

## Минералокортикоидный эксцесс и гипертрофия левого желудочка

*А.В. Барсуков, З.В. Багаева, Д.В. Кадин, В.Л. Баранов, С.Б. Шустов*

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

### Резюме

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) — одна из наиболее часто встречающихся причин вторичной артериальной гипертензии. Минералокортикоидный эксцесс является самостоятельным мощным фактором патогенеза гипертрофии левого желудочка и его диастолической дисфункции. Степень участия гормонов-предшественников альдостерона, обладающих минералокортикоидной активностью, в развитии ремоделирования левого желудочка неизвестна. В статье приведено два клинических случая, касающихся особенностей влияния различных минералокортикоидов на структурно-функциональное состояние левого желудочка.

**Ключевые слова:** первичный гиперальдостеронизм, гипертрофия левого желудочка, альдостерон, 11-дезоксикортикостерон.

### Mineralocorticoid excess and left ventricular hypertrophy

*Barsukov A.V., Bagaeva Z.V., Kadin D.V., Baranov V.L., Shustov S.B.*

*Military medical academy, St-Petersburg*

### Resume

Primary aldosteronism is one of the most prevalent reasons of secondary hypertension. Mineralocorticoid excess is an independent powerful pathogenic factor of left ventricular hypertrophy and its diastolic dysfunction. The degree of participation of aldosterone precursors in left ventricular remodeling is unknown. Two case reports concerning the peculiarities of different mineralocorticoid influence on left ventricle structure and function are described in the paper.

**Key words:** primary aldosteronism, left ventricular hypertrophy, aldosterone, 11-desoxycorticosterone.

*Статья поступила в редакцию: 12.08.08. и принята к печати: 13.08.08.*

Сегодня участие минералокортикоидов в развитии артериальной гипертензии (АГ) и связанных с ней последствий не вызывает сомнений. Более полувека назад J.W. Conn описал клинический случай опухоли коры надпочечника у пациентки, тем самым открыв новое направление по изучению проблемы первичного гиперальдостеронизма (ПГА) [1]. ПГА — заболевание, обусловленное чрезмерной и не зависимой (или частично зависимой) от ренин-ангиотензиновой системы (РАС) продукцией альдостерона корой надпочечников, характеризующееся развитием АГ в сочетании с низкой активностью ренина плазмы (АРП), достаточно часто возникающей гипокалиемией и метаболическим алкалозом [2]. ПГА, являющийся одной из наиболее важных причин вторичных гипертензий, представляет собой классический пример так называемого минералокортикоидного эксцесса.

Рассматриваемое заболевание распространено в популяции значительно чаще, чем предполагали ранее. По данным северо-итальянского популяционного исследования PARY, выполненного на базе гипертензиологических центров, частота встречаемости ПГА среди пациентов, обратившихся за помощью или направленных на обследование в эти специализированные учреждения, составила 11,2%, включив в себя 4,8% субъектов с альдостерон-продуцирующими аденомами и 6,4% лиц с двусторонней неопухолевой гиперплазией надпочечников [3].

Наиболее характерным, хотя и малоспецифичным признаком ПГА является АГ, которая может быть един-

ственным симптомом заболевания. По своему характеру гипертензия чаще мягкая или умеренная, хотя иногда может принимать тяжелое и даже злокачественное течение [2]. G. Favia et al. (1992) [4], обследовав 52 пациентов с синдромом Конна, пришли к заключению, что диастолическое артериальное давление (АД) у каждого из них оказалось выше 105, достигая в отдельных случаях 140 мм рт. ст. Важность своевременной диагностики ПГА с уточнением морфологической формы заболевания приобретает особое звучание, учитывая существующие представления об ассоциированных с АГ поражениях органов-мишеней. Наряду с ранним развитием ГЛЖ, у больных ПГА значительно возрастает риск возникновения микроальбуминурии, ишемического и геморрагического инсульта, метаболического синдрома [5, 6].

Твердо доказанной в клинических и экспериментальных исследованиях является роль минералокортикоидов в генезе АГ, как эссенциального, так и иного происхождения. Увеличение секреции альдостерона, наблюдаемое в пределах физиологического диапазона значений, а тем более при его патологической гиперпродукции, может способствовать повышению АД посредством различных механизмов. Альдостерон стимулирует задержку натрия почками [7], потенцирует вазоконстрикторное и ремоделирующее действие ангиотензина-II [8], усиливает оксидативный стресс, нарушает функцию эндотелия и сосудистый комплайнс [9]. Описаны прогипертензивные эффекты альдостерона, опосредуемые через центральную нервную систему [10]. Поскольку рецепторы к альдостерону широко представлены в разнообразных

тканях — сосудистой стенке, миокарде, почках, головном мозге, то сывороточный уровень этого гормона, по-видимому, не может в полной мере отражать его влияние на АД.

При проспективном наблюдении в течение четырёх лет за 1688 нормотензивными субъектами в возрасте 55 лет из Фремингемской популяции оказалось, что к моменту завершения исследования АГ была верифицирована у 14,8% из них [11]. При стратификации испытуемых на квартили в зависимости от исходных значений концентрации альдостерона в крови (в пределах нормального диапазона величин) оказалось, что те лица, которые имели наибольшие уровни этого гормона, в 1,6 раза сильнее рисковали возникновением АГ за период наблюдения, чем испытуемые с наименьшими значениями альдостеронемии. Наиболее выраженный прирост АД в ходе этого исследования был отмечен у тех субъектов, у которых высоко нормальный уровень альдостерона в крови сочетался с повышенным пищевым потреблением хлорида натрия.

Широко распространенным следствием АГ любого генеза является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), тяжесть и тип которой существенно варьируют в зависимости от особенностей влияния генетических, демографических и гемодинамических факторов. Рост массы сердечной мышцы в определенной степени модулируется трофическими эффектами нейрогормонов. РААС играет важную роль в патогенезе ГЛЖ [11–12]. Ангиотензин-II приводит к возникновению гипертрофии и/или гиперплазии кардиомиоцитов, в то время как эффекты альдостерона имеют отношение к внеклеточному матриксу и отложению коллагена, стимулируя развитие фиброза в миокарде [13–14].

Применительно к ГЛЖ значимость клеточных механизмов, присущих альдостерону, доказывается наличием четкой взаимосвязи между его содержанием в сыворотке крови и величиной массы миокарда ЛЖ у лиц с эссенциальной АГ [15]. Пациенты с эссенциальной АГ, у которых уровень альдостерона относительно повышен (в пределах физиологического диапазона значений), склонны к развитию скорее концентрической ГЛЖ, нежели эксцентрической. Перегрузка давлением в сочетании с нейрогормональными эффектами, в частности присутствующими альдостерону, оказывают аддитивное действие на увеличение массы сердца и его ремоделирование.

При обследовании 615 человек среднего возраста из общей популяции H. Schunkert et al. (1997) [16] изучили влияние гормонов РААС на структурные показатели ЛЖ. Авторы показали, что как у мужчин, так и у женщин сывороточный уровень альдостерона, а также активность ангиотензин-превращающего фермента коррелировали с толщиной межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ. У женщин величина секреции альдостерона была также достоверно связана с массой миокарда ЛЖ. Примечательно, что авторам не удалось обнаружить корреляции между содержанием в крови проренина, ренина, ангиотензиногена с одной стороны и толщиной стенок сердца с другой.

