

Выявление истинно резистентной гипертензии и эффективность многокомпонентной антигипертензивной терапии

Г.А.Хамидуллаева, Н.Б.Турсунова,
Г.Ж.Абдуллаева, Ш.М.Машарипов,
Л.Ш.Хафизова, Д.Ю.Шукурова, З.Е.Машхурова
Республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр
кардиологии МЗ Республики Узбекистан,
Ташкент, Узбекистан

Цель: выявление больных истинной резистентной артериальной гипертензией (АГ) и оценка клинической эффективности многокомпонентной антигипертензивной терапии. **Материал и методы.** В исследование включены 146 больных эссенциальной гипертензией с II–III степенью АГ в среднем возрасте $56,07 \pm 10,1$ лет, мужского ($n=78$) и женского ($n=68$) пола, резистентных предыдущей комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ). Для выявления истинно резистентной АГ пациентам назначалась 3-компонентная полнородовая АГТ: блокатор РААС (периндоприл или валсартан) + амлодипин + индапамид в течение 3 мес. Измерялось офисное артериальное давление (АД), проводилось суточное мониторирование АД, на аппарате SPHYGMOCOR определяли центральное АД на аорте и скорость пульсовой волны (СПВ). Больным, не достигшим целевого уровня АД, добавляли 4-й препарат: при ЧСС < 80 уд/мин – спиронолактон, ЧСС > 80 уд/мин – небиволол. Наблюдение больных резистентной АГ продолжалось еще 3 мес. **Результаты.** На фоне полнородовой тройной комбинации 86,3% больных достигли целевого уровня АД, 13,7% больных характеризовались резистентной АГ, суточные дозы периндоприла/валсартана и амлодипина в этой группе были достоверно выше. Резистентная АГ ассоциировалась с высоким уровнем офисного, внеофисного и центрального систолического и пульсового АД, СПВ. Дальнейшее добавление 4-го препарата – небиволола или спиронолактона, показало возможность достижения целевого уровня офисного систолического АД в 95% случаях и диастолического АД в 100% случаях, нивелируя фактор риска ЧСС > 80 уд/мин. **Заключение.** Резистентная АГ ассоциируется с высоким уровнем систолического, пульсового АД и СПВ. Добавление спиронолактона или небиволола в качестве 4-го препарата в зависимости от ЧСС, позволяет достичь целевое систолическое АД в 95% случаях и диастолическое АД в 100% случаях у больных с истинно резистентной АГ.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, многокомпонентная антигипертензивная терапия, центральное артериальное давление, скорость пульсовой волны.

Identification of True Resistant Hypertension and the Efficacy of Multicomponent Antihypertensive Therapy

G.A.Khamidullaeva, N.B.Tursunova,
G.J.Abdullaeva, Sh.M.Masharipov,
L.Sh.Khafizova, D.Yu.Shukurova,
Z.T.Mashkhurova

Republican Specialized Scientific-Practical
Medical Center of Cardiology of the Ministry
of Health of the Republic of Uzbekistan,
Tashkent, Uzbekistan

Objective of the study is to identify patients with true resistant arterial hypertension (AH) and evaluate the clinical efficacy of multicomponent antihypertensive therapy. **Material and methods.** The study included 146 patients with essential hypertension of II–III degree at an average age of 56.07 ± 10.1 years, male ($n=78$) and female ($n=68$), resistant to the previous combined antihypertensive therapy. To identify true resistant AH, patients were prescribed 3-component full-dose therapy: RAAS blocker (perindopril or valsartan) + amlodipine + indapamide for 3 months. Office blood pressure (BP) was measured, 24-hour blood pressure monitoring was performed, and the central aortic blood pressure and pulse wave velocity (PWV) were determined on the SPHYGMOCOR. The 4th drug was added for patients who did not reach the target blood pressure level: with heart rate of < 80 bpm – spironolactone, heart rate of > 80 bpm – nebivolol. Observation of patients with resistant hypertension continued for another 3 months. **Results.** 86.3% of patients achieved the target level of AH on a full-dose triple combination, 13.7% of patients were characterized by resistant AH, and daily doses of perindopril/valsartan and amlodipine in this group were significantly higher. Resistant hypertension was associated with a high level of office, out-of-office, and central systolic and pulse BP and PWV. Further addition of the 4th drug, nebivolol or spironolactone, showed the possibility of achieving the target level of office systolic BP in 95% of cases and diastolic BP in 100% of cases, leveling the heart rate risk > 80 bpm. **Conclusion.** Resistant hypertension is associated with a high level of systolic, pulse BP and PWV. The addition of spironolactone or nebivolol as the 4th drug, depending on heart rate, allows achievement of the target systolic BP in 95% cases and diastolic BP in 100% cases in patients with truly resistant hypertension.

