

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ВЫЗВАННОЙ ПРИЁМОМ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ

О.Н. Антропова¹, И.В. Осипова¹, С.Б. Силкина², Л.А. Образцова¹

¹ Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация

² Консультативно-диагностический центр Алтайского края, Барнаул, Российская Федерация

Обоснование. В клинической практике лекарственно-индуцированная артериальная гипертензия часто остаётся недиагностированной, что является значимой проблемой, поскольку выявление этиологического фактора при данной форме артериальной гипертензии позволяет подчас избежать приёма антигипертензивных препаратов. Важное место в дифференциальной диагностике артериальной гипертензии и планировании дальнейшей стратегии ведения пациента занимает тщательное изучение свойств принимаемых лекарственных препаратов и патофизиологических механизмов, лежащих в основе повышения артериального давления на фоне приёма той или иной субстанции.

Описание клинического случая. Представлен клинический случай пациентки 57 лет европеоидной расы с синдромом артериальной гипертензии, анамнезом кризового повышения артериального давления в течение года. На фоне двухкомпонентной гипотензивной терапии (индапамид 2,5 мг + телмисартан 80 мг) сохраняется повышение артериального давления. Из анамнеза жизни примечательно, что пациентка состоит на учёте у гепатолога по поводу хронического вирусного гепатита С умеренной активности, принимает Фосфоглив. Физикальное исследование подтвердило наличие артериальной гипертензии II степени, признаков поражения органов-мишеней не обнаружено. Выявлены цитолитический синдром минимальной активности (АСТ 74,8 Ед/л, АЛТ 60,5 Ед/л), гипокалиемия (K^+ 2,1 ммоль/л) неясной этиологии, альдостерон в пределах нормы, метанефрин (80,4 пг/мл при норме <64) и норметанефрин (276 пг/мл при норме <176) в плазме крови повышены. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии почек и надпочечников дополнительных образований не выявлено. Выставлен клинический диагноз: «Лекарственно-индуцированная артериальная гипертензия. Сопутствующие заболевания: Хронический вирусный гепатит С, умеренная активность. Варикозная болезнь вен нижних конечностей». После отмены глицирризиновой кислоты показатели артериального давления и уровень калия в плазме крови нормализовались, что не потребовало дальнейшего приёма антигипертензивных препаратов. **Заключение.** Рассмотренная клиническая ситуация является ярким примером редкого побочного эффекта глицирризиновой кислоты в виде лекарственно-индуцированной артериальной гипертензии.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированная артериальная гипертензия; симптоматическая артериальная гипертензия; глицирризиновая кислота.

Для цитирования: Антропова О.Н., Осипова И.В., Силкина С.Б., Образцова Л.А. Клинический случай лекарственно-индуцированной артериальной гипертензии, вызванной приёмом глицирризиновой кислоты. Клиническая практика. 2023;14(2):In Press. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract138628>

Поступила 26.01.2023

Принята 26.02.2023

Опубликована 17.05.2023

ОБОСНОВАНИЕ

В клинической практике лекарственно-индуцированная артериальная гипертензия часто остаётся недиагностированной, что является значимой проблемой, поскольку выявление этиологического фактора при данной форме артериальной гипертензии позволяет избежать инициирования гипотензивной терапии. Количество таких пациентов неуклонно увеличивается, что связано с полипраг-

мазией, в чём определённую роль играет нарастающая популярность приёма биологически активных добавок, которые могут приводить к развитию серьёзных побочных эффектов, в том числе к повышению артериального давления. Известно, что препараты на основе глицирризиновой кислоты обладают способностью вызывать псевдогиперальдостеронизм, что влечёт за собой подъём артериального давления [1–3]. Таким образом, данные

A CLINICAL CASE OF DRUG-INDUCED ARTERIAL HYPERTENSION CAUSED BY GLYCYRRHIZIC ACID

O.N. Antropova¹, I.V. Osipova¹, S.B. Silkina², L.A. Obratsova¹

¹ Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

² Consultative and Diagnostic Institute of the Altai Territory, Barnaul, Russian Federation

