

DOI: 10.26693/jmbs07.04.122

УДК 616.12-008.331.1-07-08

Шупер В. О.<sup>1</sup>, Шупер С. В.<sup>2</sup>, Трефаненко І. В.<sup>1</sup>,

Шумко Г. І.<sup>1</sup>, Рева Т. В.<sup>1</sup>

## ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВТОРИННИМИ АРТЕРІАЛЬНИМИ ГІПЕРТЕНЗІЯМИ ЕНДОКРИННОГО ГЕНЕЗУ

<sup>1</sup> Буковинський державний медичний університет,  
Чернівці, Україна

<sup>2</sup> Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича,  
Чернівці, Україна

Вторинні артеріальні гіпертензії – це артеріальні гіпертензії, етіологія яких може бути встановлена. Вони є причиною підвищеного артеріального тиску у 5-10% хворих на артеріальну гіпертензію. Ідентифіковано понад 50 захворювань та клінічних станів, що сприяють розвитку вторинних артеріальних гіпертензій. У більшості випадків така артеріальна гіпертензія характеризується високим артеріальним тиском, несприятливим перебігом захворювання та високою частотою серцево-судинних катастроф. Проте при деяких її формах вчасна діагностика та адекватне лікування дозволяють досягти нормалізації артеріального тиску і запобігти розвитку ускладнень. При вторинних артеріальних гіпертензіях, крім антигіпертензивної терапії, необхідне медикаментозне лікування основного захворювання, яке послужило причиною артеріальної гіпертензії, або хірургічне лікування. Знання сучасної діагностики і принципів лікування вторинних артеріальних гіпертензій дозволить поліпшити якість надання допомоги хворим, які страждають на артеріальну гіпертензію.

**Мета.** В даній роботі розглядаються основні клініко-патогенетичні, діагностичні та фармакотерапевтичні аспекти вторинних артеріальних гіпертензій ендокринного генезу.

**Результати та висновки.** Вторинні ендокринні артеріальні гіпертензії розвиваються при цукровому діабеті, гіперальдостеронізмі первинному (синдром Кона) та псевдопервинному (ідіопатична гіперплазія кори наднирників), синдромі Іценко-Кушинга, феохромоцитомі, феохромобластомі, парагангліомі, акромегалії, гіпотиреозі, гіпертиреозі, гіперпаратиреозі тощо.

Кожне з цих захворювань має особливий етіопатогенез артеріальної гіпертензії, що обумовлює необхідність проведення спеціальних скринінгових та діагностичних тестів з метою призначення обґрунтованої терапії.

При веденні хворих із вторинними ендокринними артеріальними гіпертензіями не може бути універсальних підходів до призначення антигіпертензивних препаратів, натомість індивідуалізований підхід сприяє досягненню ефективного

контролю над захворюванням та попередженню можливих ускладнень.

Отже, враховуючи високу та прогресуючу захворюваність на артеріальну гіпертензію в усьому світі, високу частоту життєвонебезпечних ускладнень, велику кількість факторів ризику, постійні оновлення знань з клініко-патогенетичних, діагностичних та фармакотерапевтичних аспектів ведення таких хворих набуває надзвичайної актуальності.

Достатньо велика частка вторинних артеріальних гіпертензій у структурі даної патології потребує спеціальної уваги практикуючих лікарів щодо диференційної діагностики, особливо у когорті пацієнтів молодого віку.

Інформація щодо особливостей етіопатогенетичної терапії вторинних артеріальних гіпертензій ендокринного генезу є необхідною для широкого кола лікарів різних спеціальностей для максимального ефективного ведення таких хворих.

**Ключові слова:** вторинні артеріальні гіпертензії ендокринного генезу, етіопатогенез, діагностика, фармакотерапія.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота є фрагментом НДР «Особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів: чинники ризику, механізми розвитку та взаємообтяження, фармакотерапія», № держ. реєстрації 0114U002475.

**Актуальність.** Вторинні (симптоматичні) артеріальні гіпертензії (ВАГ) – це артеріальні гіпертензії, етіологія яких може бути встановлена. ВАГ є причиною підвищеного артеріального тиску (АТ) у 5-10% хворих на АГ. Ідентифіковано понад 50 захворювань та клінічних станів, що сприяють розвитку ВАГ. У більшості випадків така артеріальна гіпертензія (АГ) характеризується високим АТ, несприятливим перебігом захворювання та високою частотою серцево-судинних катастроф. Проте при деяких її формах вчасна діагностика та адекватне лікування дозволяють досягти нормалізації АТ і запобігти розвитку ускладнень. При ВАГ, крім антигіпертензивної терапії, необхідне

медикаментозне лікування основного захворювання, яке послужило причиною АГ, або потрібне хірургічне лікування [1, 2, 3].

Знання сучасної діагностики і принципів лікування ВАГ дозволить поліпшити якість надання допомоги хворим, які страждають на АГ [4, 5, 6].

**Класифікація ВАГ** (Робоча група з АГ Української асоціації кардіологів за участю спеціалістів-нефрологів та ендокринологів під керівництвом проф. Свіщенка Є.П. Київ, 2014, модифікована) [3]:

I. Нефрогенні:

1. Ренопаренхіматозні;
2. Реноваскулярні;
3. Посттрансплантаційні.