Keywords: resistant arterial hypertension, multicomponent antihypertensive therapy, central blood pressure, pulse wave velocity.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) остается актуальной проблемой клинической медицины, являясь серьезным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Несмотря на широкое клиническое внедрение комбинированной антигипертензивной терапии, у некоторых больных выявляется резистентность гипертензии к проводимой терапии. Под резистентной АГ, согласно современным рекомендациям, понимают превышение целевого уровня артериального давления (АД) на фоне лечения тремя гипотензивными препаратами в оптимально перенося-

мых дозах, при адекватном изменении образа жизни. Предикторами недостаточного контроля АД являются пожилой возраст (старше 75 лет), гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), ожирение, высокое исходное АД (систолическое АД более 160 мм рт. ст.), хроническая болезнь почек (ХБП), сахарный диабет, повышенное потребление поваренной соли, синдром обструктивного апноэ сна. Распространенность резистентной АГ, колеблется от 10–15 до 30% среди популяции гипертоников [1–3]. При этом следует отметить наличие истинной и ложной резистентной АГ [3]. Во втором случае резистентность к антигипертензивной терапии (АГТ) обусловлена низкой приверженностью терапии или назначением неадекватных доз препаратов и нерациональных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП). В настоящее время распространенность резистентной АГ возрастает во всем мире, что связано с понижением целевых уровней АД, с увеличением продолжительности жизни населения, более частой заболеваемостью сахарным диабетом, ожирением, метаболическим синдромом, синдромом обструктивного апноэ во сне и со многими другими причинами [4, 5].

Согласно современным рекомендациям, при неэффективности проводимой полнородовой трехкомпонентной медикаментозной терапии в качестве четвертого препарата показано использование спиронолактона/ β -блокаторов/ α -блокаторов или других АГП [6].

Целью нашего исследования явилось выявление больных истинно резистентной АГ и оценка клинической эффективности многокомпонентной антигипертензивной терапии, состоящей из блокаторов ренин-ангиотензин альдостероновой системы (РААС) + антагониста кальция (АК) + диуретика + β -блокатора или спиронолактона в процессе длительной терапии больных резистентной АГ.

Материал и методы

В исследование были включены 146 больных эссенциальной гипертонией с II–III степенью АГ (средний возраст – 56,07±10,1 лет, средняя длительность АГ – 8,65±5,28 лет), мужского (n=78) и женского (n=68) пола, резистентных предыдущей комбинированной АГТ. Для выявления истинной резистентной АГ всем пациентам после включения в группу наблюдения назначалась 3-компонентная полнородовая АГТ в соответствии с рекомендациями ESC/ESH 2018 (блокатор РААС + амлодипин + индапамид) [6]. Длительность первого этапа терапии составила 3 мес., среднесуточные дозы препаратов титровались до максимальных доз: периндоприл/валсартан+индапамид+амлодипин 10/160+2,5+10 мг. По завершению 3-месячного наблюдения выявляли больных истинно резистентной АГ. В дальнейшем, больных резистентной АГ наблюдали еще 3 мес. на фоне многокомпонентной АГТ с добавлением небиволола 5–10 мг/сут или спиронолактона 25–50 мг/сут к начальной терапии. Дозы препаратов титровались постепенно каждые 2 нед. до достижения целевых значений САД (<140 мм рт. ст.) и ДАД (<90 мм рт. ст.). В исследование не включались больные с выраженной коморбидной патологией, требующей добавления медикаментозной терапии.

Офисное АД измерялось по методу Короткова, анализировались средние показатели систолического и диастолического АД (САД и ДАД) при трехкратном измерении АД. У всех пациентов изучался суточный профиль АД (СПАД) с помощью суточного мониторинга АД регистратором BR-102 plus (SCHILLER, Switzerland). Определяли среднее систо-

лическое и диастолическое АД за сутки (СрСАДсут, СрДАДсут, СрАДсут), дневное (СрСАДд, СрДАДд), ночное (СрСАДн, СрДАДн) время.