Background: In clinical practice, drug-induced arterial hypertension (AH) often remains undiagnosed, since the identification of an ethical disease in this form of AH avoids the initiation of antihypertensive therapy. A critical part in the differential diagnosis of hypertension and planning of long-term strategies for managing a patient requires a thorough study of the properties of the drugs taken and the pathophysiological mechanisms that depend on the increase in high blood pressure against the background of taking one or another substance. **Clinical case description:** Assumption of pregnancy in a random 57-year-old Caucasian female patient with AH syndrome and history of AD crisis during the year. Against the background of two-component antihypertensive therapy, indapamide 2.5 mg + telmisartan 80 mg, increased blood pressure. From the anamnesis of life, it is noteworthy that the patient should keep records with a hepatologist; with a diagnosis of chronic viral hepatitis C with moderate activity, she takes Phosphogliv. Physical examination confirmed the presence of grade 2 hypertension; no signs of target organ detection were found. Laboratory and instrumental research showed cytolytic syndrome of minimal activity (AST, 74.8 U/l; ALT, 60.5 U/l), hypokalemia (K⁺ 2.1 mmol/l), unknown etiology, aldosterone within the normal range, metanephrine (80.4 pg/ml at a rate of <64 pg/ml), and normetanephrine (276 pg/ml at a rate of <176 pg/ml) in blood plasma are increased. MSCT of the kidneys and adrenal glands revealed no enlarged formations. Drug-induced arterial hypertension was clinically diagnosed. Concomitant diseases: Chronic viral hepatitis C, moderate activity. Varicose veins, venous infection of the extremities. Dynamics and outcome. After the abolition of glycyrrhizic acid, blood pressure and potassium levels in the blood plasma returned to normal, which is not recommended to take antihypertensive drugs. **Conclusion:** An exceptional clinical situation is a pronounced manifestation of a rare side effect of glycyrrhizic acid in the form of drug-induced hypertension.

Keywords: drug-induced arterial hypertension; symptomatic arterial hypertension; glycyrrhizic acid.

For citation: Antropova ON, Osipova IV, Silkina SB, Obratsova LA. A Clinical Case of Drug-Induced Arterial Hypertension Caused by Glycyrrhizic Acid. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(2):In Press. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract138628>

Submitted 26.01.2023

Revised 26.02.2023

Published 17.05.2023

лекарственные средства должны рассматриваться лечащим врачом как потенциальная и обратимая причина неконтролируемой артериальной гипертонии [4, 5].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

На приём к кардиологу обратилась женщина в возрасте 57 лет европеоидной расы с жалобами на повышение артериального давления до 160/90–180/100 мм рт.ст., перебои в работе сердца, скованность в левой половине грудной клетки без связи с физической нагрузкой.

Из анамнеза заболевания известно, что подъёмы артериального давления отмечает с мая 2020 года; гипотензивные препараты ранее не принима-

ла и за медицинской помощью не обращалась. В ноябре 2021 года отмечала учащение эпизодов повышения артериального давления до 160/90–190/100 мм рт.ст., что требовало вызова бригады скорой медицинской помощи (рекомендован приём моксонидина, на фоне чего отмечен положительный эффект). Стойкие и частые подъёмы артериального давления послужили причиной обращения пациентки к кардиологу, которым была инициирована двухкомпонентная гипотензивная терапия, включавшая индапамид в дозе 2,5 мг и телмисартан в дозе 80 мг. На фоне лечения целевое артериальное давление не достигнуто.

Из анамнеза жизни известно о диагнозе хронического вирусного гепатита С умеренной активности, по поводу чего принимает регулярно Фосфоглив.

Физикальная диагностика

При осмотре состояние пациентки удовлетворительное. Кожные покровы физиологической окраски. При аускультации лёгких выслушивается везикулярное дыхание, хрипы отсутствуют. Артериальное давление 165/95 мм рт.ст. на левой руке, 166/100 мм рт.ст. — на правой. Частота сердечных сокращений 74 уд./мин. По данным аускультации сердца, тоны ясные, ритм правильный, отмечается акцент 2-го тона над аортой. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень по краю рёберной дуги, перкуторные размеры по Курлову 9×8×6 см. Мочевыделительная система без особенностей. При осмотре нижних конечностей отмечаются пастозность голеней и варикозное расширение вен левой нижней конечности.

Предварительный диагноз

Отмечается картина цитолитического синдрома минимальной активности (аспартатаминотрансфераза 74,8 Ед/л, аланинаминотрансфераза 60,5 Ед/л) и гипокалиемия (K^+ 2,1 ммоль/л) неясной этиологии, что послужило основанием для назначения дополнительных методов исследований.