II. Ендокринні:

1. Гіперальдостеронізм: а) первинний (синдром Кона) – альдостеронпродукуюча пухлина кори наднирників; б) псевдопервинний – ідіопатична гіперплазія кори наднирників;
2. Синдром Іценко-Кушинга;
3. Феохромоцитома, феохромобластома, парагангліома;
4. Акромегалія;
5. Гіпотиреоз;
6. Гіпертиреоз;
7. Гіперпаратиреоз;
8. Цукровий діабет.

III. Гемодинамічні (кардіоваскулярні):

1. Атеросклероз аорти, недостатність аортального клапана, брадикардія, повна АВ-блокада – переважно систолічна;
2. Коарктація аорти;
3. Еритремія, реологічні порушення крові.

IV. Нейрогенні:

1. Судинні захворювання та пухлини мозку;
2. Запальні захворювання ЦНС (енцефаліт, менінгіт, поліомієліт);
3. Посткомоційний та контузійний синдром;
4. Центральні та периферичні полінейропатії (бері-бері, порфірії, отрути талієм).
5. Синдром апное під час сну.

V. Екзогенні:

1. Медикаментозні (ятрогенні) (глюкокортикостероїди, нестероїдні протизапальні препарати, циклоспорін, симпатоміметичні аміни, протизапальні препарати, корінь солодки тощо);
2. Аліментарні (тирамін тощо).

**Викладення основного матеріалу.** В даній роботі розглядаються основні клініко-патогенетичні, діагностичні та фармакотерапевтичні аспекти ВАГ ендокринного генезу.

**Цукровий діабет.** Цукровий діабет (ЦД) належать до найбільш поширених неінфекційних захворювань. За даними досліджень, понад 60% хворих на ЦД 2-го типу мають підвищений АТ. Поширеність АГ серед хворих на ЦД 1-го типу сягає 49%. Високий АТ є спільною рисою для ЦД як 1-го, так і 2-го типу. В основі тісного взаємозв'язку цих захворювань лежить єдність таких патогенетичних ланок їх розвитку, як гіперінсулінемія, що призводить до підсилення реабсорбції натрію; підвищення тону симпатичної вегетативної нервової системи (ВНС); підвищення активності реніні-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) [1, 5].

**Механізми розвитку АГ.** У хворих на ЦД 1-го типу розвиток АГ переважно пов'язаний із прогресуванням патології нирок (діабетичної нефропатії) і має вторинний характер. Підвищення АТ у цих хворих відбувається через 10-15 років після дебюту ЦД і збігається з діагностикою діабетичного ураження нирок. ВАГ у хворих на ЦД 1-го типу зумовлена високою активністю тканинної РААС. Потужному вазоконстриктору ангіотензину II властива також проліферативна, прооксидантна та протромбогенна дії, що своєю чергою призводить до склерозу та фіброзу нирки. Саме високою активністю ангіотензину II на фоні високого АТ значною мірою зумовлене прискорення процесів патологічного ремоделювання судин і серця та швидке прогресування атеросклерозу у хворих цієї категорії [7].

У більшості хворих із ЦД 2-го типу АГ передуює розвитку порушення вуглеводного обміну. АГ у таких пацієнтів тісно асоціюється з метаболічними порушеннями, які включають дисліпідемію, інсулінорезистентність та порушення вуглеводного обміну (спочатку зниження толерантності до глюкози), абдомінальне ожиріння, гіперурикемію та інші [1, 8].

Враховуючи дані великої кількості досліджень, присвячених проблемі АГ у хворих на ЦД, можна зазначити особливості перебігу АГ у таких хворих:

- наявність ураження органів-мішеней (крововиливи в сітківку, формування гіпертензивного серця, зниження еластичності та підвищення жорсткості судин внаслідок швидкого прогресування атеросклерозу, протеїнурія);
- наявність численних факторів ризику прогресування серцево-судинних захворювань (абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, гіперурикемія у хворих на ЦД 2-го типу);
- підвищена активність симпатичної ВНС (як наслідок гіперінсулінемії та інсулінорезистентності у хворих на ЦД 2-го типу);

- висока частота порушень добового профілю АТ (недостатнє зниження АТ вночі, підвищена варіабельність АТ);
- висока частота об'ємзалежної форми АГ;
- більш часте виявлення АГ «білого халата» та «маскованої» АГ.

**Діагностика:**

1. Виявлення пацієнтів з підвищеним ризиком ЦД.

**Скринінг пацієнтів з підвищеним ризиком ЦД:**

- пацієнти з абдомінальним ожирінням,
- пацієнти з гіперліпідемією,
- сімейний анамнез ЦД,
- гестаційна гіперглікемія та народження дітей вагою > 4 кг.

2. Визначення рівня глікемії натще, глюкозотолерантний тест.

3. Визначення рівня глікозильованого гемоглобіну.

4. Визначення глюкозурії, альбумінурії, кетонурії.

5. Визначення кліренсу креатиніну, ШКФ [8].

**Лікування.** Цільові рівні АТ у хворих на АГ із ЦД: САТ 130-139 мм рт. ст., ДАТ 80-84 мм рт. ст. Зниження рівня АТ <130/80 мм рт. ст., за даними досліджень, не дає переваг. Однак у пацієнтів із діабетичною або недіабетичною ХХН при наявності протеїнурії САТ може бути <130 мм рт. ст. за умови моніторингу показника ШКФ.