Контурный анализ пульсовой волны проводился с помощью прибора SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия) для анализа показателей гемодинамики. Регистрация пульсовой волны на лучевой артерии осуществлялась методом аппланационной тонометрии. Центральная пульсовая волна в аорте рассчитывалась автоматически программным обеспечением прибора с использованием обратной генерализованной функции преобразования. С целью калибровки центрального давления измерялось АД на плече с помощью ручного тонометра после 10-минутного отдыха пациентов в положении сидя. Вычисляли центральное систолическое АД (цСАД), центральное диастолическое АД (цДАД), центральное пульсовое АД (цПАД), скорость пульсовой волны (СПВ).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ из пакета Microsoft Office Excel-2007 и Statistics 6.0 для Windows. Для анализа достоверности различий между качественными признаками использовали критерий χ^2 . Для всех видов анализа статистически значимым считали значения $p < 0,05$.

Результаты исследования

При обследовании больных повышенная масса тела и ожирение было выявлено у 133 больных (91,1%), 41 больной был курильщиком (28%), у 21 больного (14,4%) выявлен сахарный диабет 2 типа, не требующий инсулинотерапии, у 55 больных (37,7%) ишемическая болезнь сердца I–II ФК, у 119 больных дислипидемия (81,5%). По наличию факторов риска больные, включенные в исследование, характеризовались высоким и очень высоким риском ССО. По анкетным данным все больные находились на приеме двух и трех АГП, но не достигли целевого уровня АД. В связи с этим, мы оценили их как условно резистентных и отменили предыдущую АГТ. Пациенты, которые изначально принимали ингибиторы АПФ (n=96, 65,8%), переводились на тройную комбинацию – периндоприл, амлодипин и индапамид. Пациентам, принимающим сартаны (n=50, 34,2%) назначался валсартан, амлодипин и индапамид. Дозы препаратов титровались до достижения целевого уровня АД. Первый этап терапии длился 3 мес. Каждому больному давались рекомендации по немедикаментозному лечению АГ с соблюдением здорового образа жизни. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Для коррекции дислипидемии рекомендовали прием аторвастатина в дозе 10–20 мг/сут.

На фоне 3-месячной комбинированной АГТ блокатором РААС, индапамидом и амлодипином в целом по группе (n=146) отмечено достоверное снижение показателей офисного САД на -20,1±7,52%, ДАД на -17,7±8,67%; достоверное снижение центрального аортального САД, ДАД и улучшение суточного профиля АД по СМАД (табл. 2). Несмотря на высокодостоверное снижение офисного и внеофисного АД, из 146 больных АГ целевой уровень САД и ДАД достигли 126 (86,3%) больных, при этом 20 (13,7%) больных не достигли целевого уровня АД на 3-компонентной АГТ и составили группу истинно резистентной АГ.

В сравнительном аспекте степень снижения САД и ДАД в группе больных, достигших целевой уровень АД составила -20,7±6,8% и -18,7±7,52%, соответственно, что было достоверно выше, чем в группе больных резистентной АГ: -16,43±7,78% ($p=0,008$) и -12,02±7,76% ($p=0,0001$) для САД и ДАД. При этом больные резистентной АГ принимали периндо-

Показатели	Общая группа n=146
Возраст (лет)	56.02±10.16
Пол: муж	n=78 (53,4%)
жен	n=68 (46,6%)
Длительность АГ (лет)	8,65±5,28
АГ (на фоне предыдущей АГТ):	
I степени	46 (31,5%)
II степени	64 (43,8%)
III степени	36 (24,7%)
ИМТ (кг/м ²):	31,5±4,63 кг/м ²
НМТ (%)	9 (6,1%)
ПМТ (%)	41 (28,1%)
Ожирение (%)	96 (65,8%)
ОТ, см	98,07±9,97
Дислипидемия, LDC>100 mg/dl	119 (81,5%)
ИБС I–II ФК	55 (37,7%)
Сахарный диабет 2 типа	21 (14,4%)
Курение	41 (28%)
Примечание. АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела, НМТ – нормальная масса тела, ПМТ – повышенная масса тела, ОТ – окружность талии, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, LDC – холестерин липопротеидов низкой плотности.	