На протяжении последних двух десятилетий внимание исследователей привлекает состояние сердечной мышцы при ПГА, что, вероятно, объясняется совершенствованием методов диагностики данного

заболевания. Как и гипертензия, гипертрофия миокарда ЛЖ, по признанию большинства авторов, имеет место практически у всех пациентов [17–19]. Вместе с тем, G.P. Rossi et al. (1996) [20] при обследовании 34 больных с альдостеромой обнаружили признаки патологического утолщения миокарда только у половины из них (у 9 — ГЛЖ и у 8 — концентрическое ремоделирование ЛЖ). В последнем случае, однако, можно предположить, что отсутствие ГЛЖ у части больных обусловлено относительно небольшой продолжительностью заболевания, свидетельствуя о своевременности диагностики ПГА и вызванной им симптоматической АГ.

По данным ряда литературных источников, при практически одинаковой степени повышения АД и длительности гипертензивного анамнеза, сравнимых значениях индекса массы тела, сопоставимых демографических характеристиках обследованных лиц пациенты с синдромом Конна имели большие значения индекса массы миокарда ЛЖ по сравнению с больными эссенциальной [17, 20] и реноваскулярной [21] гипертонией, лицами с синдромом Кушинга и феохромоцитомой [22–23]. Данные о геометрических характеристиках ГЛЖ при синдроме Конна противоречивы. Так, А.П. Юренев и соавт. (1987) [17] указали на частое выявление в этой группе больных асимметричной септальной гипертрофии, которая имела место у 50 % из обследованных ими лиц, тогда как Е.Д. Космачева и соавт. (1991) [18] выявили диспропорциональное утолщение межжелудочковой перегородки только у 1 из 16 пациентов. G.P. Rossi et al. (1996) [20] сообщили о возможности формирования у больных ПГА концентрического ремоделирования ЛЖ. По данным Y. Shigematsu et al. (1997) [24], для пациентов с альдостеромой характерно развитие эксцентрической гипертрофии ЛЖ. K. Matsumura et al. (2006) [21] отметили, что среди пациентов с ПГА отчетливо преобладали лица с концентрическими вариантами ремоделирования и гипертрофии ЛЖ.

В результате выполненной сотрудниками нашей кафедры эхокардиографической оценки группы пациентов с альдостерон-продуцирующими аденомами надпочечников оказалось, что преобладающим типом геометрической адаптации ЛЖ была симметричная концентрическая гипертрофия, которая обнаруживалась у 6 из 8 испытуемых (75%). У оставшихся 2 пациентов (25%) индекс массы миокарда не превышал нормальных значений, но имело место концентрическое ремоделирование ЛЖ [25].

Ведущая роль в ремоделировании миокарда у пациентов с синдромом Конна принадлежит объемным и гуморальным факторам [22], хотя вклад каждого из них в формирование тех или иных изменений, по-видимому, неодинаков. Так, А.П. Юренев и соавт. (1997) [17] полагают, что развитие ГЛЖ у лиц с альдостеромой обусловлено преимущественно гемодинамическими сдвигами, поскольку авторам не удалось выявить связи между массой миокарда больных ПГА и содержанием альдостерона в сыворотке крови. Не исключается, однако, что альдостерон может влиять на ГЛЖ косвенно, модулируя локальную симпатическую активность сердца [26].

В многочисленных экспериментальных исследованиях, выполненных на животных моделях, показано, что альдостерон стимулирует развитие фиброза в

миокарде, однако подобных данных, полученных в реальной клинической практике, описано значительно меньше. С. G. Brilla et al. (1992) [27] убедительно доказали в эксперименте, что миокардиальный фиброз, развивающийся при синдроме Конна, обусловлен не повышенной нагрузкой на миокард, а непосредственно гиперальдостеронизмом. Так, авторы установили, что в культуре взрослых фибробластов сердца альдостерон через кортикоидные рецепторы 1 типа стимулирует синтез коллагена. При изучении состояния сердечной мышцы у крыс с лабораторными моделями первичного и вторичного альдостеронизма с помощью видеоденситометрии С. G. Brilla et al. (1993) [28] обнаружили достоверное увеличение площади периваскулярного коллагена и объемной фракции коллагена в интерстиции. Триггерный эффект альдостерона в отношении фиброза сердечной мышцы, вероятно, определяется влиянием данного гормона на активность фермента коллагеназы [29]. По данным С. G. Brilla et al. (1993) [28], альдостерон усиливает экспрессию гена коллагена III типа в кардиальных фибробластах, подавляя активность коллагеназы. Вместе с этим, объяснить утолщение стенок сердца только лишь усилением депозиции коллагена, по мнению исследователей, не вполне верно, поскольку в норме масса миокардиального коллагена составляет не более чем 0,02 г на 1 г «мокрой» ткани миокарда. И даже допустив заметное увеличение массы коллагена, следует усомниться в том, что это само по себе приведет к значительной ГЛЖ у пациента с ПГА. Без гистологического исследования миокарда, выполнение которого в реальных клинических условиях представляется маловероятным по этическим соображениям, окончательное суждение по данному вопросу не будет высказано.

ПГА сопровождается увеличением ультразвуковой плотности миокарда, нарушениями наполнения ЛЖ и его диастолической функции вследствие развития обширного фиброза, удлинением интервала QT на ЭКГ [30, 31], увеличением жесткости стенки крупных артерий [32]. Т. А. Сахнова и соавт. (1995) [19] при обследовании 8 больных с синдромом Конна у 5 из них выявили отчетливые признаки диастолической дисфункции ЛЖ в виде удлинения времени изоволюметрического расслабления (ВИВР) и уменьшения отношения  $V_e/V_a < 1$ . А. П. Юрнев и соавт. (1997) [17], изучавшие состояние миокарда у 18 пациентов с гиперальдостеронизмом, также обнаружили значительное увеличение ВИВР, при этом объем крови, притекающей в ЛЖ в фазу быстрого наполнения, оказался существенно снижен. Заслуживает внимания тот факт, что степень выявленной авторами диастолической дисфункции у лиц с ПГА была достоверно выше, чем у пациентов с гипертонической болезнью при одинаковых значениях массы миокарда и АД. Сходные результаты получили G. P Rossi et al. (1996, 1997) [20, 31].

По данным, полученным сотрудниками нашей кафедры [25], у всех восьми обследованных больных ПГА на фоне нормальной сократимости миокарда наблюдалось статистически значимое нарушение диастолической функции ЛЖ, проявлявшееся перераспределением скоростных показателей трансмитрального кровотока за счет возрастания вклада в наполнение ЛЖ систолы предсердия, а также увеличением времени замедления

раннего наполнения и значительным удлинением фазы изометрического расслабления. Ухудшение релаксации миокарда ЛЖ у пациентов с ПГА сопровождалось достоверным повышением конечного диастолического давления в его полости.