Для ефективного контролю АТ хворі на АГ та ЦД у більшості випадків потребують комбінованої антигіпертензивної терапії. Перевагу у хворих на ЦД слід віддавати блокаторам ренін-ангіотензинової системи (іАПФ або БРА II), особливо за наявності протеїнурії (альбумінурії).

**Тіазидні й тіазидоподібні діуретики** належать до препаратів першої лінії в лікуванні АГ у хворих на ЦД. Застосування діуретиків патогенетично обґрунтоване при АГ у поєднанні з ожирінням, гіперволемією, об'ємозалежним варіантом АГ.

**Блокатори кальцієвих каналів** – ще одна група антигіпертензивних препаратів першої лінії, яка набула широкого використання в лікуванні хворих на АГ із ЦД. Вони метаболічно нейтральні, мають виражену антигіпертензивну, антиоксидантну, протизапальну, антипроліферативну, антиагрегаційну дію, суттєво поліпшують функцію ендотелію.

**β-Блокатори (ББ)** належать до антигіпертензивних препаратів другої лінії. Окремо слід відзначити місце ББ із вазодилатаційною активністю в лікуванні хворих на АГ із ЦД. Показано, що деякі з обмежень для традиційних ББ не характерні для вазодилаторних ББ, передусім небіволулу і карведилолу. Ці ББ не впливають на чутливість тканин до інсуліну, не погіршують стан ліпідного

обміну і не сприяють периферичній вазоконстрикції. Винятково важливою при застосуванні небіволулу у хворих на АГ із ЦД є здатність цього препарату достовірно знижувати інсулінорезистентність навіть при додаванні гідрохлортиазиду.

**Препарати центральної дії** – агоністи I<sub>1</sub>-імідазолінових рецепторів (рилменідин, моксонідин). Основний фармакодинамічний ефект – пригнічення активності симпатичної ВНС. Препарат зменшує резистентність тканин до інсуліну за рахунок зниження його вмісту в плазмі крові, знижує рівень глюкози в крові. У пацієнтів із надлишковою масою тіла під впливом моксонідину відбувається її зниження.

**α-Адреноблокатори** (доксазозин, празозин) також можуть бути використані в комбінованій терапії хворих на АГ із ЦД, насамперед при резистентній формі АГ. Доксазозин може бути використаний як препарат терапії третьої лінії.

**Антагоністи альдостерону** (антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів). Натепер показана ефективність використання спіронолактону при лікуванні резистентної АГ, навіть у низьких дозах (25-50 мг на добу), як препарату третьої або четвертої ліній [2, 4, 9, 10].

**Первинний альдостеронізм.** Первинний альдостеронізм (ПА, синдром Кона) – це стани, при яких продукція альдостерону клубочковою зоною кори надниркових залоз непропорційно висока, повністю чи частково автономна і не пригнічується при навантаженні натрієм.

На сьогодні, ПА визнаний найбільш поширеною формою ендокринної ВАГ. Його частота в гіпертензивній популяції, за деякими даними, перевищує 10%. Існує чітка залежність між тяжкістю АГ і частотою виявлення ПА: при рефрактерній АГ вона становить 17-23% [11].

**Механізми розвитку АГ.** Високий рівень альдостерону пригнічує синтез реніну, призводить до затримки натрію, збільшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК), акумуляції натрію в судинній стінці з підвищенням судинного опору і зростанням її чутливості до вазоконстрикторних стимулів, з розвитком низькоренінової гіпертензії.

Доведені прозапальні, профібротичні, прооксидативні, прямі та опосередковані проаритмогенні ефекти альдостерону. Гіперальдостеронемія асоційована з самостійним, незалежним від АГ, підвищеним ризиком розвитку кардіоваскулярних ускладнень та смерті.

**Діагностика:**

1. Виявлення пацієнтів з підвищеним ризиком ПА.

**Скринінг пацієнтів з підвищеним ризиком ПА:**

- пацієнти з резистентною АГ,

- зі спонтанною або індукованою діуретиками гіпокаліємією <3,5 ммоль/л,
  - АГ і адреналова інциденталом (випадково виявлена пухлина),
  - АГ і сімейний анамнез ранньої АГ або цереброваскулярних подій у віці до 40 років,
  - гіпертензивні особи першого ступеня сподібнення з хворими на ПА.
2. Визначення рівня альдостерону (> 15 нг/мл).
  3. Визначення АРС – співвідношення концентрації альдостерону до активності реніну плазми крові (> 25).
  4. При позитивному АРС - проведення одного з підтверджуючих тестів та пробне лікування дексаметазоном за підозри на сімейний гіперальдостеронізм I типу (дитячий та молодий вік, спадковість).
  5. Візуалізаційна діагностика – КТ надниркових залоз.
  6. При двобічних ураженнях або непевних результатах візуалізаційних обстежень проводять вимірювання концентрації альдостерону та кортизолу в крові, що відтікає від наднирників, - етап передопераційного обстеження для встановлення латералізації гормон-продукуючої пухлини [9].