прил/валсартан (69,6%/30,4%) и амлодипин в достоверно больших дозах, чем пациенты достигшие целевого уровня АД, доза индапамида достоверно не различалась: периндоприл 8,9±2,03 мг/сут против 7,36±2,56 мг/сут ($p=0,007$), валсартан 154,3±15,12 мг/сут против 125,6±41,85 мг/сут ($p=0,001$), амлодипин 8,9±2,1 мг/дл против 6,71±2,54 мг/дл ($p=0,0001$), индапамид 2,33±0,43 мг/сут против 2,13±0,57 мг/дл ($p=0,11$). По возрасту, ИМТ больные, достигшие целевого АД и резистентной АГ не различались. В группе резистентной АГ превалировало число больных с СД 2 типа: 25% случаев против 12,7% случаев в группе больных достигших целевого уровня АД. Ретроспективный анализ гемодинамических данных больных до лечения выявил достоверно высокие показатели САД, ДАД, ПАД, центрального САД, ПАД в аорте, СПВ, среднесуточного, среднедневного и средненочного САД у больных резистентной АГ по сравнению с больными, достигшими целевого уровня АД (табл. 3).

В группе резистентных больных ($n=20$) к концу 3-месячной тройной АГТ сохранялась 1-я степень АГ: САД – 145,26±7,15 мм рт. ст., ДАД – 90,45±7,05 мм рт. ст., ЧСС – 77,2±7,3 уд/мин. При выборе четвертого препарата мы ориентировались на ЧСС. При ЧСС >80 уд/мин ($n=8$, ЧСС – 83,86±2,76 уд/мин), являющийся дополнительным фактором риска, к терапии добавляли небиволол в начальной дозе 5 мг/сут. Больным с ЧСС<80 уд/мин ($n=12$, ЧСС 72,6±5,0 уд/мин) добавляли спиронолактон в дозе 25 мг/сут. Больные, получавшие небиволол и спиронолактон в качестве четвертого препарата, не различались по уровню АД: САД – 146,5±6,34 мм рт. ст. и 144,3±7,31 мм рт. ст., ДАД – 91,0±7,0 мм рт. ст. и 90,0±6,8 мм рт. ст., соответственно. 4-компонентная АГТ продолжалась дополнительно к начальной еще 3 мес. В целом наблюдение больных истинно резистентной АГ составило 6 мес.

В конце 6-го месяца наблюдения были оценены все исходные параметры. Выявлено достоверное снижение САД на -25,23±6,93% и ДАД на -23,13±6,67% по сравнению с исходными показателями до лечения. Несмотря на положительную динамику показателей центрального аортального САД, ДАД, ПАД и СПВ, целевых уровней не было достигнуто. По показателям суточного профиля АД были достигнуты целевые уровни только среднедневного САД и ДАД. К концу 6-го месяца наблюдения САД и ДАД в группе небиволола составило 129,0±8,18 мм рт. ст. и 76,7±5,38 мм рт. ст., ЧСС – 71,32±5,4 уд/мин; в группе спиронолактона – 129,2±6,15 мм рт. ст. и 79,38±2,76 мм рт. ст., ЧСС – 70,7±4,08 уд/мин, соответственно. У 19 (95%) больных достигнут целевой уровень офисного САД (1 больной в группе спиронолактона не достиг целевого САД), целевой уровень офисного ДАД определялся у 100% больных. Таким образом, проведенная 4-компонентная АГТ больных резистентной АГ показала высокую антигипертензивную эффективность двух режимов терапии, основанных на добавлении к тройной АГТ небиволола или спиронолактона, с достижением целевого САД у 95% больных и целевого ДАД у 100% больных. При этом в группе резистентных больных, получавших небиволол, дополнительное снижение ЧСС без эпизодов брадикардии. Все пациенты резистентной АГ завершили 6-месячное наблюдение. Переносимость 4-компонентной терапии была хорошей, отказов от приема препаратов в виду развития побочных эффектов, указанных в инструкциях многокомпонентной АГТ не наблюдалось.

