

Причины резистентности к терапии пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией: анализ работы специализированного центра

И.В. Емельянов, Н.Г. Авдонина, В.В. Иваненко, Л.С. Коростовцева,
Ю.В. Свиричев, А.О. Конради

ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия

Емельянов И.В. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ (НИО АГ ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»); Авдонина Н.Г. — научный сотрудник НИО АГ ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; Иваненко В.В. — врач-кардиолог ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; Коростовцева Л.С. — аспирант ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; Свиричев Ю.В. — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник НИО АГ ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; Конради А.О. — заместитель директора ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» по научной работе, доктор медицинских наук, профессор.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Факс: 8 (812) 702-37-56. E-mail: iemelyanov@inbox.ru (Емельянов Игорь Витальевич).

Резюме

Цель исследования — изучить структуру причин резистентности к проводимой терапии у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), получающих комбинированную антигипертензивную терапию. **Материалы и методы.** В рамках диспансерного наблюдения 336 пациентов с резистентной АГ (94 мужчин и 242 женщины, средний возраст — 54 ± 3 года), были обследованы каждые 2-4 недели в течение 3 месяцев, а затем каждые 3-6 месяцев до года наблюдения. Проводилось обследование, направленное на исключение вторичной гипертензии, поиск причин резистентности к терапии (в том числе определение концентрации кортизола, альдостерона и ренина в плазме крови, дуплексное сканирование почечных артерий, полисомнографическое исследование). **Результаты.** Вторичная АГ была диагностирована у 29 (8,6 %) пациентов: у 9 — первичный альдостеронизм, в 2 случаях — феохромоцитома, у 2 пациентов — интракраниальная опухоль, у 16 — реноваскулярная АГ. В 45 случаях (13,4 %) АГ сочеталась с СОАС средней и тяжелой степени; у 21 (6,3 %) больного выявлен эффект «белого халата». В 198 случаях (59,1 %) «резистентность» АГ была связана с неадекватно проводимой терапией (низкая приверженность пациентов к лечению, субоптимальный режим лечения и терапевтическая инертность). Истинная резистентность к лечению выявлена у 42 больных (23 мужчин и 19 женщин). В течение начального 3-месячного периода наблюдения путем коррекции терапии отмечено снижение АД с $162 \pm 8/98 \pm 5$ до $134 \pm 4/86 \pm 2$ мм рт. ст. ($p < 0,001$ для обоих показателей), а у истинно резистентных — с уровня $167 \pm 9/101 \pm 6$ до $144 \pm 4/94 \pm 2$ мм рт. ст. ($p < 0,01$ для систолического и $p < 0,05$ для диастолического АД). **Выводы.** Наиболее частыми причинами неконтролируемой АГ являются низкая приверженность больных к терапии, субоптимальный режим лечения или терапевтическая инертность. Среди пациентов с резистентной АГ часто встречаются лица с нарушениями дыхания во время сна.

Ключевые слова: резистентная гипертензия, вторичная гипертензия, терапевтическая инертность, нарушения дыхания во время сна.

Etiology of the drug-resistance in patients with uncontrolled arterial hypertension: the data from the specialized centre

I.V. Emelyanov, N.G. Avdonina, V.V. Ivanenko, L.S. Korostovtseva,
Y.V. Sviryaev, A.O. Konradi

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. 8 (812) 702-37-56. E-mail: iemelyanov@inbox.ru (Igor V. Emelyanov, MD, PhD, Senior Researcher at the Research Department of Arterial Hypertension at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

Objective. To assess the etiology of drug-resistant hypertension in patients with combination therapy. **Design and methods.** Out-patient subjects ($n = 336$, 94 males and 242 females, mean age — 54 ± 3 years) were followed up for one year (every 2-4 weeks during first three months, and then every 3-6 months till one year of follow-up). Examination included assessment of cortisol and aldosterone levels, renin activity, duplex scan of renal arteries, sleep study. **Results.** Secondary hypertension was verified in 29 (8,6 %) patients: primary aldosteronism — in 9 cases, pheochromocytome — in 2 cases, intracranial tumor — in 2 cases, renovascular hypertension — in 16 subjects. Moderate-to-severe sleep apnea was diagnosed in 45 (13,4 %) patients, and 21 subject (6,3 %) demonstrated «white-coat hypertension». Inadequate therapy was the cause of resistant hypertension in 198 (59,1 %) cases and included low compliance, suboptimal treatment, and medical inertia. True refractory hypertension was diagnosed in 42 subjects (23 males and 19 females). We achieved significant blood pressure decrease during first three months of follow-up just by therapy optimization: $162 \pm 8/98 \pm 5$ mm Hg at baseline vs. $134 \pm 4/86 \pm 2$ mm Hg at 3-month visit ($p < 0,001$), and $167 \pm 9/101 \pm 6$ mm Hg at baseline vs. $144 \pm 4/94 \pm 2$ mm Hg in 3 months in true resistant hypertension ($p < 0,01$ for systolic blood pressure and $p < 0,05$ for diastolic blood pressure). **Conclusion.** Low compliance, suboptimal therapy regimen and medical inertia are the most common causes of drug-resistant hypertension. Sleep-breathing disorders are highly prevalent in subjects with refractory hypertension.