**Лікування.** При однобічному процесі (альдостерон-продукуюча аденома або однобічна гіперплазія) показана **лапароскопічна адреналектомія**. При білатеральному ураженні, а також при відмові пацієнта від операції – лікування **антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів** – спіронолактон. Початкова доза 25 мг (12,5 мг), титрується кожні 2 тижні під контролем АТ і рівня калію в крові. Максимальна доза – 200 мг. При розвитку ускладнень пацієнт переводиться на еплеренон (початкова доза 25 мг).

**Калійзберігаючі діуретики (амілорид)** менш ефективні, але можуть бути, використані як альтернативні. Інші антигіпертензивні препарати (**блокатори РААС, антагоністи кальцію**), знижують АТ, але не мають відчутного впливу на гіперпродукцію альдостерону.

При сімейному гіперальдостеронізмі I-го типу рекомендується з метою пригнічення секреції АКТГ призначати глюкокортикоїди (дексаметазон у початкових дозах 0,125-0,25 мг / добу, преднізолон – 2,5-5 мг / добу) перед сном у найменшій ефективній дозі під контролем рівня калію крові та АТ [1, 2, 12].

**Феохромоцитома.** Феохромоцитома, надниркова парагангліома, позанадниркова симпатична та парасимпатична парагангліома – нейроендокринні пухлини, що походять з адреналових хромафінних клітин або подібних клітин в симпатичних і парасимпатичних парагангліях. Власне феохромоцитома (80-90% випадків) виникає в

мозковій речовині надниркових залоз. Феохромоцитома стає причиною АГ у 0,5 - 1% випадків підвищеного АТ [13].

**Механізм розвитку АГ.** Феохромоцитома і симпатичні парагангліоми продукують, накопичують, метаболізують і секретують катехоламіни та їх метаболіти.

#### **Діагностика:**

1. Виявлення пацієнтів з підвищеним ризиком феохромоцитом.

**Скринінг пацієнтів з підвищеним ризиком феохромоцитом:**

- АГ з пароксизмальним перебігом;
- швидко прогресуюча або резистентна АГ;
- АГ з неадекватною реакцією на антигіпертензивні препарати;
- гіпертензія, що асоціюється з головним болем, пітливістю, блідістю або постуральними реакціями (гіпотензія і тахікардія);
- сімейний анамнез;
- інциденталом незалежно від наявності клінічних симптомів і АГ.

2. Визначення рівня катехоламінів та продуктів їх деградації – метанефрину і норметанефрину (можуть досліджуватися в плазмі та / або в сечі). Чутливість визначення вільного метанефрину в плазмі становить близько 96%, специфічність – 85-100%.

3. Проведення супресорного тесту з клонідином.

Клонідин пригнічує секрецію адреналіну і норадреналіну мозковим шаром надниркових залоз в нормі, але не в осіб з феохромоцитомою. **Методика тесту:** за 10 хв. до введення клонідину визначається концентрація катехоламінів у плазмі крові. Потім хворий приймає 0,3 мг клонідину перорально і через 3 год знову проводиться забір крові. У осіб без феохромоцитомі після введення клонідину вміст норадреналіну і адреналіну в сироватці крові знижується, а в пацієнтів з феохромоцитомою зниження не відбувається.

4. Топічна діагностика.

- **КТ** (у дітей, вагітних, жінок, що годують грудьми – **МРТ**) черевної ділянки.
- **Сцинтиграфія з  $I^{131}$ -метайодбензилгуанідіном.**
- **Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ)** у поєднанні з КТ (ПЕТ / КТ) з використанням набору мічених лігандів.
- Визначення катехоламінів в крові, що відтікає від наднирників.

5. Генетичний аналіз [11, 13].

**Лікування.** Рекомендується лапароскопічна адреналектомія.

Лікування АГ в період до операції: препаратом вибору є **альфа-адреноблокатори** (доксазозин,

початкова доза – 2 мг, максимальна добова – 32 мг) для пригнічення ефектів циркулюючих катехоламінів. Показані **антагоністи кальцію** тривалої дії (амлодипін 5-10 мг на добу).

**При наявності тахікардії додають селективні ББ в якості препаратів третьої лінії, але тільки через 3 дні після призначення альфа-адреноблокаторів (!).**

Важливим компонентом лікування є корекція ОЦК [1, 10].

**Для невідкладної допомоги при гіпертензивних кризах призначають неселективний альфа-блокатор фентоламін. За відсутності фентоламіна, іншими препаратами вибору при ургентних станах є урапідил, нітропрусид натрію, нітрогліцерин.**

**Урапідил** – має центральний та периферичний механізми дії; на периферії – переважно блокує постсинаптичні  $\alpha_1$ -адренорецептори, таким чином, блокує судинозвужувальну дію катехоламінів; на центральному рівні модулює активність центру регуляції кровообігу; що запобігає рефлекторному збільшенню тонуусу симпатичної ВНС чи зниженню симпатичного тонуусу; призводить до зниження САТ та ДАТ шляхом зниження периферичного опору; ЧСС залишається практично незмінною; серцевий викид не змінюється [14].