Лабораторное и инструментальное исследование

Уровень альдостерона в плазме крови в пределах референсных значений (181,0 пг/мл), метанефрин 80,4 пг/мл (при норме <64) и норметанефрин 276 пг/мл (при норме <176), возможно, по причине нарушения принципов подготовки или самой процедуры забора крови; при повторном определении — показатели в норме.

При холтеровском мониторировании электрокардиограммы зарегистрирован синусовый ритм со средней частотой сердечных сокращений 77 уд./мин; преходящих нарушений проводимости и ишемических изменений за время исследования не выявлено. Мультиспиральная компьютерная томография почек и надпочечников не выявила дополнительных образований. Исключены феохромоцитома и гиперальдостеронизм в качестве причин электролитных изменений и вторичного повышения артериального давления, что послужило поводом рассмотреть выявленные нарушения как результат побочного действия принимаемых пациенткой лекарств, в частности, глицирризиновой кислоты, являющейся действующим веществом препарата Фосфоглив.

Клинический диагноз

Поставлен клинический диагноз: «Лекарственно-индуцированная артериальная гипертензия. Сопутствующие заболевания: Хронический вирусный гепатит С (генотип? вирусная нагрузка?), умеренная активность».

Динамика и исходы

После отмены глицирризиновой кислоты показатели артериального давления и концентрация калия в плазме крови нормализовались, что не потребовало дальнейшего приёма антигипертензивных препаратов. При амбулаторном наблюдении в динамике через 6 месяцев при суточном мониторировании артериального давления и самоконтроле артериальное давление в норме, жалоб пациентка не предъявляла.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что приём нестероидных противовоспалительных препаратов, противоопухолевых препаратов, стероидов, симпатомиметиков и других ассоциирован с вторичным повышением артериального давления, однако не так часто в клинической практике встречается артериальная гипертензия, индуцированная приёмом глицирризиновой кислоты, которая, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2018) по ведению пациентов с артериальной гипертензией, включена в перечень лекарственных средств, вызывающих подъём артериального давления. Глицирризиновая кислота ингибирует фермент 11 β -гидроксистероиддегидрогеназу 2-го типа (11 β -HSD), обеспечивающий переход кортизола в неактивную форму (кортизон) [6–8]. Таким образом, кортизол, взаимодействуя с минералокортикоидными рецепторами коры надпочечников, вызывает увеличение реабсорбции ионов натрия и экскреции ионов калия, что сопровождается гиперволемией, гипокалиемией, метаболическим алкалозом. Вышеописанные нейрогуморальные и электролитные нарушения (псевдогиперальдостеронизм) влекут за собой повышение артериального давления. Более того, снижается биодоступность главного вазодилататора — оксида азота (NO) [8], и происходит активация эндотелиновой системы, маркером которой является эндотелин-1 (ET-1) — мощный вазоконстриктор, чьи эффекты реализуются путём связывания со специфическими рецепторами гладкомышечных клеток сосудов.

Принимая во внимание вышеуказанные патофизиологические механизмы, опосредованные при-

ёмом глицирризиновой кислоты, можно выделить ключевые особенности данного варианта лекарственно-индуцированной артериальной гипертензии — гиперволемию и вазоконстрикцию, обуславливающие подъём артериального давления, а также гипокалиемию. Течение артериальной гипертензии у пациентки сопровождалось вышеперечисленными особенностями, которые находились в причинно-следственной связи с приёмом препарата Фосфоглив, что подтверждалось регрессией имеющихся нарушений после отмены данного лекарственного средства.

Анализируя случай данной пациентки, стоит обратить внимание, что сердечно-сосудистая патология может выступать в качестве «внепечёночной» манифестации вирусного гепатита С [9, 10]. С целью улучшения прогноза пациентки, профилактики прогрессирования имеющейся сердечно-сосудистой патологии необходим подбор противовирусной терапии, направленной на эрадикацию вируса гепатита С, что необходимо для предотвращения развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай подчёркивает необходимость тщательного сбора анамнеза в дифференциальной диагностике различных форм симптоматической артериальной гипертензии. В частности, требуют особого внимания принимаемые пациентом лекарственные средства, включая безрецептурные препараты, которые могут служить причиной стойкого подъёма артериального давления. Рассмотренная клиническая ситуация является ярким примером редкого побочного эффекта глицирризиновой кислоты в виде лекарственно-индуцированной артериальной гипертензии.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациентки получено добровольное информированное согласие на публикацию анонимизированных данных её истории болезни (20.01.2021).

INFORMED CONSENT

Voluntary informed consent was obtained from the patient for the publication of anonymized data from her medical history (20.01.2021)

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. О.Н. Антропова, С.Б. Силкина — сбор и анализ инструментальных исследова-

ний, лечение пациентки; И.В. Осипова — поисково-аналитическая работа, обсуждение результатов исследования; Л.А. Образцова — поисково-аналитическая работа, написание текста статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. O.N. Antropova, S.B. Silkina — forming data and analysis of instrumental studies, treatment of patient; I.V. Osipova — search and analytical work, discussion of the results of the study; L.A. Obrazcova — processing and discussion, writing the text of the article. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Funding source. The study had no sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Остроумова О.Д., Сычев Д.А., Кочетков А.И., и др. Лекарственно-индуцированная артериальная гипертензия // Медицинский алфавит. 2022. № 3. С. 8–13. [Ostroumova O.D., Sychev D.A., Kochetkov A.I., et al. Drug-induced hypertension. *Medical alphabet*. 2022;(3):8–13. (In Russ.)] doi: 10.33667/2078-5631-2022-3-8-13
2. Lovell AR, Ernst ME. Drug-induced hypertension: Focus on mechanisms and management. *Curr Hypertens Rep*. 2017; 19(5):39. doi: 10.1007/s11906-017-0736-z
3. Grossman A, Messerli FH, Grossman E. Drug induced hypertension: An unappreciated cause of secondary hypertension. *Eur J Pharmacol*. 2015;763(Pt A):15–22. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.06.027
4. Foy MC, Vaishnav J, Sperati CJ. Drug-induced hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(4):859–873. doi: 10.1016/j.ecl.2019.08.013
5. Falet JP, Elkrief A, Green L. Hypertensive emergency induced by licorice tea. *CMAJ*. 2019;191(21):E581–E583. doi: 10.1503/cmaj.180550
6. Sontia B, Mooney J, Gaudet L, et al. Pseudohyperaldosteronism, liquorice, and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(2):153–157. doi: 10.1111/j.1751-7176.2008.07470.x

7. Serra A, Uehlinger DE, Ferrari P, et al. Glycyrrhetic acid decreases plasma potassium concentrations in patients with anuria. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(1):191–196. doi: 10.1681/ASN.V131191
8. Deutch MR, Grimm D, Wehland M, et al. Bioactive candy: Effects of licorice on the cardiovascular system. *Foods*. 2019; 8(10):495. doi: 10.3390/foods8100495
9. Rajewski P, Zarębska-Michaluk D, Janczewska E, et al. Hepatitis C infection as a risk factor for hypertension and cardiovascular diseases: An EpiTer multicenter study. *J Clin Med*. 2022;11(17):5193. doi: 10.3390/jcm11175193
10. Petta S. Hepatitis C virus and cardiovascular: A review. *J Adv Res*. 2017;8(2):161–168. doi: 10.1016/j.jare.2016.06.001

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Антропова Оксана Николаевна, д.м.н.;

адрес: Россия, 656038, Барнаул, ул. Ленина, д. 40;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6233-7202>;

eLibrary SPIN: 3539-2790; e-mail: antropovaon@mail.ru

Соавторы:

Осипова Ирина Владимировна, д.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6845-6173>;

eLibrary SPIN: 1904-5154; e-mail: i.osipova@gmail.com

Силкина Светлана Борисовна, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8282-2574>;

eLibrary SPIN: 3504-5041; e-mail: s.shel@mail.ru

Образцова Лолита Андреевна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5283-4996>;

eLibrary SPIN: 76774383; e-mail: mob1977@mail.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Oxana N. Antropova, MD, PhD;

address: 40 Lenina street, 656038 Barnaul, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6233-7202>;

eLibrary SPIN: 3539-2790; e-mail: antropovaon@mail.ru

Co-authors:

Irina V. Osipova, MD, PhD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6845-6173>;

eLibrary SPIN: 1904-5154; e-mail: i.osipova@gmail.com

Svetlana B. Silkina, MD, PhD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8282-2574>;

eLibrary SPIN: 3504-5041; e-mail: s.shel@mail.ru

Lolita A. Obrazcova;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5283-4996>;

eLibrary SPIN: 76774383; e-mail: mob1977@mail.ru