Существует мнение, что ведущая роль в развитии диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с синдромом Конна принадлежит не столько увеличению массы миокарда под влиянием возросшей постнагрузки, сколько индуцированному гиперальдостеронизмом миокардиальному фиброзу [17, 33]. Некоторые исследователи полагают, что нарушение релаксации миокарда при данном заболевании обусловлено нарушением обмена внутриклеточного кальция [34]. Свообразной клинической моделью альдостерон-индуцируемого структурно-функционального ремоделирования сердца могут служить пациенты с синдромом Барттера, при котором гиперальдостеронизм носит вторичный характер и не сопровождается АГ. U. Schmitz et al. (1994) [35], проводившие ЭхоКГ таким больным, показали, что несмотря на нормальные значения АД и массы миокарда, у них присутствуют существенные нарушения показателей трансмитрального кровотока.

Вопрос относительно степени участия в ремоделировании органов-мишеней других минералокортикоидов — предшественников альдостерона — изучен значительно меньше. До настоящего времени, несмотря на имеющиеся описания клинических случаев пациентов (чаще женского пола) с 11-дезоксикортикостерон-продуцирующими аденомами надпочечников, практически отсутствуют сведения об их влиянии на развитие ремоделирования миокарда. Допуская, что минералокортикоидная активность предшественника альдостерона — 11-дезоксикортикостерона примерно в 30 раз ниже, чем у альдостерона, следует предположить и потенциально меньшее воздействие на соответствующий стероидный рецептор в органах, в том числе и миокарде.

Нами был обследован пациент С., 50 лет, на протяжении 25 лет страдающий практически бессимптомно протекающей АГ. В течение первых 10–12 лет заболевание характеризовалось лабильными подъемами АД в мягком диапазоне. Последние 10 лет заболевание протекает с умеренно высокими цифрами систолического и диастолического АД (160–180/100–110 мм рт. ст.) без тенденции к их спонтанной нормализации и периодическими гипертоническими кризами (до 200/120 мм рт. ст.). Различные схемы антигипертензивной терапии были неэффективными. Приведем основные лабораторные показатели на период обследования (июнь 2008 г.). Уровень калиемии составил 2,7 ммоль/л (норма 3,6–5,0). Показатели РААС крови, оцененные в базальном состоянии на фоне двухнедельной отмены гипотензивных средств: активность ренина плазмы (АРП) 0,05 нг/мл/час (норма 0,5–1,9), альдостерон 35 пг/мл (норма 10–105), 11-дезоксикортикостерон 5,0 нг/мл (норма < 2), кортикостерон 2 нг/мл (норма < 2). Уровень кортизола крови в утренние часы составил 467 нмоль/л (норма 250–850), а суточной экскреции 17–ОКС — 18 мкмоль/сут (норма 5,2–13,5). На фоне малого дексаметазонового теста было отмечено значительное подавление кортикостероид-продуцирующей функции надпочечников (кортизол — 5 нмоль/л, а суточной экскреции 17–ОКС — 1,7 мкмоль/сут).

Данные компьютерной томографии показали наличие округлого образования с четкими ровными контурами в области перехода медиальной ножки в тело правого надпочечника размером 11\*12 мм, плотностью 47–49 HU и увеличением плотности до 59–63 HU на фоне введения контраста.

Таким образом, в результате комплексного обследования у больного удалось клинически диагностировать 11-дезоксикортикостерон-продуцирующую опухоль правого надпочечника (систолю-диастолическая АГ, гипокалиемия, низкая АРП, нормальный уровень альдостерона крови, стремящийся к нижней границе нормы, повышенный уровень 11-дезоксикортикостерона). В контексте данной работы акцентируем внимание на отсутствии заметного ремоделирования сердца. Так, несмотря на 25-летний анамнез АГ, индекс массы миокарда ЛЖ оказался нормальным (!) – 108 г/м<sup>2</sup> при незначительной диастолической дисфункции ЛЖ ( $V_e/V_a=0,71$ ).

Частота ассоциированных с ПГА сердечно-сосудистых осложнений может быть снижена вследствие фармакологической блокады минералокортикоидных рецепторов или адrenaлэктомии [9]. Особый клинический интерес вызывает проблема обратимости кардиальных нарушений после радикального хирургического лечения синдрома Конна и консервативного патогенетического лечения безопухолевого форм ПГА. Установлено, что АГ у определенной части пациентов способна сохраняться длительное время после удаления альдостеромы, хотя данные литературы относительно частоты этого феномена весьма противоречивы. Предполагается, что эффективность операции в отношении устранения АГ у больных альдостеромой во многом зависит от длительности заболевания [36, 37]. Сохранение АГ после радикального устранения гиперальдостеронизма может быть обусловлено формированием необратимых изменений в сосудах и почках [38]. В патогенезе резидуальной гипертензии у пациентов, перенесших хирургическое лечение ПГА, определенную роль может играть активация РАС и, у части из них; неполное восстановление депрессорных регуляторных, в частности простагландиновой, систем [39].

Данные литературы относительно влияния радикального лечения синдрома Конна на степень ГЛЖ неоднозначны. Некоторые авторы сообщают о возможности полной нормализации массы миокарда у лиц, страдавших ПГА, после устранения гормональных нарушений [19]. По другим сведениям, у большинства пациентов, перенесших оперативное удаление альдостеромы, гипертрофия сердечной мышцы уменьшается, но полного ее регресса не происходит. Так, Е.Д. Космачева и соавт. (1991) [18], наблюдавшие 10 больных ПГА в течение полугода после радикального хирургического лечения, установили, что за это время масса миокарда у обследованных лиц достоверно снизилась, тогда как толщина стенок сердца не претерпела существенных изменений по сравнению с состоянием до операции. Из этого, по-видимому, следует, что уменьшение массы миокарда ЛЖ произошло, в первую очередь, за счёт уменьшения размера его полости. Сходные данные привели А.П. Юренев и соавт. (1987) [17], которые осуществили ЭхоКГ у 5 пациентов, прооперированных по поводу

синдрома Конна, и обнаружили, что масса миокарда у обследованных заметно превышала таковую у здоровых людей. Т. Denolle et al. (2000) [22] также выявили некоторый регресс ГЛЖ у пациентов, перенесших адrenaлэктомию по поводу альдостеромы, при этом масса миокарда уменьшилась в среднем на 18 % по сравнению с показателями до лечения. Следует отметить, что степень уменьшения массы миокарда у обследованных не коррелировала со снижением АД, в связи с чем авторы делают вывод об участии в патогенезе резидуальных изменений сердечной мышцы не только гемодинамических, но и некоторых гуморальных факторов [22]. Не исключено, что одним из таких факторов может быть повышенная активность РАС.

G. Giacchetti et al. (2007) [40] проанализировали отдаленные последствия адrenaлэктомии у 25 больных с синдромом Конна (период наблюдения 34,4 ± 6 месяцев), а также фармакотерапии 36 пациентов с идиопатическим гиперальдостеронизмом (период наблюдения 55, ± 6 месяцев) в отношении показателей структуры ЛЖ. У тех лиц с альдостеромой, у которых оперативное лечение привело к нормализации АД, было отмечено достоверное уменьшение массы миокарда ЛЖ ( $p<0,05$ ), в то время как у пациентов с безопухоловой формой заболевания консервативное лечение не привело к значительному регрессу ГЛЖ ( $p>0,05$ ), несмотря на существенное снижение АД. Отсутствие явного антиремоделирующего эффекта фармакотерапии у пациентов с идиопатическим гиперальдостеронизмом авторы связали с невысоким лекарственным комплайнсом, а также недостижением целевого уровня АД в среднем по группе испытуемых. Нельзя также не учитывать то обстоятельство, что мощная антигипертензивная терапия, включающая спиронолактон, может вызывать реактивное возрастание активности РАС с последующей гиперпродукцией альдостерона [6, 20].