**Синдром та хвороба Кушинга.** Синдром Кушинга (СК) включає велику групу симптомів, що виникають внаслідок тривалого впливу на тканини надлишкових концентрацій глюкокортикостероїдів. Розрізняють ендогенний і екзогенний (ятрогенний) СК. Серед ендогенних причин гіперкортицизму виділяють хворобу Іценко-Кушинга (гіпофізарний адреноконтротропний гормон (АКТГ)-залежний варіант), ектопічний АКТГ-залежний синдром Кушинга і власне синдром Кушинга – надниркового походження (аденома, карцинома, гіперплазія надниркових залоз). Найчастішою причиною виникнення СК є ятрогенний вплив. Гіперкортицизм стає причиною АГ у 0,5 – 1% випадків підвищеного АТ [11, 14].

**Механізм розвитку АГ.** Основним патогенетичним механізмом розвитку АГ при ендогенному гіперкортицизмі є підвищення рівня глюкокортикостероїдів в крові, внаслідок чого збільшується продукція ангіотензиногену в печінці, зменшується продукція простагландинів за рахунок інгібування фосфоліпази А і збільшується інсулінорезистентність, відзначається підвищення симпатичної активності. Надмірний рівень глюкокортикостероїдів впливає на мінералокортикоїдні рецептори нирок за рахунок гіперактивації  $11\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази – ферменту, який каталізує перетворення кортизолу в кортизон, що веде до підвищення концентрації натрію і затримки води. Є дані про зниження ак-

тивності вазодепресорних механізмів, особливо ендотеліального оксиду азоту [15].

#### **Діагностика:**

1. Збір анамнезу (використання глюкокортикостероїдів в будь-якій формі).

2. Виявлення пацієнтів з підвищеним ризиком гіперкортицизму.

**Скринінг пацієнтів з підвищеним ризиком гіперкортицизму:**

- з множинними і прогресуючими ознаками СК, особливо типовими (плетора, місяцеподібне обличчя, стрії, проксимальна міопатія);
- з нехарактерними для віку захворюваннями (остеопороз, АГ, ЦД 2 типу);
- інциденталом надниркових залоз;
- діти з затримкою росту і надмірною масою тіла.

3. Первинний скринінг.

- тест супресії з 1 мг дексаметазону – короткий (нічний) дексаметазоновий тест: дексаметазон приймають у дозі 1 мг на ніч о 23.00 або 00.00 год. з подальшим вимірюванням рівня кортизолу крові о 08.00 або 09.00. Діагностичний критерій – концентрація кортизолу в сироватці понад 50 нмоль/л (18 нг/мл або 1,8 мкг/дл);
- дворазове визначення рівня вільного кортизолу в добовій порції сечі;
- дворазове визначення рівня пізнього вечірнього кортизолу в слині (перед сном або між 23.00 і 00.00 год). Верхня межа норми – 145 нг/дл (4 нмоль/л);
- тест супресії з 2 мг дексаметазону протягом 48 годин – довгий дексаметазоновий тест (рекомендується як тест другої лінії: процедура складна для амбулаторних умов, проводиться ендокринологом).

4. Топічна діагностика:

- Спіральна КТ наднирників з в/в контрастуванням;
- Високоенергетична МРТ гіпофіза з в/в контрастуванням;
- Сцинтиграфія або позитронно-емісійна томографія (ектопічна АКТГ-продукуюча пухлина) [2, 4, 16].

**Лікування.** Транссфеноїдальна аденомектомія – основний метод лікування хвороби Кушинга, що дозволяє досягти ремісії у 90% випадків.

Однобічна адреналектомія показана при пухлині надниркової залози (глюкостерома, карцинома), а також при більш рідкісному варіанті АКТГ-незалежного надниркового синдрому Кушинга – АКТГ-незалежній макронодулярній гіперплазії надниркових залоз, первинній пігментній макронодулярній хворобі надниркових залоз.

Для лікування АГ застосовують **спіронолактон, калійзберігаючі діуретики, інгібітори АПФ, БРА II, селективні ББ** [1, 2, 16].

**Тиреотоксикоз.** Тиреотоксикоз – це клінічний синдром, що розвивається при захворюваннях щитоподібної залози і зумовлений надлишком тиреоїдних гормонів (дифузний токсичний зоб, вузловий (багатовузловий) токсичний зоб, гострий або підгострий тиреоїдит, медикаментозний тиреотоксикоз (при передозуванні препаратів тиреоїдних гормонів, тривалому лікуванні аміодароном) та гормонально активна аденома гіпофіза (тиреотропінома) [15, 17].

**Синдром ураження серця при тиреотоксикозі отримав назву «тиреотоксичне серце».**

**Механізми розвитку АГ.** Підвищення АТ обумовлено прямим та опосередкованим впливом надлишку тиреоїдних гормонів на серцево-судинну систему, що проявляється в активації симпатико-адреналової системи, збільшенні щільності і чутливості бета-адренорецепторів до дії катехоламінів, що призводить до збільшення серцевого викиду, ЧСС, показників скоротливості міокарда, підвищенню САТ з розвитком **ізолюваної систолічної АГ**. При цьому ДАТ не підвищується, а, навпаки, може знижуватися внаслідок зменшення периферичного судинного опору завдяки вазодилатуючій дії трийодтироніну [9, 11].