Key words: resistant hypertension, secondary hypertension, medical inertia, sleep-breathing disorders.

Статья поступила в редакцию: 25.04.12. и принята к печати: 04.05.12.

Актуальность

Несмотря на внедрение в клиническую практику все расширяющегося арсенала антигипертензивных препаратов, проблема достижения целевого уровня артериального давления (АД) во всем мире далека от разрешения. В последние годы согласно результатам исследования NHANES распространенность артериальной гипертензии (АГ) в популяции США увеличилась с 23,9 % (1988-1994 годы) до 29 % (2007-2008 годы), но при этом частота достижения целевых показателей АД в аналогичный период также возросла почти в 2 раза — с 27,3 до 50,1 % [1]. Только чуть более половины пациентов с изолированной гипертензией достигают целевого АД, при сочетании АГ и сахарного диабета АД менее 130/80 мм рт. ст. отмечается лишь в 37 % случаев, а при хронической болезни почек и АГ целевого уровня достигает только каждый четвертый пациент. Еще острее данная проблема стоит в России. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что практически при 40 % распространенности повышенное АД адекватно контролируется лишь у каждого пятого человека с АГ [2]. Такая высокая встречаемость неконтролируемой АГ может частично объясняться многообразием причин и факторов, обуславливающих резистентность к проводимой терапии.

Термин «резистентная АГ» в его современной интерпретации одним из первых был предложен

известным американским клиницистом R. Gifford (1988) [3]. Одновременно был опубликован обзор E. Frohlich, посвященный классификации резистентной АГ [4].

Во-первых, резистентность к терапии могла зависеть от действий врача, включая неоптимальный режим лечения или предписанной диеты, недостаточный учет лекарственных взаимодействий, неточный клинический диагноз и недостаточную информированность пациента со стороны врача о его заболевании. Во-вторых, причины резистентности могут крыться в поведении самого пациента и включать недостаточную приверженность больного к лечению, соблюдению диеты, снижению веса и изменению образа жизни, а также отсутствию должного длительного наблюдения за пациентом. В классификации нашли отражение гипертония «белого халата» и псевдогипертензия, а также вторичные формы заболевания. Сегодня под резистентной АГ понимают состояние, когда на фоне трехкомпонентной терапии, включающей диуретик, в оптимальных дозах, АД не достигает целевого уровня [5].

Частота причин неконтролируемой АГ по данным различных источников варьирует в весьма широких пределах. Особенно это касается приверженности к лечению, проблем лекарственной терапии и диагностики вторичных причин АГ.

Цель исследования — изучение структуры причин резистентности к проводимой терапии у пациентов, страдающих АГ и получающих комбинированную антигипертензивную терапию, направленных в специализированный центр по поводу неконтролируемой АГ.

Материалы и методы

В исследование было включено 336 больных АГ (94 мужчин и 242 женщины) в возрасте 39–69 лет (средний возраст — 54 ± 3 года), направленных к специалисту по АГ ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» в связи с трудностями подбора антигипертензивной терапии. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Для верификации резистентности к лечению на фоне исходной проводимой терапии проводились повторные измерения АД при врачебном осмотре, суточное мониторирование АД (СМАД) прибором SpaceLabs 90207 (США) по общепринятой стандартной методике (измерения АД выполнялись с интервалом 15 мин. в дневное время с 09:00 до 22:00 и с интервалом 30 мин. в ночное время с 22:00 до 09:00, время сна корректировалось в соответствии с записями в дневнике пациента), оценивались биохимиче-

ские показатели — уровень креатинина, калия, глюкозы натощак. Поиск причин вторичной АГ включал в себя определение концентрации кортизола, альдостерона и ренина в плазме крови методами иммунофлуоресцентного анализа. Для исключения реноваскулярных причин гипертензии проводилось дуплексное сканирование почечных артерий (Vivid 7.0). Для верификации наличия синдрома обструктивного апноэ во время сна (СОАС) использовали Берлинский опросник и выполняли полисомнографическое исследование (аппаратно-программный комплекс Embla, Австралия).