Таблица 2. Клиническая эффективность полноразовой комбинации трех антигипертензивных препаратов в общей группе больных АГ, n=146

Параметры	До лечения	p	3 мес. лечения
САД мм рт.ст.	162,4±16,66	0,0001	128,9±9,79
ДАД мм рт.ст.	99,58±8,88	0,0001	81,56±7,57
ПАД мм рт.ст.	62,82±12,87	0,0001	47,29±7,28
ЦСАД мм рт.ст.	154,0±27,5	0,0001	142,0±17,72
ЦДАД мм рт.ст.	92,95±16,10	0,0001	86,1±13,6
ЦПАД мм рт.ст.	60,89±24,23	0,035	55,7±16,52
СПВ м/с	10,56±2,48	0,028	9,97±1,99
Срсут САД	142,4±15,15	0,0001	129,7±14,46
Срсут ДАД	86,86±11,19	0,0001	80,13±10,88
Срдн САД	144,0±16,26	0,0001	131,7±14,99
Срдн ДАД	88,98±11,98	0,0001	82,42±11,12
Срнч САД	134,8±16,98	0,0001	124,4±14,66
Срнч ДАД	80,76±12,46	0,0001	74,29±10,8
Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПАД – пульсовое артериальное давление, ЦСАД – центральное систолическое АД, ЦДАД – центральное диастолическое АД, ЦПАД – центральное пульсовое АД, СПВ – скорость пульсовой волны, срсут – среднесуточный, срдн – среднедневной, срнч – средненочной.			

Параметры	Больные, достигшие целевой АД, n=126	p	Больные резистентной АГ, n=20
САД мм рт. ст.	159,0±15,25	0,0001	174,6±16,3
ДАД мм рт. ст.	98,35±9,06	0,053	102,6±6,88
ПАД мм рт. ст.	60,67±11,63	0,0001	71,95±14,82
ЦСАД мм рт. ст.	149,0±23,15	0,0001	174,21±32,78
ЦДАД мм рт. ст.	91,95±15,23	0,51	95,0±15,88
ЦПАД мм рт. ст.	56,34±18,17	0,0001	77,84±32,77
СПВ м/с	10,15±2,32	0,003	12,02±2,88
Срсут САД	139,7±13,85	0,002	151,0±18,24
Срсут ДАД	85,54±10,4	0,346	88,33±13,06
Срдн САД	140,8±14,26	0,003	152,2±18,14
Срдн ДАД	87,49±10,97	0,31	90,33±14,0
Срнч САД	132,6±16,34	0,006	144,05±18,56
Срнч ДАД	80,25±13,08	0,77	81,85±11,54
Периндоприл (69,6%)	7,36±2,56	0,007	8,9±2,03
Валсартан (30,4%)	125,6±14,85	0,001	154,3±15,12
Амлодипин (100%)	6,71±2,54	0,0001	8,9±2,1
Индапамид (100%)	2,13±0,57	0,11	2,33±0,43
Степень снижения САД, %	-20,7±6,8	0,0001	-16,49±7,78
Степень снижения ДАД, %	-18,7±7,52	0,0001	-12,02±7,76

Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПАД – пульсовое артериальное давление, ЦСАД – центральное систолическое АД, ЦДАД – центральное диастолическое АД, ЦПАД – центральное пульсовое АД, СПВ – скорость пульсовой волны, срсут – среднесуточный, срдн – среднедневной, срнч – средненочной.

Обсуждение

Риск развития ССО напрямую связан со степенью повышения АД. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в лечении АГ, ряд проблем, связанных с осложнениями и терапией этого заболевания, остается нерешенным. Вопрос комбинирования 3 препаратов и более до недавнего времени не был достаточно изучен, однако показано, что в проведении тройной комбинированной АГТ нуждаются более 30% больных АГ. По данным HSE, самыми назначаемыми препаратами в Англии (2011) явились блокаторы РААС (53%), АК (20%), далее диуретики (15%) и БАБ (11%) и другие препараты (1%). При этом из тройных комбинаций АГП часто назначалась комбинация диуретика, блокатора РААС и АК (32%) по сравнению с другими тройными комбинациями (диуретик+БАБ+АК – в 6% случаев, диуретик + БАБ + блокатор РААС – в 22%, БАБ + АК + блокатор РААС – в 13%, другие комбинации – в 27% случаев). В рекомендациях NICE (2011), предлагался алгоритм нескольких этапов лечения АГ, в которых представлена трехкомпонентная АГТ комбинацией блокаторов РААС, антагонистов кальция и тиазидоподобных диуретиков. Несколько позднее в Американских рекомендациях (2013) также предоставлены тройные комбинации АГП, состоящие из блокаторов РААС, антагонистов кальция и диуретиков, дальнейшее добавление АГП в случае резистентной АГ [7–9]. Тот же подход в выборе тройной комбинированной АГТ указан в алгоритме лечения АГ в Европейских рекомендациях от 2018 г. с акцентом на выбор фиксированной комбинации блокатора РААС, антагониста кальция и диуретика в одной таблетке [6].