#### **Діагностика:**

1. Визначення рівня тиреотропного гормону (ТТГ), рівнів вільного тироксину- $T_4$  і вільного трийодтироніну- $T_3$ .

2. Визначення підвищення вмісту в крові антитіл до рецептора ТТГ (при дифузному токсичному зобі).

3. УЗД щитоподібної залози [14].

#### **Лікування:**

1. Консервативне: тиреостатичні препарати (тіамазол, карбімазол) до досягнення еутиреозу з подальшим терміном лікування до 18 місяців з наступним контролем через 12-24 місяці.

2. Хірургічне лікування (тиреоектомія).

3. Лікування радіоактивним йодом (в Україні майже не застосовується).

Лікування АГ – застосовуються **селективні та неселективні ББ**. Причому неселективні (пропранолол) ББ вважають більш ефективними через те, що вони можуть впливати на синтез тироксину та трийодтироніну, зменшувати утворення трийодтироніну з тироксину. Препаратами другої лінії є **недигідропіридинові антагоністи кальцію** (верапаміл, ділтіазем), **діуретики**. Додатково призначають **інгібітори АПФ** [2, 4, 16].

**Гіпотиреоз.** Гіпотиреоз або мікседема – це клінічний синдром, що характеризується зниженням

функції щитоподібної залози внаслідок зниження секреції тиреоїдних гормонів (ТГ). При первинному гіпотиреозі причиною є зміни у щитоподібній залозі, а рівень ТТГ підвищений. При вторинному гіпотиреозі патологічний процес локалізований у гіпоталамусі або гіпофізі, при цьому секреція ТТГ знижена [2, 14].

**Механізми розвитку АГ.** Характерним є підвищення ДАТ при низькій активності реніну плазми крові за рахунок периферичної вазоконстрикції. Периферична вазоконстрикція може виникати внаслідок зникнення вазодилатуючої дії трийодтироніну та зниження щільності бета-адренорецепторів, що призводить до стимуляції альфа-адренорецепторів. Існують дані про вплив активації симпатико-адреналової системи та підвищення рівнів адреналіну і норадреналіну в крові при гіпотиреозі [12, 17].

#### **Діагностика:**

1. Гормональне дослідження: при первинному гіпотиреозі - підвищення рівня ТТГ та зниження ТГ (вільного  $T_4$  в крові).

2. Діагностика субклінічного гіпотиреозу (підвищення ТТГ при нормальному рівні  $T_4$ ) є дуже важливою в зв'язку з тим, що даний патологічний стан супроводжується низкою ускладнень, зокрема, розвитком та прогресуванням серцево-судинних захворювань [3, 8].

**Лікування.** Лікування гіпотиреозу складається з пожиттєвої замісної терапії препаратами тиреоїдних гормонів (левотироксин). Дозу підбирають індивідуально до підтримання рівня ТТГ у межах цільових значень 0,4 – 4,0 мкОд/мл (мМО/л).

Лікування АГ. Препаратами першої лінії є периферичні вазодилататори (**інгібітори АПФ, дигідропіридинові антагоністи кальцію, альфа – адреноблокатори**). В комбінованій терапії застосовують також **діуретики** [1, 3, 7].

**Гіперпаратиреоз.** Первинний гіперпаратиреоз – це захворювання, що характеризується підвищенням секреції гормону прищитоподібних залоз – паратиреоїдного гормону (ПТГ). Причиною найчастіше є аденома або гіперплазія прищитоподібної залози.

**Механізми розвитку АГ.** Гіперпродукція ПТГ та гіперкальциемія стають безпосередніми причинами систоло-діастолічної АГ. Також при гіперпаратиреозі підвищується активність реніну плазми, під впливом ПТГ підвищується утворення АКТГ, внаслідок чого відбувається активація синтезу кортизолу і альдостерону, знижується чутливість судин до вазодилатуючих ендогенних субстанцій [3, 16].

#### **Діагностика:**

1. Визначення рівня кальцію крові (> 2,5 ммоль/л); іонізованого кальцію (> 1,3 ммоль/л).

2. Визначення рівня ПТГ в крові (> 70 пг/мл).
3. Визначення рівня фосфатів, лужної фосфатази в крові, фосфатів у сечі (характерні гіпофосфатемія, підвищення лужної фосфатази в крові, гіперфосфатурія).
4. Інструментальне обстеження:
  1. УЗД, КТ, МРТ, сцинтиграфія прищитоподібних залоз (візуалізація аденоми або гіперплазії прищитоподібної залози);
  2. Виявлення кісткових порушень рентгенологічним методом, методом денситометрії та кісткової біопсії [16].

**Лікування.** Хірургічне лікування: видалення аденоми прищитоподібної залози або субтотальна паратиреоїдектомія при спадковій гіперплазії прищитоподібної залози. Медикаментозне лікування (дає тільки незначний, частковий ефект): бісфосфонати, кальцитонін, замісна гормональна терапія, кальциміметики, вітамін D<sub>3</sub>.

Лікування АГ за загальноприйнятими правилами. Препаратами першої лінії вважають **петльові діуретики**, які зменшують електролітні порушення та утворення каменів [2, 15].

**Акромегалія.** Акромегалія – нейроендокринне захворювання, яке обумовлене значним підвищенням продукції соматотропного гормону (СТГ) передньої долі гіпофіза. Поширеність акромегалії складає 50-70 випадків на 1 мільйон населення за рік.

**Механізми розвитку АГ.** Підвищення АТ обумовлено затримкою натрію і води в організмі, зниженням продукції передсердного натрійуретичного пептиду та підвищення периферичного судинного опору внаслідок збільшення судинного тону. Характерним для акромегалії є ранній розвиток гіпертрофії лівого шлуночка з підвищенням серцевого викиду за рахунок гіперсекреції СТГ та його посередника – інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) [9, 16].

#### **Діагностика:**

1. Рентгенологічне обстеження черепа (типова деформація турецького сідла), КТ та МРТ голови та гіпофіза (візуалізація аденоми).
2. Лабораторна діагностика:
  - рівня СТГ в крові (> 10 мкг/л), який не знижується (щонайменше на 2 мкг/л) через 2 години після прийому 100 г глюкози;
  - виявлення підвищеного рівня ІФР-1 в крові [8].

**Лікування.** Хірургічне (транскраніальна і транссфеноїдальна аденомектомія). Променева терапія у випадках, коли хірургічне лікування не показано або протипоказане (дистанційна гаматерапія, протонотерапія, гама-ніж).

Медикаментозне специфічне лікування включає застосування аналогів соматостатину, агоністів дофаміну, антагоністів рецепторів гормону росту.

Медикаментозне лікування АГ не відрізняється від загальноприйнятих рекомендацій [2, 16].

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** Враховуючи високу та прогресуючу захворюваність на артеріальну гіпертензію в усьому світі, високу частоту життєвонебезпечних ускладнень, велику кількість факторів ризику, постійні оновлення знань з клініко-патогенетичних, діагностичних та фармакотерапевтичних аспектів ведення таких хворих набуває надзвичайної актуальності.

Достатньо велика частка вторинних артеріальних гіпертензій у структурі даної патології потребує спеціальної уваги практикуючих лікарів щодо диференційної діагностики, особливо у когорті пацієнтів молодого віку.

Інформація щодо особливостей етіопатогенетичної терапії вторинних артеріальних гіпертензій ендокринного генезу є необхідною для широкого кола лікарів різних спеціальностей для максимального ефективного ведення таких хворих.

#### **References**

1. Brouwers S, Sudano I, Kokubo Y, Sulaica EM. Arterial hypertension. *Lancet*. 2021, Jul 17;398(10296):249-261. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00221-X
2. *Vedennya khvorogo z arterialnoyu gipertenziiyeyu (suchasna praktyka vnutrishnoyi medytsyny z nevidkladnymy stanamy)* [Management of a patient with arterial hypertension (modern practice of internal medicine with emergency conditions)]. Metod vказ dlya studentiv ta likariv-interniv. Uporyad: OYa Babak, MO Vizir, GYu Panchenko. Kharkiv: KhNMU; 2019. 24 s. [Ukrainian]
3. *Rekomendatsiyi z dyferentsiynoyi diagnostyky arterialnykh gipertenziiy* [Recommendations for the differential diagnosis of arterial hypertension]. Robocha grupa z arterialnoyi gipertenziiy Ukrayinskoyi asotsiatsiyi kardiologiv za uchastyu spetsialistiv-nefrologiv ta endokrynologiv pid kerivnytstvom prof Svishchenka YeP. Kyiv; 2014. 50 s. [Ukrainian]
4. Rekomendatsiyi Evropeyskogo tovarystva kardiologiv (European Society of Cardiology, ESC) i Yevropeyskogo tovarystva gipertenziiyi (European Society of Hypertension, ESH) z likuvannya arterialnoyi gipertenziiyi 2018 r. [Recommendations of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) on the treatment of arterial hypertension in 2018]. Pereklad O Sirenko. *Arteriyalnaya gypertenzyya*. 2018;5(61):58-156. [Ukrainian]