Функциональное состояние сердца у больных, перенесших хирургическое лечение ПГА, остается мало изученным, а имеющиеся на этот счет литературные сведения противоречивы. По данным Т.А. Сахновой и соавт. (1995) [19], в течение года после хирургического удаления альдостеромы показатели транзитрального кровотока нормализовались лишь у 50 % больных. G.P. Rossi et al. (1996) [20], обследовав 34 пациента с ПГА (21 пациент с альдостеромой и 13 пациентов с безопухоловой гиперплазией надпочечников) и столько же субъектов с эссенциальной гипертензией, сопоставимых по полу, возрасту, расе, длительности гипертензивного анамнеза, индексу массы тела, показали явное превосходство первых над вторыми по величинам массы миокарда ЛЖ, частоте встречаемости концентрических форм ГЛЖ, а также случаев диастолической дисфункции ЛЖ. Через 1 год наблюдения те пациенты с ПГА, которые были успешно прооперированы, продемонстрировали достоверное улучшение структурных показателей ЛЖ и его диастолической функции. Лица же с безопухоловой формой заболевания, находившиеся в течение года на консервативном лечении, не отреагировали существенным изменением структурно-функционального состояния ЛЖ. По данным Г.Г. Арабидзе и соавт. (1999) [41], достоверный регресс ГЛЖ и улучшение диастолической функции ЛЖ могут быть отмечены не ранее, чем

через 1 год после успешной адреналэктомии у пациентов с альдостеромой. Несмотря на нормализацию массы миокарда ЛЖ, полного восстановления диастолической функции ЛЖ в отдалённом периоде, составившем до 5 лет, не произошло.

По нашим данным [25], в отдаленные сроки после радикального хирургического лечения девяти пациентов среднего возраста с ПГА сохранялись отчетливые признаки ремоделирования сердечной мышцы. По сравнению с состоянием до операции было отмечено лишь уменьшение размеров исходно дилатированного левого предсердия, в то время как толщина и масса миокарда снизились незначительно. У всех пациентов сохранялась выраженная концентрическая ГЛЖ. Функциональное состояние сердечной мышцы у больных в отдаленные сроки после радикального хирургического лечения ПГА характеризовалось сохранением умеренно выраженной диастолической дисфункции ЛЖ, которая проявлялась преобладанием поздней фазы трансмитрального кровотока на фоне значительного уменьшения скорости раннего наполнения ЛЖ, увеличения ВИВР и конечного диастолического давления. Примечательно, что у большинства обследованных лиц даже наблюдалась тенденция к ухудшению показателей диастолической функции ЛЖ по сравнению с состоянием до операции.

Ярким с точки зрения особенностей поражения органов-мишеней у больных ПГА представляется следующий клинический случай. 24.04.08 г. в отделение кардиологии 1-й клиники терапии усовершенствования врачей (ТУВ-1) Военно-медицинской академии поступил пациент Г., 47 лет, по профессии маляр-штукатур, с жалобами на головные боли в затылочной области, головокружение, шаткость походки, ощущение «тумана» перед глазами, связанные с высоким АД, тяжесть в области сердца; сердцебиение, общую лёгкую мышечную слабость, утомляемость, одышку при умеренных физических нагрузках.

Из анамнеза известно, что головные боли стали беспокоить приблизительно в возрасте 40 лет, в этот же период, со слов, были впервые отмечены повышенные цифры АД, уточнить которые пациенту оказалось затруднительно. В течение последующих 7 лет, несмотря на участвовавшие подъемы АД (до 190–240/100–140 мм рт. ст.), ухудшение общего самочувствия, постепенное присоединение общей и незначительной мышечной слабости за медицинской помощью не обращался, антигипертензивных препаратов не принимал. Утром 24.04.08 г. состояние ухудшилось (усилились головные боли, появился «туман перед глазами», возникла тошнота, участился пульс). При измерении АД родственниками, оно составило 280/140 мм рт. ст. За медицинской помощью обратился в клинику ТУВ-1 самостоятельно и был госпитализирован по неотложным показаниям с целью купирования гипертонического криза и уточнения генеза АГ.

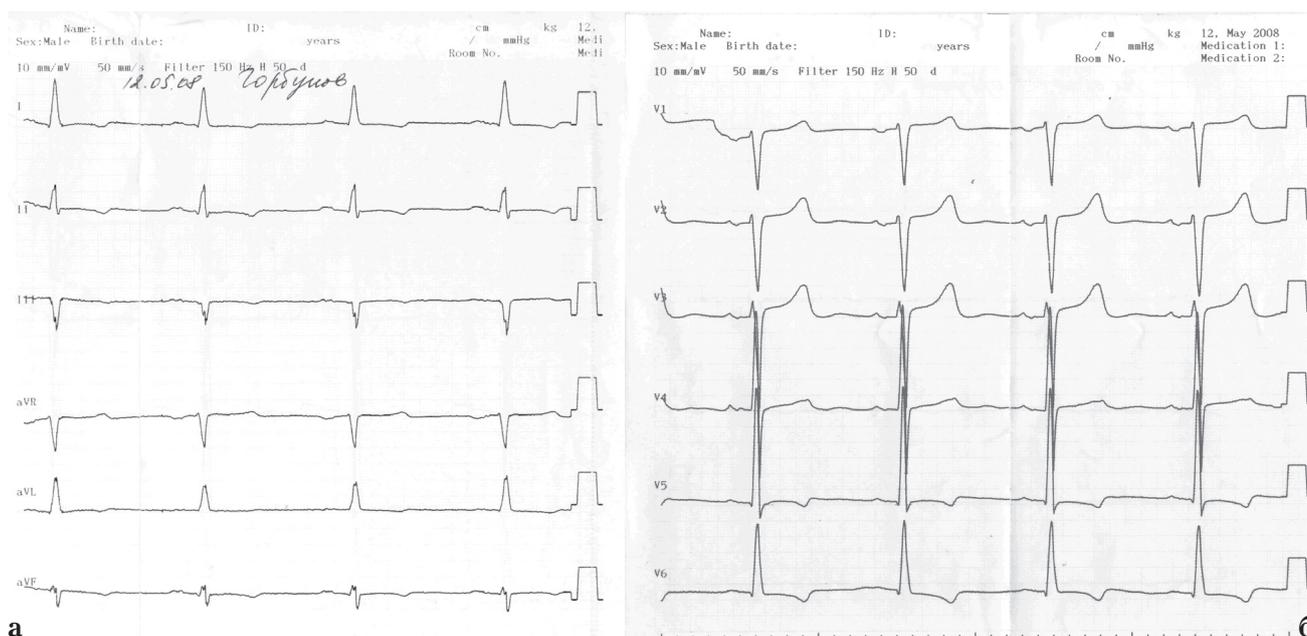
Данные объективного исследования при поступлении в клинику: общее состояние средней степени тяжести, обусловленное высокими цифрами АД. Телосложение нормостеническое, питание повышенное (ИМТ = 27 кг/м<sup>2</sup>). Кожные покровы и видимые слизистые оболочки обычной окраски и влажности. Опорно-двигательный аппарат без видимых дефектов. Периферические лим-