Диспансерное наблюдение за пациентами в амбулаторных условиях, включающее коррекцию образа жизни и проводимой терапии, осуществлялось с частотой визитов в поликлинику каждые 2–4 недели в течение по крайней мере 3 месяцев, а затем каждые 3–6 месяцев до года наблюдения.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения STATISTICA 6.0 методами параметрической статистики, при сравнительном анализе использовали t-критерий Стьюдента, также проводился корреляционный и частотный анализ. Различия считались значимыми при $p = 0,05$.

Результаты

Структура причин резистентности к терапии представлена на рисунке 1. Вторичная АГ была диагностирована у 29 (8,6 %) пациентов: у 9 (2,7 % от общего числа обследованных нами больных) выявлен первичный альдостеронизм, в 2 случаях — феохромоцитома (0,6 %), у 2 пациентов (0,6 %) — интракраниальная опухоль, у 16 (4,8 %) — реноваскулярная АГ. В 45 случаях (13,4 %) АГ сопровождалась значимыми расстройствами дыхания во время сна — СОАС средней и тяжелой степени.

У 21 (6,3 %) больного причиной неконтролируемой АГ был эффект «белого халата», то есть систематически повышенные показатели «офисного» АД ($> 140/90$ мм рт. ст.) при нормальных показателях СМАД ($< 135/85$ мм рт. ст.) на фоне многокомпонентной терапии.

В 198 случаях (59,1 %) главными причинами «резистентности» АГ (рис. 2) были лекарственные факторы, из них в 79 случаях (39,9 %) отмечена низкая приверженность пациентов к назначенному лечению, у 67 больных (33,8 %) — субоптимальный режим лечения. Терапевтическая инертность (сохранение прежнего режима лечения при отсутствии должного контроля АД) наблюдалась в 26,3 % случаев (у 52 пациентов).

Таблица 1

КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Показатель	Значение ($M \pm SKO$)
Число пациентов	336
Пол (мужчины/женщины), n	94/242
Возраст, годы	54 ± 3
Индекс массы тела, кг/м ²	$31,3 \pm 1,2$
Исходное «офисное» САД, мм рт. ст.	167 ± 8
Исходное «офисное» ДАД, мм рт. ст.	98 ± 5
Исходное среднесуточное САД, мм рт. ст.	151 ± 7
Исходное среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	93 ± 5

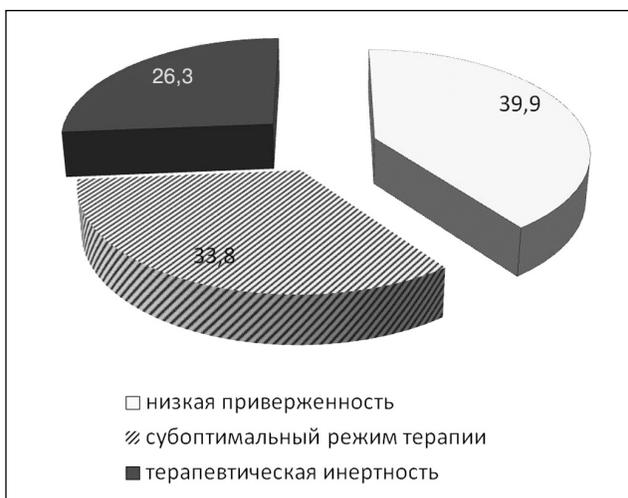
Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Рисунок 1. Причины резистентности к терапии у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией



Примечание: СОАС — синдром обструктивного апноэ во время сна; АГ — артериальная гипертензия.

Рисунок 2. Структура «лекарственных» причин резистентности к антигипертензивной терапии



У 66 из 79 больных в ходе диспансерного наблюдения по данным дневниковых записей увеличилась комплаентность к назначенной антигипертензивной терапии. При субоптимальном режиме лечения проводилась его коррекция путем увеличения дозировок блокаторов «медленных» кальциевых каналов у 9 пациентов, наращивания доз диуретиков в 13 случаях, присоединения к терапии спиронолактона в дозе 25–50 мг в сутки у 22 пациентов, присоединения препаратов центрального действия — агонистов имидазолиновых рецепторов, в 24 случаях. В течение начального 3-месячного периода амбулаторного

лечения путем коррекции дозировок и изменения режима приема «офисные» показатели АД в данной группе пациентов снизились с 162 ± 8 до 134 ± 4 мм рт. ст. для систолического АД и с 98 ± 5 до 86 ± 2 мм рт. ст. для диастолического АД ($p < 0,001$ для обоих показателей).