5. *Sertsevo-sudynni zakhvoryuvannya. Klasyfikatsiya, standarty diagnostyky ta likuvannya* [Cardiovascular diseases. Classification, standards of diagnosis and treatment]. Za red prof VM Kovalenka, prof MI Lutaya, prof YuM Sirenka. K: Asotsiatsiya kardiologiv Ukrainy; 2018. 128 s. [Ukrainian]
6. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39:3021-3104. PMID: 30165516. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
7. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2019 Aug. 31. PMID: 31504418. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
8. Rossi GP, Seccia TM, Pessina AC. Clinical Use of Laboratory Tests for the Identification of Secondary Forms of Arterial Hypertension. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2007;44(1):1-85. PMID: 17175520. doi: 10.1080/10408360600931831
9. Thomas RM, Ruel E, Shantavasinkul PC, Corsino L. Endocrine hypertension: An overview on the current etiopathogenesis and management options. *World J Hypertens.* 2015;5(2):14-27. PMID: 26413481. PMCID: PMC4582789. doi: 10.5494/wjh.v5.i2.14
10. Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial Hypertension. *Dtsch Arztebl Int.* 2018 Aug 20;115(33-34):557-568. PMID: 30189978. PMCID: PMC6156553. doi: 10.3238/arztebl.2018.0557
11. Grasso M, Boscaro M, Scaroni C, Ceccato F. Secondary Arterial Hypertension: From Routine Clinical Practice to Evidence in Patients with Adrenal Tumor. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2018;25:345–354. PMID: 30415425. doi: 10.1007/s40292-018-0288-6
12. Vega J, Bisognano JD. The prevalence, incidence, prognosis, and associated conditions of resistant hypertension. *Semin Nephrol.* 2014 May;34(3):247-56. PMID: 25016397. doi: 10.1016/j.semnephrol.2014.04.002
13. Greenleaf CE, Griffin LA, Shake JG, Orr WS. Hypertensive crisis secondary to pheochromocytoma. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2017 Jul;30(3):314-315. PMID: 28670069. PMCID: PMC5468026. doi: 10.1080/08998280.2017.11929629
14. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J.* 2014;35(19):1245–1254. PMID: 24366917. doi: 10.1093/eurheartj/ehz534
15. Baglivo HP, Sánchez RA. Secondary Arterial Hypertension: Improvements in Diagnosis and Management in the Last 10 Years. *Amer J Ther.* 2011;18(5):403-415. PMID: 21869672. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181c0805a
16. Chiong JR, Aronow WS, Khan IA, Nair CK, Vijayaraghavan K, Dart RA, et al. Secondary hypertension: Current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol.* 2008;124(1):6-21. PMID: 17462751. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.01.119
17. Soliev AU, Rajabova GX, Djumaev KSh. Risk factors for arterial hypertension in elderly patients. *Asian J Multidimens Res (AJMR).* 2019;8(11):75-80. doi: 10.5958/2278-4853.2019.00308.2

UDC 616.12-008.331.1-07-08

**Pharmacotherapeutic Features of the Management of Patients with Secondary Arterial Hypertension of Endocrine Genesis**  
**Shuper V. O., Shuper S. V., Trefanenko I. V., Shumko H. I., Reva T. V.**

**Abstract.** Secondary arterial hypertension is the arterial hypertension, the etiology of which can be established. Secondary arterial hypertension becomes the cause of elevated blood pressure in 5–10% of patients with hypertension. More than 50 diseases and clinical conditions contributing to the development of secondary arterial hypertension have been identified. In most cases, such arterial hypertension is characterized by high blood pressure, an unfavorable prognosis of the disease, and a high frequency of cardiovascular complications. However, in some forms of it, timely diagnosis and adequate treatment allow to achieve normalization of blood pressure and prevent the development of complications. In cases of the secondary arterial hypertension, in addition to antihypertensive therapy, drug treatment or surgical treatment of the underlying disease that caused hypertension is required. Knowledge of modern diagnostics and principles of treatment of these conditions has to improve the quality of care for patients suffering from hypertension.

*The purpose of the study* was to consider the main clinical, pathogenic, diagnostic and pharmacotherapeutic aspects of the secondary arterial hypertension of endocrine genesis.

Secondary endocrine arterial hypertensions develop in diabetes mellitus, hyperaldosteronism primary (Kon's syndrome) and pseudoprimary (idiopathic hyperplasia of the adrenal cortex), Itsenko-Cushing syndrome, pheochromocytoma, pheochromoblastoma, paraganglioma, acromegaly, hypothyroidism, hyperthyroidism, hyperparathyroidism, etc.

Each of these diseases has a special etiopathogenesis of arterial hypertension, which makes it necessary to carry out special screening and diagnostic tests in order to prescribe reasonable therapy.

In the management of patients with secondary endocrine arterial hypertension, there cannot be universal approaches to the appointment of antihypertensive drugs, instead, an individualized approach contributes to effective control of the disease and prevention of possible complications.



*Conclusion.* So, taking into account the high and progressive incidence of arterial hypertension worldwide, the high frequency of life-threatening complications, a large number of risk factors, constant updating of knowledge on the clinical, pathogenic, diagnostic and pharmacotherapeutic aspects of the management of such patients becomes extremely relevant.

A significantly large part of secondary arterial hypertension in the structure of this pathology requires special attention of practicing doctors regarding differential diagnosis, especially in the cohort of young patients.

Information about features of the pathogenic therapy of the secondary arterial hypertension of endocrine origin is necessary for a wide range of doctors of various specialties for the maximum effective management of such patients.

**Keywords:** secondary arterial hypertension of endocrine genesis, etiopathogenesis, diagnosis, pharmacotherapy.

**ORCID and contributionship:**

Vira O. Shuper : 0000-0001-9881-1757 <sup>A, B, D, E, F</sup>

Sergij V. Shuper : 0000-0002-4883-9273 <sup>A, B, D, F</sup>

Iryna V. Trefanenko : 0000-0002-7751-9412 <sup>B, E, F</sup>

Galina I. Shumko : 0000-0002-2087-9396 <sup>B, D, E</sup>

Tetyana V. Reva : 0000-0002-7047-5795 <sup>B, D, E</sup>

---

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,  
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,  
E – Critical review, F – Final approval of the article

**CORRESPONDING AUTHOR**

**Vira O. Shuper**

Chernivtsi, Bukovinian State Medical university

Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases Department

9, Vorobkevicha Str., apt. 32, Chernivtsi 58001, Ukraine

tel: +380504759240, e-mail: shuper@bsmu.edu.ua

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 12.06.2022 р.

*Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*