фатические узлы не увеличены. Периферических отеков нет. Область сердца визуально не изменена. Пульс 78 в 1 минуту, удовлетворительного наполнения, ритмичный, напряжен. АД — 280/140 мм рт. ст. Левая граница сердечной тупости на 2 см кнаружи от срединно-ключичной линии. При аускультации сердца тоны его равномерно приглушены, I тон на верхушке ослаблен, слабый систолический шум митральной регургитации. Выраженный акцент II тона над аортой. Грудная клетка обычной формы, равномерно участвует в дыхании. Частота дыхания 15 в 1 мин. Над симметричными участками грудной клетки — ясный перкуторный тон. При аускультации дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Язык розовый, чистый, влажный; живот равномерно увеличен за счет подкожной жировой клетчатки, при пальпации безболезненный; печень и селезенка не увеличены. Почки не пальпируются. Поколачивание по поясничной области в проекции почек безболезненно с обеих сторон. Мочеиспускание не нарушено. Щитовидная железа обычных размеров, формы и консистенции. Глазных симптомов тиреотоксикоза нет. Очаговой и общемозговой неврологической симптоматики не выявлено.

В результате сбора жалоб, анамнеза, первичного объективного исследования сложилось предварительное впечатление о наличии у пациента АГ неуточнённого (предположительно вторичного) генеза. Гипертонический криз был купирован внутривенным введением сернокислой магнезии и пероральным назначением карведилола. Приводим результаты основных лабораторных и инструментальных методов исследований. В общеклиническом анализе крови без особенностей (Hb 132 г/л, эритроциты  $4,1 \cdot 10^{12}$  /л, СОЭ 14 мм/ч, лейкоциты  $8,1 \cdot 10^9$  /л). В общеклиническом анализе мочи были отмечены незначительные отклонения от нормы (моча прозрачная, относительная плотность 1010, рН 6,0, белок — следы, глюкоза — нет, ацетон — отрицательный, эритроциты неизмененные 2–1–1 в п/зр, выщелоченные 0–1–1 в п/зр). В выполненном в режиме cito (!) биохимическом анализе крови было обращено внимание на снижение уровня калия до 2,51 ммоль/л, повышение уровня креатинина до 306 мкмоль/л, мочевины до 10,6 ммоль/л. Скорость клубочковой фильтрации, полученная расчетным способом по формуле Cockcroft-Gault, оказалась резко сниженной — 19,8 мл/мин. Уровни кальция, натрия, хлора, холестерина, триглицеридов, билирубина, общего белка, печеночных трансаминаз, креатинфосфокиназы — в пределах нормы. В динамике наблюдения неоднократно отмечалось повышение капиллярного уровня глюкозы натощак в диапазоне 6–7 ммоль/л.

По данным ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 88 в 1 мин. Признаки увеличения левого предсердия. Особого внимания заслуживали реполяризационные и количественные ЭКГ-признаки ГЛЖ — косонисходящая депрессия сегмента ST с переходом в асимметричный отрицательный зубец T в отведениях I, aVL, V5, V6. Индекс Соколова-Лайона (RV5, мм + SV1, мм) составил 52 мм, корнельский вольтажный индекс (RaVL, мм + SV3, мм) оказался равным 35 мм, а корнельское произведение ((RaVL, мм + SV3, мм) • QRS, мс) составило 2880 мм•мс. Корригированный интервал QT соответствовал верхней границе нормы — 440 мс. На рисунке представ-

Рисунок. ЭКГ пациента Г., 47 лет, от 12.05.08 г. Заслуживают внимания признаки выраженной ГЛЖ (см. в тексте).  
А — стандартные и усиленные отведения, Б — грудные отведения.



лен фрагмент одной из зарегистрированных в период госпитализации ЭКГ.

При рентгенографии органов грудной полости были обнаружены признаки выраженной ГЛЖ. В качестве скринингового метода в первые сутки обследования была выполнена эхокардиография, которая позволила констатировать небольшое количество жидкости в перикарде (расхождение листков перикарда по боковой и задней стенке в диастолу 6,0 мм), дилатацию полости левого предсердия, резко выраженную симметричную концентрическую ГЛЖ (задняя стенка ЛЖ в диастолу 19 мм, межжелудочковая перегородка в диастолу 19 мм, конечный диастолический размер ЛЖ 63,2 мм, индекс массы миокарда ЛЖ 406 г/м<sup>2</sup>), диастолическую дисфункцию ЛЖ рестриктивного типа ( $V_e/V_a=1,82$ ) при сохранённой систолической функции ЛЖ (фракция выброса 56%).

Стойкая систоло-диастолическая АГ в сочетании с таким симптомом как мышечная (хотя и незначительная) слабость, а также наличием гипокалиемии позволили заподозрить патологическую заинтересованность минералокортикоидного обмена. Значительное ухудшение выделительной функции почек потребовало исключения нефрогенной АГ. Дальнейший диагностический поиск был спланирован в интересах доказательства патологии прежде всего эндокринной и мочевыделительной систем.

Достаточно важная информация была получена при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и забрюшинного пространства: почки обычных, одинаковых размеров, но с признаками диффузно обедненного внутривисцерального сосудистого рисунка; кровотоков в почечных артериях на уровне ворот почек симметричный, повышенной резистивности, малой амплитуды; правый надпочечник не визуализируется, в проекции левого надпочечника отмечен округлый участок с ровными контурами, размером 20\*15 мм. С учетом полученных ультразвуковых данных была осуществлена контрастная компьютерная томография (КТ) органов

живота, позволившая выявить наличие объемного образования округлой формы до 15 мм в диаметре с четкими контурами и плотностными показателями до 11 НУ в нативном состоянии и 26 НУ после контрастирования в области перехода медиальной ножки в тело левого надпочечника (альдостерома?). Правый надпочечник без особенностей. КТ-признаков патологии почечных артерий и почек не выявлено.

До назначения терапии верошпироном, в базальном состоянии, была проведена оценка функционального состояния РААС. АРП крови оказалась нормальной, составив 1,2 нг/мл/час (норма 0,5–1,9). Сывороточный уровень альдостерона значительно превышал нормальные величины, составив 540 пг/мл (норма 10–105). На фоне теста с верошпироном (внутри по 300 мг/сут в течение трёх суток) было отмечено умеренное увеличение уровня калия в сыворотке — с 2,59 — до 3,36 ммоль/л. В интересах дифференциальной диагностики были исключены эндогенный гиперкортизолизм (уровень суточной экскреции 17-ОКС с мочой составил 11,3 мкмоль при диурезе 1,45 л/сут (в норме 5,2–13,5 мкмоль/сут), отмечена сохранность циркадного ритма секреции кортизола (9.00 — 689,4 ммоль/л, 18.00 — 222,5 ммоль/л) и феохромоцитомы (содержание катехоламинов в суточной моче — адреналин 9,8 нмоль/24ч (норма 0–71), норадреналин 54,0 нмоль/24ч (норма 0–195). Суточная потеря белка составила 570 мг при диурезе 1700 мл. При выполнении офтальмоскопии были обнаружены выраженные изменения со стороны глазного дна, характерные для синдрома злокачественной АГ — отёк сетчатки, размытость контуров дисков зрительных нервов, единичные геморрагии.