Истинная резистентность к лечению выявлена у 42 (23 мужчин и 19 женщин) из 336 пациентов с неконтролируемой на амбулаторном этапе АГ (12,6%). Верифицированных в ходе скрининга причин вторичной АГ в данной группе не обнаружено. Были установлены корреляции уровня исходного систолического АД как с возрастом пациентов ($r = 0,43$, $p < 0,05$), так и более тесная связь была выявлена с длительностью заболевания ($r = 0,49$, $p < 0,01$) и индексом массы тела ($r = 0,44$, $p < 0,01$). Уровень глюкозы натощак и концентрация альдостерона в группе истинно резистентных пациентов были выше по сравнению с сопоставимыми по возрасту пациентами, достигшими целевого АД при модификации лечения: $6,9 \pm 0,3$ против $5,7 \pm 0,5$ ммоль/л ($p < 0,05$) и 218 ± 9 против 173 ± 14 пг/мл ($p < 0,01$) соответственно. При этом концентрация прямого ренина плазмы крови в базальных условиях в этих группах пациентов значительно не различалась.

Обсуждение

Распространенность и вклад отдельных причин резистентности АГ к терапии различаются в разных странах и зависят от особенностей обследуемых когорт пациентов [5]. Полученные в данном исследовании результаты в целом согласуются с данными J.P. Garg и соавторов (2005), демонстрирующими сходную частоту встречаемости «лекарственных» и вторичных причин резистентной АГ среди 1241 пациента с резистентной АГ, обследованных в университетском центре в рамках исследования RUSH. В нашем специализированном центре низкая приверженность к терапии отмечалась чаще, чем в американском исследовании, что может быть объяснено социальными и культурными различиями сравниваемых групп пациентов. В небольших по размеру и длительности исследованиях распространенность резистентной АГ составляет от 5 % в общей клинической практике до 50 % среди пациентов нефрологических клиник [7].

Интересны результаты многоцентрового исследования HIPERFRE [8]. В него было включено 1724 больных АГ (41,5 % мужчин), наблюдаемых 35 врачами общей практики в 14 центрах, в возрасте 67 ± 11 лет. Распространенность истинно резистентной АГ в данной группе составила 13,2 %.

Данные популяционного обследования более 29 000 пациентов в возрасте старше 18 лет, опубликованные в 2009 году [9], свидетельствуют о том, что резистентная АГ встречается у 9,1 % лиц с повышением АД и в 12,4 % случаев среди больных, получающих антигипертензивную терапию. Наши результаты не являются популяционными и не могут быть экстраполированы на всех пациентов с АГ, однако следует заметить, что и в нашем исследовании, и в работе С. Xiangyang с соавторами (2009) частота истинно резистентной АГ составляет примерно 12 %. При этом бразильское исследование продемонстрировало более низкую, по сравнению с нашими результатами, встречаемость истинной резистентности АД к терапии, составляющую всего 3 % случаев из 606 пациентов с АГ [10].

В отечественном исследовании РЕГАТА участвовало 532 больных в возрасте от 29 до 96 лет (средний возраст — 59 ± 11 лет), из них 244 (45,9 %) мужчины и 288 (54,1 %) женщин [11]. Эссенциальная АГ была диагностирована у 475 (89,3 %) пациентов, в 57 (10,7 %) случаях верифицированы вторичные формы заболевания. Они были обусловлены преимущественно хроническими паренхиматозными заболеваниями почек, стенозирующим поражением почечных артерий и первичным гиперальдостеронизмом. Редко развитие АГ было связано с нарушениями функции щитовидной железы и коарктацией аорты. Таким образом, вторичная АГ среди участников проекта РЕГАТА регистрировалась чаще, чем среди обследованных нами пациентов. В 30 из 475 случаев (6,3 %) больных АГ зарегистрирован прием лекарственных препаратов, которые могли приводить к повышению АД вплоть до развития резистентности к терапии. Доля подобных пациентов среди участников исследования составила 5,6 %. Чаще всего констатировали длительный прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и ненаркотических анальгетиков, а также глюкокортикостероидов и адренергических деконгестантов.