Как показало исследование ADVANCE, у больных АГ с диабетом, добавление АК в одной подгруппе на фоне основных двух препаратов индапамида и периндоприла, удвоило как антигипертензивную эффективность, так и эффективность по снижению сердечно-сосудистой смертности от 14 до 28% у больных АГ высокого риска. Даже применение начальных дозровок трехкомпонентной терапии давало возмож-

ность достижения целевого уровня АД, а полноразмерное лечение диуретиком, антагонистом кальция и АПФ, нормализовало АД у больных считавшихся резистентными к АГТ [10]. Комплексное лечение больных с немедикаментозной коррекцией факторов риска и трехкомпонентной АГТ дает возможность уменьшить число больных с резистентной АГ, у которых не была эффективна предыдущая двух- и даже трехкомпонентная АГТ.

По результатам нашего исследования, при оценке факторов риска у 146 больных АГ дислипидемия выявлена у 81,5% больных, курильщиками были 28% больных, повышенная масса тела и ожирение у 91,1% при среднем ИМТ 31,5±4,63 кг/м². Наличие ИБС с ФК I–II, как ассоциированного клинического состояния, у 37,7% больных, СД 2 типа у 14,4% больных. Все это указывало на наличие высокого и очень высокого риска развития ССО у обследованных нами больных АГ. Кроме того, все больные находились на комбинированной АГТ до включения в исследование, но не достигли целевого уровня АД. АГ 1-й степени сохранялась у 31,5% больных, 2-й степени – у 43,8% и 3-й степени – у 24,7% больных, что характеризовало больных как условно резистентных к АГТ. Резистентность к предыдущей комбинированной АГТ, выявленный высокий риск ССО указывал на необходимость изменения схемы лечения больных. Комплексная трехкомпонентная медикаментозная и немедикаментозная АГТ условно резистентных больных АГ с соблюдением международных рекомендаций позволила достичь целевой уровень АД у 86,3% больных в течение 3 мес. В результате 20 (13,7%) больных оценены как больные с истинно резистентной АГ, что сопоставимо с литературными данными.

Как показал сравнительный анализ, по исходным данным у больных резистентной АГ отмечались достоверно высокие уровни офисного, внеофисного и центрального САД, офисного и центрального ПАД, по сравнению с больными, достигшими целевое АД. При этом отмечалась достоверная разница в СПВ в сторону ускорения у больных резистентной АГ, что

характеризует выраженность сосудистого старения. ПАД >60 мм рт. ст. является предиктором сосудистой жесткости, хотя этот маркер не всегда учитывается при выборе АГП. Исследователи делают акцент на сосудистую жесткость при диагностике истинной резистентной АГ [11]: СПВ >10 м/с, ПАД по данным СМАД более 63 мм рт. ст. или повышение центрального ПАД более 55 мм рт. ст. описывается как предикторы сосудистого ремоделирования. При отсутствии повышения маркеров сосудистой жесткости можно предположить ложную резистентную АГ, и искать причину резистентности в плохой приверженности к АГТ, не подобранной комбинированной АГТ, не соблюдении здорового образа жизни [11]. Таким образом, наши результаты показали, что маркерами резистентности к проводимой АГТ служат исходно высокие значения САД, ПАД и СПВ.

В настоящее время отсутствуют данные клинических исследований, сравнивающих эффективность конкретных схем лечения резистентной АГ. Описывается возможность дальнейшего увеличения дозы диуретика, комбинирование диуретической терапии. Кроме трех групп АГП – диуретики, антагонисты кальция, блокаторы РААС, описан хороший ответ на назначение четвертого препарата – спиронолактона, даже в малых дозах (25–50 мг/сут), или эплеренона, или α_1 -блокатора доксазозина, или β -блокатора (БАБ) бисопролола. Ответ АД на спиронолактон может объясняться повышением уровней альдостерона в плазме, часто сопровождающим резистентную АГ, что связано либо с феноменом «ускользания» секреции альдостерона от раннего эффекта блокаторов РААС, либо с не диагностированным первичным гиперальдостеронизмом [2, 3, 6, 11]. Ограничением в применении АМКР (спиронолактона и эплеренона) является снижение клубочковой фильтрации <45 мл/мин/1,73 м², гиперкалиемия. В исследовании PATHWAY 2 продемонстрирована высокая эффективность спиронолактона в дозе до 50 мг/сут. Спиринолактон превосходил по гипотензивной эффективности такие альтернативные препараты четвертой линии, как бисопролол и доксазозин. Хотя по результатам PATHWAY 2, бисопролол и доксазозин не были также эффективны, как спиронолактон, однако эти препараты способствовали существенному снижению АД по сравнению с плацебо при добавлении к исходной терапии резистентной АГ [12].