Достаточно полный набор данных неинвазивных методов исследований позволил установить диагноз ПГА в виде синдрома Конна. Несколько удивительным оказался нормальный уровень АРП (1,2 нг/мл), поскольку для классического синдрома Конна характерно снижение этого показателя. Соотношение альдостерон/АРП оказалось весьма высоким, составив 450, что,

в свою очередь, вполне может отражать наличие ПГА. Вместе с этим, последний тезис не является бесспорным, поскольку в общей популяции лиц с АГ это соотношение весьма вариабельно. Так, в мета-анализе 19 исследований (10396 пациентов) было показано, что высокое соотношение альдостерон/АРП наблюдалось у 5,5–39% участников, при этом частота альдостерона варьировала от 0 до 6,5% [42]. Авторы отмечают, что высокий уровень альдостерона и низкая АРП могут сочетаться у пожилых пациентов, лиц негроидной расы, при хронической почечной недостаточности. Нормальный уровень АРП в нашем клиническом случае может быть обусловлен разнонаправленным воздействием имеющегося гиперальдостеронизма, вызывающего снижение АРП, и нефроангиосклероза, обычно сопровождающегося повышенным синтезом ренина на стадиях, предшествующих формированию сморщивания почек. Обсуждался вопрос о возможном наличии у больного стеноза почечной артерии, протекающем также с высокой АРП, но в результате обследования эта концепция была отвергнута.

Особого внимания заслуживало нарушение выделительной функции почек, имевшее тенденцию к дальнейшему ухудшению на фоне антигипертензивной терапии. Во-первых, гиперкреатининемия могла быть проявлением так называемой «гипокалиемической почки» — нефропатии, развивающейся при длительной гипокалиемии, морфологически характеризующейся поражением эпителия канальцев, ухудшением концентрационной функции, фильтрационной способности, поли- и никтурией, щелочной реакцией мочи. Во-вторых, важно отметить, что гипертензионный синдром у нашего пациента соответствовал критериям злокачественного (наличие нейроретинопатии), а, следовательно, по определению, оказывал неблагоприятное влияние на структурно-функциональное состояние почек. В классическом варианте его морфологической основой служит фибриноидный артериолонекроз, некротический гломерулит, сопровождающийся протеинурией, микрогематурией, цилиндрурией, падением удельного веса мочи, высоким уровнем креатинина крови и падением СКФ. Состоявшееся вследствие гипертензии и гипокалиемии поражение почек стало выступать в качестве самостоятельного фактора поддержания стойкой АГ.

При тщательном сборе анамнеза данных в пользу первичного органического заболевания почек (гломерулонефрит, пиелонефрит, аномалии развития) не получено, кроме того, при комплексном обследовании не было выявлено изменений, достаточных для диагностики этих заболеваний. Гипергликемия была расценена как проявление гиперальдостеронизма. К настоящему времени накоплены данные о том, что весомый вклад в развитие инсулинорезистентности вносит гипокалиемия, устранение которой сопровождается улучшением показателей углеводного обмена.

В результате проведенного клинико-лабораторно-инструментального обследования был установлен окончательный диагноз: «Новообразование левого надпочечника. Синдром первичного гиперальдостеронизма, злокачественная артериальная гипертензия смешанного генеза (эндокринная, нефрогенная). Хроническая сердечная недостаточность II функционального класса, I стадии. Нефропатия смешанного генеза (гипертензив-

ная, «гипокалиемическая почка»). Хроническая болезнь почек IV стадии. Вторичный сахарный диабет, легкое течение». Пациент осмотрен хирургом-эндокринологом, определены показания для оперативного лечения ПГА.

На этапе нахождения в нашей клинике пациенту наряду с диетическими рекомендациями (ограничение поваренной соли, животных белков, легкоусваиваемых углеводов), были назначены энтеросорбенты и антигипертензивные препараты с учетом объективных трудностей в её реализации (например, назначение ингибиторов АПФ и блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов не представлялось возможным из-за исходно существующей выраженной гиперкреатининемии; назначение тиазидных диуретиков также было нецелесообразным по причине низкой СКФ, гипокалиемии и нарушений углеводного обмена). В сочетании с приоритетным в данном случае препаратом верошпироном (200 мг/сут), учитывая злокачественный характер АГ, был назначен антагонист кальция амлодипин (20 мг/сут) — достаточно эффективный препарат при низко- и норморениновых формах АГ, а также  $\alpha\beta$ -адреноблокатор карведилол (50 мг/сут), обладающий выраженной вазодилатирующей активностью. На фоне лечения состояние пациента расценивалось как удовлетворительное, гипертензивные кризы не рецидивировали, однако существенного прогресса в снижении цифр АД достичь не удалось (160–200/100–120 мм рт.ст.). В дальнейшем, на протяжении трех недель терапии была отмечена неблагоприятная тенденция в виде постепенного нарастания уровня креатинина крови до 406 мкмоль/л и калия до 5,96 ммоль/л, в связи с чем был отменен верошпирон, а остальная терапия (включая энтеросорбенты) продолжена в прежнем объеме.

26.05.08 г. пациент, имея уровни АД 160/110 мм рт.ст., калиемии 4,53 ммоль/л, креатинина 350 мкмоль/л, глюкозы капиллярной крови 6,0 ммоль/л, был переведен в клинику факультетской хирургии академии, где 30.05.08 г. успешно выполнена эндоскопическая операция — левосторонняя адреналэктомия. Гистологическое исследование свидетельствовало о наличии «светлоклеточной аденомы левого надпочечника, узелковой гиперплазии его коры».

Спустя 6 недель после выполненной адреналэктомии пациент в удовлетворительном самочувствии посетил 1 клинику ТУВ, где при осмотре врачом были зафиксированы высокие, значительно превосходящие целевые, значения АД — 170/110 мм рт.ст. При исследовании лабораторных показателей крови таковые составили: креатинин 289 мкмоль/л, калий 6,0 ммоль/л, глюкоза 5,9 ммоль/л. В общеклиническом анализе мочи было обращено внимание на низкий удельный вес — 1010; протеинурии, глюкозурии, изменений мочевого осадка не выявлено. В течение полутора месяцев после выполненной адреналэктомии пациент регулярно принимал бисопролол (10 мг/сут) и амлодипин (20 мг/сут). Учитывая, что ближайший прогноз определяет функциональное состояние почек на фоне некорректируемой АГ, пациенту было рекомендовано не только динамическое наблюдение кардиологом и эндокринологом, но и наблюдение нефрологом по месту жительства с обеспечением афферентных методов

лечения. Допуская весьма высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, больному было предписано продолжить прием дигидропиридиновых антагонистов кальция,  $\alpha$ -адреноблокаторов, петлевых диуретиков, антиагрегантов, статинов, энтросорбентов.