В настоящее время СОАС признан независимым фактором риска развития АГ, при наличии данного синдрома АГ зачастую носит рефрактерный к лечению и вторичный характер, и уровень АД в большей степени поддается контролю при устранении эпизодов апноэ и гипопноэ во сне [12], при этом эпидемиологические данные о распространенности СОАС при резистентной АГ в России отсутствуют. В проведенном нами исследовании обнаружена довольно высокая частота (более 13 %) выраженных нарушений дыхания во время сна среди пациентов с неконтролируемой АГ. Напротив, частота первичного альдостеронизма у больных резистентной АГ в

нашем исследовании была сравнительно невысокой относительно данных в других популяциях [13].

Заключение

Наиболее частыми причинами неконтролируемой АГ являются низкая приверженность больных к терапии, субоптимальный режим лечения или терапевтическая инертность. Среди пациентов с резистентной АГ часто встречаются лица с нарушениями дыхания во время сна. Истинная резистентность к лечению ассоциируется с более значимыми гуморальными и метаболическими нарушениями.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

1. Egan B.M., Zhao Y., Axon R.N. US Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988–2008 // *J. Am. Med. Assoc.* — 2010. — Vol. 303, № 20. — P. 2043–2050.
2. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // *Рос. кардиол. журн.* — 2006. — № 4. — С. 45–50. / Shalnova S.A., Balanova Yu.A., Konstantinov V.V. et al. Arterial hypertension: prevalence, awareness, anti-hypertensive pharmaceutical treatment, treatment effectiveness in Russian population // *Russian Cardiology Journal [Russkiy Kardiologicheskii Zhurnal]*. — 2006. — № 4. — P. 45–50 [Russian].
3. Gifford R.W.Jr. Resistant hypertension: introduction and definitions // *Hypertension*. — 1988. — Vol. 11, Suppl. 2. — P. II 65–66.
4. Frohlich E.D. Classification of resistant hypertension // *Hypertension*. — 1988. — Vol. 11, № 3, Suppl. 2. — P. 67–70.
5. Calhoun D. A., Jones D., Textor S. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research // *Circulation*. — 2008. — Vol. 117, № 25. — P. e510–e526.
6. Garg J.P., Elliott W., Folker A. et al. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts // *Am. J. Hypert.* — 2005. — Vol. 18, № 5. — P. 619–626.
7. National Kidney Foundation Kidney early evaluation program 2005 annual data report // *Am. J. Kidney Dis.* — 2005. — Vol. 46, Suppl. 3. — P. S58–S59.
8. Otero F.R., Grigorian L.S., Lado M.L. et al. Association between refractory hypertension and cardiometabolic risk. The HYPERFRE study // *Nefrologia*. — 2008. — Vol. 28, № 4. — P. 425–432.
9. Xiangyang C., Sung Jennifer C., Brixner D., Kahler K.H. Results of a retrospective, observational pilot study using electronic medical records to assess the prevalence and characteristics of patients with resistant hypertension in an ambulatory care setting // *Clin. Ther.* — 2009. — Vol. 31, № 5. — P. 1116–1123.
10. Fuchs F.D., Massier D., Tonelli de Oliveira A.C. et al. Abstract 5854: Prevalence of truly resistant hypertension prospectively evaluated in a clinical setting // *Circulation*. — 2009. — Vol. 120. — P. S1163.
11. Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. Эпидемиологическая характеристика резистентной и

неконтролируемой артериальной гипертензии в Российской Федерации (Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии РЕГАТА ПРИМА РЕзистентная Гипертония АрТериАльная — ПРИчины И Механизмы рАзвития) // Системные гипертензии. — 2010. — № 3. — С. 34–41. / Chazova I.E., Fomin V.V., Razuvaeva M.A., Vighdorichik A.V. Epidemiological characteristics of resistant and uncontrolled arterial hypertension in the Russian Federation (Russian Register of uncontrolled and resistant arterial hypertension — REGATA-PRIMA) // Systemic Hypertensions [Systemnyye Gipertenzii]. — 2010. — № 3. — P. 34–41 [Russian].

12. Bradley T.D., Floras J.S. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences // Lancet. — 2009. — Vol. 373, № 9657. — P. 82–93.

13. Stowasser M., Gordon R.D., Gunasekera T.G. et al. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after «non-selective» screening of hypertensive patients // J. Hypertens. — 2003. — Vol. 21, № 11. — P. 2149–2157.