, Krishnan N. Resistant hypertension updated guidelines. *Current Cardiology Reports*. 2019; 21 (10): 1–10.

24. Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *American journal of hypertension*. 2015; 28 (3): 355–361.

25. Sheth G, Joshi K. Role of spironolactone in patients with resistant hypertension: A narrative review. *Heart India*. 2021; 9 (1): 3–11.

26. de la Sierra A, Armario P, Oliveras A, et al. Antihypertensive drug use in resistant and nonresistant hypertension and in controlled and uncontrolled resistant hypertension. *Journal of Hypertension*. 2018; 36 (7): 1563–1570.

27. Ábrahám G, Dézsi CA. The antihypertensive efficacy of the triple fixed combination of perindopril, indapamide, and amlodipine: the results of the PETRA study. *Advances in Therapy*. 2017; 34 (7): 1753–1763.

28. Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. *Clinical drug investigation*. 2014; 34 (10): 701–708.

29. Narita K, Hoshide S, Kario K. Association of treatment-resistant hypertension defined by home blood pressure monitoring with cardiovascular outcome. *Hypertension Research*. 2022; 45 (1): 75–86.

30. Kario K, Hoshide S, Narita K, et al. Cardiovascular prognosis in drug-resistant hypertension stratified by 24-hour ambulatory blood pressure: the JAMP study. *Hypertension*. 2021; 78 (6): 1781–1790.

31. Kreutz R, Scholze J, Douros A. Single-pill triple fixed dose combination therapy with single component drug monitoring in treatment-resistant hypertension: a pilot study. *Current Vascular Pharmacology*. 2018; 16 (2): 197–203.

Стаття надійшла до редакції 18.01.2023