Сохранность АГ после оперативного лечения ПГА не является удивительным фактом, учитывая существование других детерминант высокого АД в виде стойкого закрепления прессорных регуляторных механизмов на фоне тяжелого ремоделирования органов-мишеней. Приведенный клинический случай оказался достаточно демонстративным с точки зрения трудностей курации больных с синдромом Конна. Особого внимания заслуживала тяжесть поражения органов-мишеней, предполагающая крайне неблагоприятный прогноз в случае промедления с радикальными решениями в отношении гипертензии. В интересах данной статьи хотелось бы подчеркнуть выраженность концентрической ГЛЖ у нашего пациента (индекс массы миокарда ЛЖ  $406 \text{ г/м}^2$ ) с рестриктивным типом расстройств его диастолической функции. В качестве сравнения укажем, что средний индекс массы миокарда ЛЖ у 705 лиц с эссенциальной гипертензией (средний возраст  $63,3 \pm 0,46$  лет, длительность анамнеза заболевания  $12,2 \pm 0,44$  лет), отобранных нами по признаку наличия концентрической ГЛЖ, составил  $155,6 \pm 8,75 \text{ г/м}^2$ , что было намного меньше, чем в приведенном клиническом случае, но достоверно выше существующих нормативных значений (мужчины —  $<125 \text{ г/м}^2$ , женщины —  $<110 \text{ г/м}^2$ ) [43].

Таким образом, у больных ПГА наблюдаются признаки патологической перестройки сердечно-сосудистой системы с развитием АГ, гипертрофии сердечной мышцы и миокардиального фиброза, которые приводят к нарушению функционального состояния сердца. Анализ современной литературы свидетельствует о том, что эти изменения с трудом поддаются обратному развитию и способны долгое время сохраняться после устранения гормональных нарушений. Вместе с тем, небольшое количество работ, посвященных оценке влияния хирургического лечения синдрома Конна на морфо-функциональные показатели сердца у этих больных, не позволяет в полной мере судить о геометрических характеристиках ремоделирования миокарда и взаимосвязанных с ним нарушениях сократимости и диастолической функции левого желудочка. Не известна роль предшественников альдостерона в реализации поражения органов-мишеней. Остается невыясненным вопрос о возможности коррекции резидуальных изменений сердечной мышцы под влиянием современных гипотензивных средств. Можно полагать, что исследования в данном направлении позволят оптимизировать кардиотропную терапию у больных в отдаленном периоде после хирургического лечения ПГА и будут способствовать вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений.

#### Литература

1. Conn JW. Primary aldosteronism. In: Hypertension: Pathophysiology and treatment, 1st ed. Anonymous, New York: McGraw-Hill; 1977: 768–780.
2. Fraser R, Davies DL, Connell JMC. Hormones and hypertension. Clin Endocrinol 1989; 31 (6): 701–746.
3. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1125 hypertensive patients. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 2293–2300.

4. Favia G, Lumachi F, Scarpa V, D'Amico DF. Adrenalectomy in primary aldosteronism: a long-term follow-up study in 52 patients. World J Surg 1992; 16 (4): 680–683.
5. Nishimura M, Uzu T, Fujii T et al. Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. Am J Kidney Dis 1999; 33: 261–266.
6. Rossi GP, Pessina AC, Heagerty AM. Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment. J Hypertens 2008; 26: 613–621.
7. Stewart PM. Mineralocorticoid hypertension. Lancet 1999; 353: 1341–1347.
8. Hatakeyama H, Miyamori I, Fujita T et al. Vascular aldosteron: biosynthesis and a link to angiotensin II-induced hypertrophy of vascular smooth muscle cells. J Biol Chem 1994; 269: 24316–24320.
9. Rocha R, Stier CT Jr. Pathophysiological effects of aldosterone in cardiovascular tissues. Trends Endocrinol Metab 2001; 12: 308–314.
10. Gomez-Sanchez EP, Zhou M, Gomez-Sanchez CE. Mineralocorticoids, salt and high blood pressure. Steroids 1996; 61: 181–184.
11. Vasan RS, Evans JC, Larson MG et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. New Engl J Med 2006; 351: 33–41.
12. Morgan HE, Baker KM. Cardiac hypertrophy: mechanical, neural, and endocrine dependence. Circulation. 1991; 83: 13–25.
13. Geisterfer AAT, Peach MJ, Owens GK. Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia, of cultured rat aortic smooth muscle cells. Circ Res. 1988; 62: 749–756.
14. Young M, Fullerton M, Dilley R, Funder J. Mineralocorticoids, hypertension, and cardiac fibrosis. J Clin Invest 1994; 93: 2578–2583.
15. Navarro-Lopez F, Coca A, Pare JC et al. Left ventricular hypertrophy in asymptomatic essential hypertension: its relationship with aldosterone and the increase in sodium-proton exchanger activity. Eur Heart J 1993; 14 (Suppl J): 38–41.
16. Schunkert H, Hense HW, Muscholl M et al. Associations between circulating components of the rennin-angiotensin-aldosterone system and left ventricular mass. Heart 1997; 77: 24–31.
17. Юренев АП, Devereux RB, Гончарова ЛН и др. Оценка функционального состояния миокарда у больных гипертонической болезнью и гиперальдостеронизмом. Кардиология 1997; 37 (9): 22–25.
18. Космачева ЕД, Сергакова ЛМ, Атьков ОЮ и др. Влияние оперативного лечения на гипертрофию миокарда левого желудочка у больных с симптоматическими артериальными гипертониями. Кардиология 1991; 31 (4): 25–28.
19. Сахнова ТА, Арабидзе ГГ, Гаджаева ФУ и др. Компьютерная векторкардиографическая оценка состояния левых отделов сердца у больных с первичным гиперальдостеронизмом. Кардиология 1995; 35 (8): 25–29.
20. Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P et al. Changes in Left Ventricular Anatomy and Function in Hypertension and Primary Aldosteronism. Hypertension 1996; 27 (5): 1039–1045.
21. Matsumura K, Fujii K, Oniki H et al. Role of aldosterone left ventricular hypertrophy in hypertension. Am J Hypertens 2006; 19: 10–12.
22. Denolle T, Hanon O, Mounier-Vehier C et al. What tests should be conducted for secondary arterial hypertension in hypertensive patients resistant to treatment? Arch Mal Coeur Vaiss 2000; 90: 1037–1039.
23. Tanabe A, Naruse M, Naruse K et al. Left ventricular hypertrophy is more prominent in patients with primary aldosteronism than in patients with other types of secondary hypertension. Hypertens Res 1997; 20 (2): 85–90.
24. Shigematsu Y, Hamada M, Okayama H et al. Left ventricular hypertrophy precedes other target-organ damage in primary aldosteronism. Hypertension 1997; 29 (3): 723–727.

25. Шустов СБ, Баранов ВЛ, Кадин ДВ. Состояние сердечной мышцы у больных, прооперированных по поводу синдрома Кона. Вестник Военно-медицинской академии. 2000; (1): 40–44.