С клинической точки зрения, одинаково важно как уменьшение объема циркулирующей крови, так и блокада симпатической активации, являющимися патофизиологическими механизмами повышения АД. С другой стороны, развитие жесткости артериальной стенки на фоне высокого уровня АД требует дополнения схемы лечения, препаратами, влияющими на сосудистое ремоделирование. Рекомендуется при выборе 4-го АГП опираться на уровень ренина плазмы крови, при низкорениновой АГ – диуретическая терапия и АМКР, при среднерениновой АГ – α -адреноблокаторы, при высокорениновой АГ – β -адреноблокаторы [13]. Однако это требует дополнительных затрат, и не всегда приемлемо в клинических условиях.

В нашем исследовании выбор четвертого препарата основывался на ЧСС. С учетом наличия очень высокого риска ССО у больных резистентной АГ, ЧСС >80 уд/мин являлся дополнительным фактором риска, который был учтен при выборе БАБ с вазодилатирующей эффективностью небиволола. В ряде метаанализов показано, что БАБ менее эффективны, как первый класс АГП в предупреждении больших

кардиоваскулярных событий у больных АГ, в снижении случаев инсульта и комбинированных конечных точек – инсульт, инфаркт миокарда, смерть, в сравнении с другими АГП. БАБ ухудшают углеводный метаболизм и способствуют увеличению новых случаев диабета. В отличие от традиционных БАБ, небиволол является чрезвычайно привлекательным с точки зрения использования во всех случаях, когда требуется селективная β -адреноблокада и имеется эндотелиальная дисфункция. При АГ вазодилаторные свойства препарата дают ему существенное преимущество в отношении влияния на ремоделирование сердечно-сосудистой системы, обеспечивают отсутствие отрицательных метаболических эффектов, оптимальный профиль переносимости. Дисфункция эндотелия играет ключевую роль в патогенезе атеросклероза, АГ и развитии сосудистых осложнений. В клинической практике способность небиволола улучшать функцию эндотелия создает предпосылки для обеспечения дополнительного эффекта вазопротекции [14,15]. С позиции раннего развития артериальной жесткости у больных, резистентной АГ, потенцирование вазопротекции добавлением небиволола к тройной комбинации – блокатор РААС, антагонист кальция и диуретик, особенно у пациентов с ЧСС >80 уд/мин, оптимизирует достижение целевого АД и защиту органов мишеней.

Таким образом, при выборе 4-го препарата больные были разделены на группы с ЧСС >80 уд/мин и ЧСС <80 уд/мин, соответственно 4-м препаратом в первом случае был небиволол в дозе 5–10 мг/сут (n=8, средняя доза небиволола 6,25±1,76 мг/сут), во втором случае спиронолактон (n=12, средняя доза спиронолактона 31,25±10,82 мг/сут). В течение дополнительных 3 мес. наблюдения в двух группах 4-компонентной комбинированной терапии отмечалось достоверное снижение САД и ДАД с достижением целевого уровня АД: САД у 95% больных и ДАД у 100% больных. Динамика снижения АД не различалась в группах, при дополнительном достоверном снижении ЧСС в группе небиволола, без эпизодов брадикардии.

Заключение

Несмотря на то что наше исследование было лимитировано по количеству больных резистентной АГ и времени наблюдения, результаты нашего исследования показали высокую антигипертензивную эффективность, достоверно положительное влияние на суточный профиль АД и центрального АД тройной антигипертензивной комбинации, с достижением целевого уровня офисного АД у 86,3% больных АГ высокого риска.

Выявлена ассоциация резистентной АГ с высокой степенью САД при офисном и внеофисном измерениях, а также центрального аортального САД и ПАД, достоверно высокой СПВ, отражающей процесс сосудистого старения.

Дальнейшее добавление 4-го препарата – небиволола или спиронолактона, показало возможность достижения целевого уровня офисного САД в 95% случаях и ДАД в 100% случаях, целевых уровней среднесуточного САД и ДАД, дополнительно нивелируя фактор риска ЧСС >80 уд/мин. Несмотря на достоверно положительную динамику показателей центрального АД и СПВ, на фоне полнотазовой 3-й АГТ и 4-компонентной АГТ, целевые уровни данных показателей за время наблюдения не достигнуты.