26. Парфенова ЕВ, Дьяконова ЕГ, Масенко ВП и др. Содержание в крови гормонов, нейромедиаторов и гипертрофия левого желудочка у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1995; 35 (7): 18–23.

27. Brilla CG, Zhou G, Weber KT. Aldosterone-mediated stimulation of collagen synthesis in cultured cardiac fibroblasts J Hypertens 1992; 10 (4): S7.

28. Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism. J Mol Cell Cardiol 1993; 25 (5): 563–575.

29. Гиляревский СР, Орлов ВА, Гвинджилия ТВ, Ивасенко ЛА. Новые аспекты терапии антагонистом альдостерона спиронолактоном. Кардиология 1995; 35 (7): 53–56.

30. Brilla CG, Janicki JS, Weber KT. Impaired diastolic function and coronary reserve in genetic hypertension. Circ Res. 1991; 69: 107–115.

31. Rossi GP, Sacchetto A, Pavan E et al. Remodeling of the left ventricle in primary aldosteronism due to Conn's adenoma. Circulation 1997; 95: 1471–1478.

32. Holaj R, Zelinka T, Wichterle D et al. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1451–1457.

33. Sanderson JE, Cockram CS, Yu CM et al. Myocardial fibrosis and hyperaldosteronism [letter]. Eur Heart J 1996; 17 (11): 1761–1762.

34. Calo L, Scognamiglio R, Nistri S et al. Evidence of myocardial dysfunction in Bartter's syndrome. Am J Nephrol 1997; 17 (2): 124–127.

35. Schmitz U, Ko Y, Becher H et al. Evidence for cardiovascular remodeling in a patient with Bartter's syndrome. Clin Invest. 1994; 72(11): 874–877.

36. Шкроб ОС, Ветшев ПС, Кузнецов НС. Диагностика, хирургическое лечение и прогноз при эндокринных гипертониях надпочечникового генеза. Хирургия 1996; (3): 17–23.

37. Weigel RJ, Wells SA, Gunnells JC, Leight GS. Surgical treatment of primary hyperaldosteronism. Ann Surg 1994; 219 (4): 347–352.

38. Агаев РА. Первичный гиперальдостеронизм (клиника, диагностика, хирургическое лечение): Автореф. дис. д-ра мед. наук. — М., 1993. — 46 с.

39. Шустов С.Б., Яковлев В.А., Баранов В.Л., Карлов В.А. Артериальные гипертензии. — СПб.: Специальная литература, 1997. — 320 с.

40. Giacchetti G, Ronconi V, Turchi F et al. Aldosterone as a key mediator of the cardiometabolic syndrome in primary aldosteronism: an observational study. J Hypertens 2007; 25: 177–186.

41. Арабидзе ГГ, Чихладзе НМ, Сергакова ЛМ, Яровая ЕБ. Структура и функция миокарда левого желудочка у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом. Тер. Арх. 1999; 71 (9): 13–19.

42. Pimenta E, Calhoun DA. Primary aldosteronism: diagnosis and treatment. J Clin Hypertens 2006; 8: 887–893.

43. Barsukov A., Bagaeva Z., Kizishin V., Lokshina T., Mukhortova V., Shoustov S. Concentric and eccentric left ventricle hypertrophy in essential hypertension: Echocardiographic data. J Hypertens 2008; 26 (suppl. 1): S414.

Один раз в сутки

# ТАРКА

(Трандолаприл / Верапамил СР)

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ и ОРГАНОПРОТЕКЦИЯ

для пациентов с артериальной гипертензией<sup>1</sup> ПЛЮС:



- Нарушения углеводного и липидного обмена (сахарный диабет, метаболический синдром, дислипидемия)
- Ишемическая болезнь сердца
- Нарушения функции почек
- Недостаточная эффективность монотерапии

**ТАРКА® (TARKA®) верапамил / трандолаприл**  
Регистрационный номер: П № 014228/01 от 17.03.2008 г.

СОСТАВ: 2 мг трандолаприла (ингибитор АПФ) и 180 мг верапамила гидрохлорида замедленного высвобождения. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Эссенциальная артериальная гипертензия. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Внутрь одна капсула один раз в сутки. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Известная повышенная чувствительность к трандолаприлу или к любому другому ингибитору АПФ и/или верапамилу. Развитие ангионевротического отека в анамнезе. Кардиогенный шок. Атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени без искусственного водителя ритма. Синдром слабости синусового узла. Хроническая сердечная недостаточность. Беременность, период кормления грудью. Возраст до 18 лет. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: Антигипертензивные препараты, диуретики, литий, общие анестетики, наркотические лекарственные средства / антипсихотики, аллопуринол, цитостатики и иммунодепрессанты, системные кортикостероиды или прокаинамид, бета-адреноблокаторы, противораковые средства, хинидин, дигоксин, миорелаксанты, ангиолиптики / антидепрессанты, нестероидные противовоспалительные средства, антациды, симпатомиметики, алкоголь, карбамазепин, циклоспорин и теофиллин, рифампицин, фенитоин, фенбарбитал, циметидин. Противодиабетические средства, грейпфрутовый сок. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ (РЕАКЦИИ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ): бронхит, гиперкалиемия, лейкопения, тромбоцитопения, тревога, нарушение равновесия, бессонница, парестезии, сонливость, обмороки, нарушение зрения, головокружение, полная атриовентрикулярная блокада, тахикардия, стенокардия, брадикардия, сердцебиение, гипотензия, «приливы», одышка, заложенность синусов, тошнота, диарея, сухость во рту, ангионевротический отек, зуд, сыпь, артралгии, миалгии, учащенное мочеиспускание, полиурия, боль в груди, утомляемость, повышение ЛДГ, щелочной фосфатазы, сывороточного креатинина, остаточного азота, мочевины, АСТ и АЛТ, гиперчувствительность, гиперплазия десен, боль или дискомфорт в животе, остановка синусового узла, может развиваться или нарастать сердечная недостаточность, синдром Стивенса-Джонсона, крапивница, гинекомастия, гиперпролактинемия, галакторея, агранулоцитоз, рвота, боль в животе, алопеция, лихорадка, кровоизлияние в головной мозг, снижение уровня гемоглобина, снижение гематокрита. ПЕРЕДОЗИРОВКА: Максимальная исследованная в клинических условиях доза трандолаприла составляет 16 мг. Эта доза не вызывает признаков или симптомов передозировки. Передозировка может привести к снижению АД. Основными признаками и симптомами передозировки верапамила являются сердечно-сосудистые расстройства, резкое снижение АД (артериальная гипотензия), нарушения ритма сердца, которые могут привести к расстройству кровообращения, вплоть до кардиогенного шока и остановки сердца. ФОРМА ВЫПУСКА: Картонная коробка содержит 28 капсул ретард (2 блистера по 14 капсул). УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: Отпускается по рецепту врача. См. полную информацию о препарате в инструкции по его применению. Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в Московское представительство Abbott. Информация для медицинских работников (не для пациентов).

1. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Москва, 2004 г.

ООО «Эбботт лабораториз»  
Россия, 115114, Москва, Дербеневская наб., 11  
Тел.: (495) 258-42-70, факс: (495) 258-42-71 www.abbott.com

**Abbott**  
A Promise for Life