Таким образом, результаты нашего исследования указывают на необходимость дифференцированного подхода к лечению больных АГ с высоким и очень

высоким риском ССО с учетом поражения органов мишеней и факторов риска, а также обоснованность 4 компонентной АГТ больных резистентной АГ для достижения целевого уровня АД.

Литература

- Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) *Journal of Hypertension*. 2013; 31 (7): 1281–1357.
- Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management. A Scientific Statement from the American Heart Association (AHA). *Hypertension*. 2018; 72: e53–e90.
- Hameed M.A., Tebbit L., Jacques N., Thomas M., Dasgupta I. Non-adherence to antihypertensive medication is very common among resistant hypertensives: results of a directly observed therapy clinic. *J Hum Hypertens*. 2016; 30: 83–89.
- Чазова И.Е., Данилов Н.М., Литвин А.Ю. Рефрактерная артериальная гипертония. М.: 2014. – 254 с. / Chazova I.E., Danilov N.M., Litvin A.Jyu. Refrakternaya arterial'naya gipertoniya. M.: 2014; 254. [in Russian]
- Holecki M., Dulawa J, Chulek J. Resistant hypertension in visceral obesity. *Eur. J Intern Med*. 2012; 23: 643–648.
- Williams B., Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2018; 39: 3021–3104.
- Falaszchetti E., Mindell J., Knott C., Poulter N. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011. *Lancet*. 2014; 383 (9932): 1912–19.
- 2011 NICE Guidelines on Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults. <http://publications.nice.org.uk/hypertension-cg127>.
- Weber M.A., Schiffrin E.L., White W.B., Mann S., Lindholm L.H., Kenerson J.G., Flack J.M. Clinical Practice guidelines for the management of hypertension in the community. A Statement by the American Society of Hypertension and International Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2013; 32: 3–15.
- ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indopamide on macrovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: results of the blood pressure lowering arm of the ADVANCE trial. *Lancet*. 2007; 370: 829–40.
- Rimoldi S.F., Messerli F.H., Bangalore S., Scherrer U. Resistant hypertension: what the cardiologist needs to know. *Eur Heart J*. 2015; 36: 2686–2695.
- Williams B., McDonald T.M., Morant S., Webb D.J., Sever P., McInnes G. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015; 386: 2059–2068.
- Fagard R.H. Resistant hypertension. *Heart*. 2012; 98: 254–61.
- Курбанов Р.Д., Елисеева М.Р., Хамидуллаева Г.А., Шек А.Б. Небиволол – суперселективный бета-блокатор с вазодилатирующим действием. Журнал Кардиология Узбекистана. – 2008. – № 1. – С. 62–65. / Kurbanov R.D., Eliseeva M.R., Khamidullaeva G.A., Shek A.B. Nebivolol – superselektivnyj beta-blokator s vazodilatiiruyushchim dejstviem. Zhurnal Kardiologiya Uzbekistana. 2008; 1: 62–65. [in Russian]
- Чихладзе Н.М. Место небиволола – бета-адреноблокатора третьего поколения – в лечении больных артериальной гипертензией. Трудный пациент. – 2013. – № 10. – С. 26–30. / Chikhladze N.M. Mesto nebiivolola – beta-adrenoblokatora tret'ego pokoleniya – v lechenii bol'nykh arterial'noj gipertenziej. Trudnyj patient. 2013; 10: 26–30. [in Russian]

Сведения об авторах:

Хамидуллаева Гульноз Абдусаттаровна – д.м.н., профессор, заведующая лабораторией артериальной гипертензии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан

Турсунова Нигора Батыровна – к.м.н., научный сотрудник лаборатории АГ; врач функционалист РСНПМЦК МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан

Абдуллаева Гузаль Желалиддиновна – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории РСНПМЦК МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан

Машарипов Шухрат Маткаримович – докторант РСНПМЦК МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан

Хафизова Лола Шухратовна – к.м.н., заведующая отделением РСНПМЦК МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан

Шукурова Дилафруз Юсуповна – м.н.с. лаборатории АГ РСНПМЦК МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан

Машхурова Зарина Тулкуновна – врач консультативной поликлиники РСНПМЦК МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан