

УДК 616.12-036+314

Л. А. МІЩЕНКО, О. Г. КУПЧИНСЬКА, О. О. МАТОВА, О. В. ГУЛКЕВИЧ, М. Ю. ШЕРЕМЕТ, К. І. СЕРБЕНЮК
/ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України», Київ, Україна/

Клініко-демографічний профіль пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією

Резюме

Мета роботи – вивчити клініко-демографічні характеристики та визначити частоту і характер ураження органів-мішеней у пацієнтів з істинною резистентною артеріальною гіпертензією (РАГ).

Матеріали та методи. В дослідження включений 181 хворий з попереднім діагнозом РАГ. За результатами обстеження хворі були поділені на групи з істинною РАГ (78 пацієнтів), контрольованою артеріальною гіпертензією (КАГ) (86 пацієнтів), та вторинною АГ (17 пацієнтів). Усім хворим проводили антропометричні вимірювання, фізикальне обстеження, вимірювання офісного та амбулаторного артеріального тиску (АТ), оцінювали фактори серцево-судинного ризику, визначали структурно-функціональний стан міокарда та сонних артерій, проводили оцінку функціонального стану нирок. Статистичний аналіз проведено із застосуванням програми SPSS 20.0

Результати. Пацієнти з РАГ при зіставному рівні офісного АТ мали значно вищі показники амбулаторного САТ та ДАТ. У них спостерігали високу частоту порушень добового ритму за типом «night-peaker» – до 14 %, тоді як у пацієнтів з КАГ цей показник становив всього 1,2 %. Усі хворі з РАГ мали гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ): 94,9 % – концентричного, 4,1 % – ексцентричного типу, тоді як у групі КАГ концентрична ГЛШ виявлена у 74,2 %. У пацієнтів з РАГ виявлено більш значне потовщення комплексу інтима-медіа ($1,49 \pm 0,07$ мм), ніж у хворих на КАГ ($1,17 \pm 0,06$ мм, $p=0,003$) та більшу частоту атеросклерозу сонних артерій – 78,1 % проти 48,2 % у пацієнтів з КАГ. Пацієнти з РАГ також мали нижчу швидкість клубочкової фільтрації (на 9,8 %) та майже вдвічі вищий рівень альбумінурії – $34,6 \pm 3,4$ мг/л проти $17,8 \pm 1,0$ мг/л у пацієнтів з КАГ ($p=0,02$).

Висновки. Пацієнти з РАГ мають більшу частоту серцево-судинних подій, цукрового діабету та ураження нирок в анамнезі. Вони характеризуються вищим рівнем амбулаторного АТ, а також високою частотою порушення добового ритму АТ за типом «night-peaker». Резистентний перебіг АГ асоціюється з більшою частотою та тяжкістю ураження серця, сонних артерій і нирок.

Ключові слова: резистентна артеріальна гіпертензія, гіпертрофія лівого шлуночка, швидкість клубочкової фільтрації, інтима-медіа сонних артерій

Проблема резистентної артеріальної гіпертензії (РАГ) набуває все більшого значення у зв'язку з її значною поширеністю у всьому світі. За даними різних досліджень, резистентність до лікування зустрічається в 5–30 % хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) [1, 2] та асоціюється із 2,4-разовим збільшенням ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій, порівняно з пацієнтами, в яких вдалося досягти нормалізації артеріального тиску (АТ) [3].

У дослідженні ALLHAT було продемонстровано, що у хворих на РАГ на 44 %, 57 %, 23 %, 88 % та 95 % частіше спостерігаються ішемічна хвороба серця (ІХС), інсульт, захворювання периферійних артерій, серцева недостатність, кінцева стадія захворювання нирок відповідно та на 30 % більша загальна смертність [4]. До предикторів незадовільного контролю АТ належать похилий вік, високий вихідний АТ, гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ), ожиріння, хронічна хвороба нирок (ХХН), а також наявність у хворого цукрового діабету [5].

Зв'язок між РАГ та ураженням органів-мішеней може мати двоспрямований характер. З одного боку, підвищений АТ сприяє субклінічному ураженню серця, судин і нирок, тоді як з іншого – наявність органного ураження (збільшення жорсткості аорти, стенозуючий атеросклероз, дисфункція нирок тощо) може ускладнити контроль над гіпертензією, призводячи до РАГ. Крім того, РАГ має тісні патофізіологічні зв'язки з рядом станів (ожиріння, апное сну, цукровий діабет, метаболічний синдром, гіперальдостеронізм), які характеризуються надмірною експресією факторів,

що сприяють розвитку та прогресуванню ураження органів-мішеней [6, 7].

Клініко-демографічні характеристики та особливості ураження органів-мішеней у пацієнтів з РАГ є предметом досліджень останнього десятиліття. Проте в більшості з них вивчали стан окремих органів-мішеней й не була проведена комплексна оцінка їх субклінічного ураження [8, 9, 10]. Крім того, в більшості робіт вивчали частоту й характер ураження органів-мішеней у хворих на РАГ в порівнянні з пацієнтами, у яких АГ має контрольований перебіг. Ідея ж нашого дослідження полягає у проведенні порівняльного аналізу клінічних характеристик та показників ураження серця, судин і нирок у пацієнтів з істинною РАГ та у хворих з контрольованою АГ (у яких вдалося досягти ефективного контролю АТ при застосуванні трьох антигіпертензивних препаратів, включно з діуретиком), що були зіставні за віком, статтю, антропометричними показниками та вихідним рівнем офісного АТ.

Мета роботи – вивчити клініко-демографічні характеристики та визначити частоту і характер ураження органів-мішеней (серце, нирки, сонні артерії) у пацієнтів з істинною РАГ.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження був включений 181 хворий, у якого за даними анамнезу, клінічного статусу та наявних обстежень був встановлений попередній діагноз РАГ. Усі пацієнти надали інформовану

згоду на участь у дослідженні. Критеріями незалучення були серцево-судинні захворювання, які сталися протягом 6 місяців до включення в дослідження (інфаркт міокарда, мозковий інсульт); застійна серцева недостатність III функціонального класу за NYHA і вище; вади серця, які потребують хірургічного лікування; онкологічні захворювання протягом попередніх 5 років.

Для підтвердження діагнозу РАГ та виключення вторинного характеру АГ усім пацієнтам проводили фізикальне обстеження, лабораторні та інструментальні дослідження згідно з Настановою та клінічним протоколом надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», затвердженими наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р.

Для виключення ендокринної АГ визначали альдостерон / ренінове співвідношення (АРС) (після відміни на 4 тижні всіх лікарських засобів, які можуть впливати на концентрацію альдостерону або реніну в крові), добову екскрецію метанефринів з сечею, вміст ТТГ у крові. За наявності показань проводили комп'ютерну томографію нирок та надниркових залоз із внутрішньовенним підсиленням (56 пацієнтів) та полісомнографію (5 пацієнтів). У 17 пацієнтів виявлено вторинну АГ (9 випадків первинного альдостеронізму, 4 випадки синдрому нічного апное сну, 3 випадки реноваскулярної АГ і один випадок гіперкортицизму).

На початку дослідження всім пацієнтам проводили антропометричні вимірювання (зріст, вага, окружність талії) та розраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст(кг)}^2.$$

Офісний АТ вимірювали автоматичним приладом OMRON 705-IT відповідно до правил вимірювання АТ, зазначених в Настанові та клінічному протоколі надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія».

Добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) проводили за допомогою автоматичного апарата ABPM-04 Meditech (Угорщина) з вимірюванням АТ кожні 15 хвилин вдень, та кожні 30 хвилин вночі (з 22.00 до 06.00 години). Аналізували середні показники систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) АТ за добу, день та ніч; добовий індекс (ДІ); варіабельність АТ в усі періоди доби, ранковий приріст АТ. Обрахунок показників проводили з використанням програмного забезпечення Medibase 1.38.

Для оцінки структурно-функціонального стану міокарда всім пацієнтам проводили ехокардіографічне дослідження серця в В- та М-режимах на приладі «Sonoline SL-1» (Siemens, Німеччина), доплерехокардіографію в режимі імпульсно-хвильового сканування. Масу міокарда та індекс маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ) визначали за лінійними розмірами з використанням формули, рекомендованої Американським товариством з ехокардіографії та Європейською асоціацією з візуалізації серцево-судинної системи [11]. Критерієм діагностики ГЛШ вважали ІММ ЛШ для жінок >95 г/м², для чоловіків >115 г/м² на основі рекомендацій 2013 ESC/ESH з артеріальної гіпертензії [12]. Відносну товщину стінок (ВТС) розраховували за формулою:

$$\text{ВТС} = 2 \times T_{\text{зад}} / \text{КДР}.$$

На підставі значень ІММ ЛШ і відносної товщини стінок (ВТС) ЛШ визначали типи ремоделювання ЛШ. Критерієм концентричного ремоделювання ЛШ було значення ВТС $\geq 0,42$.

Дослідження особливостей анатомічного розташування та ходу магістральних артерій шиї, аналіз їх структури проводили методом дуплексного сканування за допомогою лінійного датчика з використанням апарату «Sonoline omnia» («Siemens», Німеччина) за стандартною методикою [12]. При цьому вимірювали діаметр загальної, внутрішньої сонних артерій та товщину їх

інтими-медії (ТІМ), яку визначали на відрізку 1 см проксимально від зони біфуркації загальної сонної артерії по задній стінці, враховуючи розташування цієї ділянки під прямим кутом до ультразвукового променя. Величину ТІМ вимірювали тричі (на початку, посередині та в кінці даного відрізка), з кожного боку розраховували середнє значення, яке й приймали за величину ТІМ. Атеросклеротичною бляшкою вважали локальне потовщення ТІМ на 1,5 мм та більше, або збільшення товщини ТІМ на 50 % від поряд розташованої ділянки судини.

Функціональний стан нирок оцінювали розрахунковим методом, використовуючи формулу СКД-EPI, за допомогою електронного калькулятора [13].

Концентрацію креатиніну в крові і вміст альбуміну в сечі визначали імунотурбодиметричним методом на біохімічному аналізаторі «BiosystemsA25» (Іспанія) з використанням відповідних тест-систем.

Після первинного обстеження всім пацієнтам призначали стандартну трикомпонентну антигіпертензивну терапію у вигляді фіксованої комбінації (ФК) блокатор РААС / тіазидний діуретик / антагоніст кальцію (периндоприл / індапамід / амлодипін в дозі 10 / 2,5 / 10 мг (Трипліксам, Сервье, Франція) або амлодипін / гідрохлоротіазид / валсартан в дозі 10 / 25 / 320 мг (Тіара Тріо, Дарниця, Україна). Для аналізу використовували дані вихідного обстеження, яке проводили до призначення стандартизованої трикомпонентної терапії. На момент вихідного обстеження відсоток пацієнтів, у яких було відмінено антигіпертензивну терапію, в групі РАГ та в контрольній групі достовірно не різнився і становив відповідно 28,1 % і 34,6 %. Інші пацієнти в період підготовки до забору крові для визначення АРС отримували терапію верапамілом (240–480 мг/добу) в комбінації з доксазозином (2–4 мг/добу). У хворих на РАГ середня доза верапамілу складала 334,6 \pm 38,1 мг, доксазозину – 3,5 \pm 0,1 мг, в контрольній групі – без достовірних відмінностей – 345,6 \pm 39,8 мг і 3,1 \pm 0,1 мг відповідно.

Статистичний аналіз проводили з використанням програми IBM Statistics SPSS 20.0. Характер розподілу змінних оцінювали за допомогою тесту Колмогорова–Смірнова, за результатами якого для аналізу застосовували параметричні або непараметричні методи. Дані представлені у вигляді (M \pm m).

Результати та їх обговорення

З метою вивчення клінічних характеристик пацієнтів з РАГ був проведений порівняльний аналіз даних обстеження 78 хворих з підтвердженою РАГ (II група) і 86 хворих групи порівняння (I група). Цю групу склали пацієнти, у яких після трьох місяців лікування фіксованою комбінацією блокатор РААС / тіазидний діуретик / антагоніст кальцію відбулась нормалізація АТ за даними офісних та амбулаторних вимірювань; їх було віднесено до пацієнтів з контрольованою АГ (КАГ). На тлі зазначеного лікування у 78 пацієнтів не вдалося досягти цільового рівня АТ, на основі чого у них було підтверджено резистентний перебіг захворювання (II група).

Середній вік пацієнтів з РАГ становив 52,4 \pm 1,2 років і достовірно не відрізнявся від віку хворих групи контролю – 51,1 \pm 1,5 років. В обох групах переважали чоловіки – 60,5 % у групі з РАГ і 62,6 % в контрольній групі. Більш тривалий анамнез АГ був у пацієнтів з резистентним її перебігом – 12,8 \pm 0,9 проти 10,3 \pm 0,7 років, P=0,03. Близько чверті хворих обох груп вказали на статус активного курця – 24,4 % хворих на РАГ і 25,9 % пацієнтів контрольної групи. Пацієнти груп порівняння не відрізнялись за показником ІМТ (табл. 1), а також за відсотком хворих з зайвою вагою (23,0 % проти 24,2 %) й ожирінням (74,3 проти 70,4 %).

Таблиця 1. Клінічні характеристики і показники добового ритму артеріального тиску у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію ($M \pm m$)

Показники	Група I КАГ (n=86)	Група II РАГ (n=78)	P
Вік, роки	51,1±1,5	52,4±1,2	нд
Тривалість АГ, роки	10,3±0,7	12,8±0,9	<0,001
ІМТ, кг/м ²	31,0±0,7	32,3±0,5	нд
Офісний САТ, мм рт. ст.	168,9±2,1	172,7±2,0	нд
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	98,3±1,5	97,1±1,8	нд
ЧСС, уд / хв	73,63±0,9	74,4±1,1	нд
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	154,2±1,4	169,3±1,5	<0,001
Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	88,9±1,3	93,9±1,6	0,01
Середньоденний САТ, мм рт. ст.	159,1±1,5	173,5±1,4	<0,001
Середньоденний ДАТ, мм рт. ст.	92,3±1,4	98,2±1,8	0,02
Середньонічний САТ, мм рт. ст.	142,5±1,7	159,7±1,8	<0,001
Середньонічний ДАТ, мм рт. ст.	78,3±1,3	85,6±1,6	0,01
Добовий індекс САТ, %	11,3±0,6	8,6±0,8	0,004
Добовий індекс ДАТ, %	16,0±0,7	12,5±0,8	0,003
Варіабельність САТ день, мм рт. ст.	15,3±0,3	16,7±0,5	0,04
Варіабельність ДАТ день, мм рт. ст.	11,2±0,3	11,7±0,4	нд
Варіабельність САТ ніч, мм рт. ст.	13,9±0,4	15,3±0,3*	0,03
Варіабельність ДАТ ніч, мм рт. ст.	11,1±0,3	10,4±0,4	нд
Ранковий приріст САТ, мм рт. ст.	53,8±1,9	55,2±1,7	нд
Ранковий приріст ДАТ, мм рт. ст.	40,1±1,1	42,5±1,3	нд

Примітка. P – достовірність відмінностей показників у групах порівняння; нд – відмінності показників між групами не достовірні.

Хворі на РАГ мали тяжчий перебіг захворювання, про що свідчить частота серцево-судинних захворювань (ССЗ) в анамнезі цих пацієнтів, порівняно з хворими контрольної групи. Верифікована ІХС мала місце у 28,2 % пацієнтів з РАГ і у 7,4 % хворих з контрольованою ГХ ($\chi^2 = 12,1$; $P = 0,002$); інсульт / ТІА у 17,9 % та 4,0 % відповідно ($\chi^2 = 9,5$; $P = 0,009$).

Порушення ритму у вигляді персистуючої форми фібриляції передсердь зафіксовано у 5 хворих лише в групі РАГ. У 20,5 % пацієнтів з РАГ діагностовано ХХН, тоді як жодний хворий з контрольованою АГ не мав клінічно значущого ураження нирок. Крім того, у 24,4 % пацієнтів з РАГ був цукровий діабет, що значно вище, ніж у хворих контрольної групи – 7,4 % ($\chi^2 = 10,5$; $P = 0,005$) (рис. 1).

При аналізі показників АТ було встановлено, що при зіставному рівні АТ за даними офісних вимірювань, хворі на РАГ мали значно вищі показники систолічного і діастолічного АТ за результатами ДМАТ. У денний період у хворих з резистентним перебігом захворювання САТ був вищим на 14,4 мм рт. ст., ДАТ – на 5,9 мм рт. ст., а в нічні години, відповідно, на 17,2 мм рт. ст. і на 7,3 мм рт. ст., порівняно з пацієнтами контрольної групи.

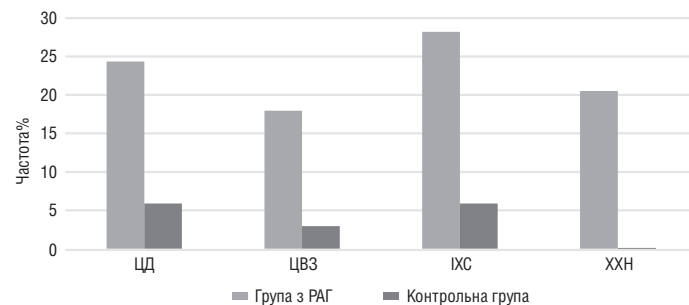
У результаті аналізу циркадного ритму було встановлено, що в обох групах був зіставний відсоток пацієнтів з нормальним двофазним добовим ритмом АТ та з недостатнім зниженням АТ у нічний період (тип «non-dipper»). Особливістю хворих на РАГ був високий відсоток порушень добового ритму за типом «night-peaker» – 13,9 %, який вважають прогностично найнесприятливішим типом циркадного ритму АТ (рис. 2, А). У контрольній групі тип «night-peaker» виявлено лише у 1,2 % хворих. Надмірне зниження АТ у нічний період (тип «over-dipper») зареєстровано у 12 % хворих з

контрольованою АГ і було вкрай рідкісним явищем у пацієнтів з РАГ – 2,8 % (рис. 2, В).

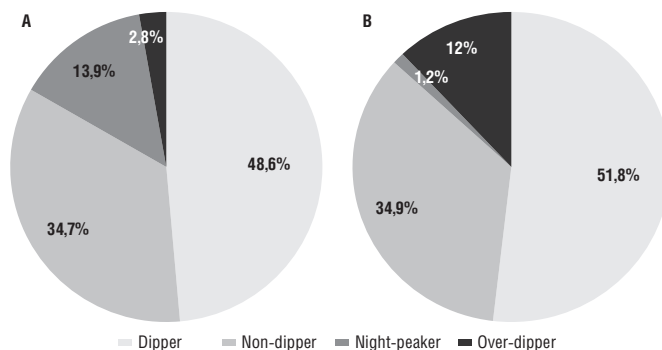
Пацієнти з РАГ мали вищу варіабельність САТ у денний і нічний періоди, проте величина ранкового приросту АТ була зіставною в обох групах (див. табл. 1).

У результаті порівняльного аналізу структурних показників серця було встановлено, що пацієнти обох груп мали ознаки ремоделювання лівого шлуночка. В групі РАГ концентрична гіпертрофія ЛШ була виявлена у 94,9 % пацієнтів, у інших – ексцентрична ГЛШ. У групі з контрольованою АГ теж превалювали ознаки концентричних змін ЛШ: більшість пацієнтів мали концентричну ГЛШ – 74,2 %, концентричне ремоделювання ЛШ було у 21,3 %, ексцентрична ГЛШ – у 4,5 %. Нормальної геометрії ЛШ не було виявлено в жодного з обстежених. Показники, що характеризують ГЛШ – Тзд, Тмд, ІММЛШ – були достовірно більшими (для всіх означених $P = 0,0001$) в групі РАГ, що збігається з частотою виявлення різних типів ремоделювання ЛШ у досліджуваних групах пацієнтів. Привертає увагу вираженість ГЛШ у пацієнтів з РАГ: у них ІММ ЛШ був у середньому на 17 % більшим, ніж у пацієнтів групи порівняння, і становив $158,63 \pm 5,29$ г/м². Значне збільшення маси міокарда ЛШ у пацієнтів з РАГ асоціювалося зі значним збільшенням лівого передсердя, площа якого була на 17,4 % більшою, ніж у хворих з контрольованою АГ. Незважаючи на виражену ГЛШ, фракція викиду в обох групах була в межах нормальних значень і між групами суттєво не різнилася, що свідчить про збереження систолічної функції ЛШ (табл. 2).

Аналіз структурних характеристик сонних артерій виявив, що для хворих на РАГ характерне більш значне їх ураження. В обох групах спостерігали значне потовщення інтими-медії сонних артерій, проте у пацієнтів з РАГ ТІМ була на 27 % більшою, ніж у групі порівняння. Аналіз отриманих даних показав, що хворі на РАГ, окрім

**Рис. 1.** Частота ускладнень артеріальної гіпертензії у пацієнтів з резистентною та контрольованою АГ

Примітка. ЦД – цукровий діабет, ЦВЗ – цереброваскулярні захворювання, ІХС – ішемічна хвороба серця, ХХН – хронічна хвороба нирок.

**Рис. 2.** Співвідношення типів циркадного ритму артеріального тиску у пацієнтів з РАГ (А) і у хворих з контрольованою АГ (В)

Таблиця 2. Структурні показники серця й сонних артерій, функціональний стан нирок у пацієнтів з РАГ та КАГ (M±m)

Показник	Група I КАГ n=86	Група I РАГ n=78	P
ЛП, см ²	18,9±0,4	22,2±0,4	<0,0001
iКДО, мл/м ²	58,5±1,4	54,8±1,2	0,04
Тзд, см	1,22±0,01	1,41 ±0,02	<0,0001
Тмд, см	1,24±1,01	1,43±0,02	<0,0001
ВТС, ум. од.	0,47±0,01	0,57±0,01	<0,0001
ІММЛШ, г/м ²	134,4±3,6	158,6±5,3	<0,0001
ФВ, %	64,9±0,4	63,5±0,7	0,06
КІМ, мм	1,17±0,06	1,49±0,07	0,003
ДЗСА, мм	7,20±0,08	8,54±0,17	<0,001
Креатинін, мкмоль/л	88,4±1,4	96,5±3,4	0,02
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	81,7±1,4	74,4±2,3	0,01
Альбумінурія, мг/л	17,8±1,0	34,6±3,4	0,02

більш значного потовщення ТІМ, у мали в 1,6 раза більшу частоту атеросклерозу сонних артерій. У групі хворих на РАГ у 78,1 % хворих були наявні атеросклеротичні бляшки, тоді як у групі порівняння – тільки у 48,2 % хворих. У хворих на РАГ також визначено суттєве збільшення діаметра загальної сонної артерії, яке перевищувало показник у пацієнтів з контрольованою АГ на 18,6 %. Пацієнти обох груп не відрізнялися за наявністю деформацій (вигинів та звивистості) сонних артерій: у групі РАГ 40,4 % хворих мали деформацію сонних артерій, у контрольній групі – 39,4 % (див. табл. 2).

Аналіз функціонального стану нирок також засвідчив тяжкий перебіг АГ у пацієнтів з РАГ. Хронічну хворобу нирок було діагностовано у 16 хворих на РАГ (20,5 %), а в групі з контрольованою АГ клінічно значущого ураження нирок не виявлено в жодного пацієнта. При аналізі середніх показників встановлено достовірно вищий вміст креатиніну в крові, й відповідно, на 9,8 % меншу ШКФ, у пацієнтів з РАГ. Про ураження нирок у цих пацієнтів також свідчить ступінь альбумінурії, яка була майже вдвічі більшою, ніж у пацієнтів з КАГ (див. табл. 2).

Результати нашого дослідження засвідчили той факт, що пацієнти з РАГ мають в анамнезі більшу частоту серцево-судинних й ниркових ускладнень, порівняно з пацієнтами із контрольованою АГ. За даними різних досліджень, резистентний перебіг АГ асоціюється з високим ризиком серцево-судинних захворювань. Результати роботи Daugherty S. L. (2012) свідчать, що частота серцево-судинних та ниркових ускладнень у пацієнтів з РАГ становила 18 %, тоді як при контрольованому перебігу АГ вона була значно нижчою – 13,5 % (p<0,001) [15]. Результати вторинного аналізу дослідження ALLHAT також наочно демонструють зростання ризику ІХС на 44 %, інсульту – на 57 %, захворювання периферійних артерій – на 23 %, серцевої недостатності – на 88 %, ниркової недостатності – на 95 % та загальної смерті – на 30 % у хворих на РАГ, порівняно з пацієнтами із контрольованою АГ, протягом 5 років, після поправки на всі значущі фактори ризику [4]. Крім того, в перехресному багатопроцентному дослідженні PRESCAP було встановлено, що пацієнти з РАГ мають вищу частоту серцево-судинних ускладнень і ураження органів-мішеней, ніж хворі без РАГ: відповідно 46,7 % та 73,0 % проти 26,8 % і 61,4 % [16].

У дослідженні Waksman R. і співавт. 255 з 1 312 пацієнтів із АГ (19,4 % досліджуваної когорти) відповідали критеріям РАГ.

Порівняно з пацієнтами з контрольованою АГ на тлі застосування менш ніж 3 антигіпертензивних препаратів, РАГ асоціювалась з підвищеним ризиком серцево-судинної захворюваності та смертності. Пацієнти з РАГ мають підвищений ризик серцево-судинних подій та ниркової недостатності, безпосередньо пов'язаний зі ступенем підвищення АТ. Проте, РАГ також асоційована з комбінацією інших факторів ризику, таких як вік понад 55 років, куріння, ожиріння, ЦД та ХХН, що можуть призвести до додаткового ризику серцево-судинних подій [17, 18].

У обстежених нами пацієнтів при зіставному рівні офісного АТ у хворих на РАГ було зареєстровано значно вищі показники середньоденного й середньонічного САТ і ДАТ, що, ймовірно, й зумовлює більш тяжкий перебіг захворювання. Крім того, у пацієнтів з РАГ відмічена висока частота (до 14 %) порушень добового ритму АТ за типом «night-peaker». У роботі Kansui Y. (2014) аж у 34 % пацієнтів з РАГ виявлено порушення добового ритму АТ за типом «night-reaker» та в 43% – за типом «non-dipper», проте в цьому клінічному дослідженні переважали пацієнти з ХХН, що може пояснити такий високий відсоток порушень циркадного ритму АТ [19].

Отримані нами дані щодо значної поширеності субклінічного гіпертензивного ураження серця у пацієнтів з РАГ збігаються з даними інших дослідників. У обстежених нами хворих на РАГ ремоделювання лівого шлуночка відбувалось за рахунок потовщення його стінок з розвитком переважно концентричної ГЛШ (в 95 % випадків). Поширеність ГЛШ у хворих з резистентним перебігом АГ коливається від 55 до 84 % (Muiesan M. L., 2013 HFU and TOD), з переважанням концентричного типу ремоделювання ЛШ [6].

Оцінка структурних характеристик сонних артерій виявила значне потовщення ТІМ сонних артерій в обох групах, проте більш значне – у пацієнтів з РАГ, порівняно з групою контролю. Аналіз отриманих даних показав, що хворі на РАГ, окрім потовщення комплексу інтима-медіа, у 1,6 раза частіше мали атеросклеротичні бляшки (однією із ознак яких було потовщення КІМ понад 1,5 мм) – у 78,4 % пацієнтів основної проти 48,7 % осіб групи порівняння відповідно (p<0,05). У літературі наводять близьку частоту наявності атеросклеротичних бляшок у пацієнтів з РАГ. За даними Cuspidi C. та співавт., відсоток пацієнтів із встановленим потовщенням ТІМ каротидної артерії понад 1,5 мм (тобто атеросклеротичними бляшками), становив 65 % [20]. У дослідженні Liang Z. R. та співавт. численність пацієнтів, у яких виявлено критичне (понад 1,5 мм) потовщення ТІМ сонної артерії, сягала 92 %. Крім того, у хворих на РАГ визначено суттєве збільшення (на 18,6 %) діаметра загальної сонної артерії, порівняно з пацієнтами із контрольованою АГ, що узгоджується з даними Liang Z. R. зі співавт. (6,3±0,7 мм за РАГ проти 5,7±0,6 за КАГ) [21].

РАГ створює умови для погіршення функції та розвитку структурних порушень у паренхімі нирок, що може призвести до погіршення контролю АТ. Аналіз функціонального стану нирок у обстежених нами хворих засвідчив тяжкий перебіг захворювання у пацієнтів з РАГ. Діагноз ХХН було встановлено у 16 хворих на РАГ (20,5 %), натомість жоден пацієнт з контрольованою АГ не мав клінічно значущого ураження нирок. При аналізі середніх показників у пацієнтів з РАГ відносно контрольної групи встановлено достовірно вищий вміст креатиніну в крові і, відповідно, меншу ШКФ. Про ураження нирок у цих пацієнтів також свідчить ступінь альбумінурії, яка була майже вдвічі більшою у пацієнтів з РАГ. За результатами дослідження Viazzi F. та співавт. зниження ШКФ менше 60 мл / хв / 1,73м² мали 33,7 % пацієнтів з РАГ проти 16,5 % пацієнтів з АГ без резистентності до лікування, ознаки мікроальбумінурії, відповідно, – 12,8 % та 1,9 % хворих [18].

Наше дослідження показало, що пацієнти з РАГ мають більшу частоту ураження органів-мішеней (серця, сонної артерії, нирок тощо), ніж хворі з КАГ. Вочевидь, перспективною є розробка критеріїв ранньої діагностики та диференційованого підходу до терапії з метою запобігання розвитку ураження органів-мішеней та прогресування захворювання.

Висновки

Пацієнти з резистентним перебігом АГ мають більш тривалий анамнез захворювання та більшу частоту серцево-судинних й ниркових ускладнень, ніж пацієнти з контрольованою АГ. Ці хворі характеризуються вищим рівнем амбулаторного АТ та високою частотою (до 14 %) порушень добового ритму АТ за типом «night-reaker».

У хворих з резистентною АГ наявне субклінічне ураження серця, переважно у вигляді концентричної ГЛШ (94,6 %), що значно перевищує її частоту в групі з контрольованою АГ (74,2 %). Резистентний перебіг АГ характеризується не тільки вищою частотою ГЛШ, а й більшим потовщенням стінок та більшою масою міокарда лівого шлуночка при збереженій фракції викиду лівого шлуночка.

Для пацієнтів із резистентним перебігом АГ характерним є гіпертензивне ремоделювання сонних артерій, яке проявляється збільшенням їх діаметра, потовщенням комплексу інтима-медіа та розвитком атеросклеротичних бляшок, які виявляють у 78,1 % хворих на РАГ.

Для пацієнтів з резистентною АГ характерні погіршення функції нирок, про що свідчить зниження ШКФ на 9,8 %, порівняно з хворими з контрольованою АГ, та вищий рівень екскреції альбуміну з сечею.

Список використаної літератури

1. Williams B. Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based therapy (PATHWAY) number 2: protocol for a randomised crossover trial to determine optimal treatment for drug-resistant hypertension / B. Williams, T. M. MacDonald, M. Caulfield // B. M. J. Open. – 2015. – № 5. – P. e008951. DOI:10.1136.
2. Prevalence and characteristics of resistant hypertension at primary clinics in Korea: a nationwide cross-sectional study / K. N. Lee, J. O. Na, C. U. Choi [et al.] // Clinical Hypertension. – 2016. – № 22 (4). DOI:10.1186/s40885-016-0043-z.
3. Improvement in All-Cause Mortality With Blood Pressure Control in a Group of US Veterans With Drug-Resistant Hypertension / Omid Fatemi, Cristobal Goa, Charles Faselis [et al.] // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). – 2016. – № 18 (1). – P. 33–39.
4. ALLHAT Collaborative Research Group. Treatment-resistant hypertension and the incidence of cardiovascular disease and end-stage renal disease: results from the Antihypertensive

- and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) / P. Muntner, B. R. Davis, W. C.ushman [et al.] // Hypertension. – 2014. – № 64. – P. 1012–1021.
5. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group // JAMA. – 2002. – № 288 (23). – P. 2981–2997.
 6. Resistant hypertension and target organ damage / M. L. Muiases, M. Salvetti, D. Rizzoni [et al.] // Hypertens Res. – 2013. – № 36 (6). – P. 485–491.
 7. Prevalence of target organ damage and metabolic abnormalities in resistant hypertension / P. Armario, A. Oliveras, R. Hernández [et al.] // Med. Clin. (Barc). – 2011. – № 137 (10). – P. 435–439.
 8. Regression of organ damage following renal denervation in resistant hypertension: a meta-analysis / Kordalis A., Tsiachris D., Pietri P. [et al.] // J Hypertens. – 2018. – DOI: 10.1097/HJH.0000000000001798.
 9. Resistant hypertension and left ventricular hypertrophy: an overview / C. Cuspidi, A. Vaccarella, F. Negri, C. Sala // Journal of the American Society of Hypertension. – 2010. – № 4 (6). – P. 319–324.
 10. Carotid Intima-Media Thickness and Prediction of Cardiovascular Disease / Halvor Oygarden // J Am Heart Assoc. – 2017. – № 6 (1). – pii: e005133. DOI: 10.1161/JAHA.116.005133.
 11. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging. – 2015. – № 16 (3). – P. 233–270.
 12. 2013 ESH/ESC 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) / Giuseppe Mancia R. F., Krzysztof Narkiewicz, Josep Redon [et al.] // European Heart Journal. – 2013. – № 34 (28). – P. 2159–2219.
 13. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD / L. A. Inker, B. C. Astor, C. H. Fox [et al.] // Am. J. Kidney. Dis. – 2014. – № 63 (5). – P. 713–735.
 14. Cardiovascular and renal complications in patients with resistant hypertension / E. S. Muxfeldt, F. De Souza, V. S. Margallo [et al.] // Curr. Hypertens. Rep. – 2014. – № 16 (9). – P. 471.
 15. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients / S. L. Daugherty, J. D. Powers, D. J. Magid [et al.] // Circulation. – 2012. – № 125. – P. 1635–1642.
 16. Resistant arterial hypertension in Primary Care patients in Spain. PRESAP Study 2010 / S. Cinza-Sanjurjo, F. J. Alonso-Moreno, M. Á. Prieto-Díaz [et al.] // Semergen. – 2015. – № 41 (3). – P. 123–130.
 17. High screen failure rate in patients with resistant hypertension: Findings from SYMPLICITY HTN-3 / R. Waksman, G. L. Bakris, A. Steinil [et al.] // Am. Heart. J. – 2017. – № 192. – P. 76–84.
 18. Resistant Hypertension, Time-Updated Blood Pressure Values and Renal Outcome in Type 2 Diabetes Mellitus / F. Viazzi, P. Piscitelli, A. Ceriello [et al.] // J. Am. Heart. Assoc. – 2017. – № 6 (9). – pii: e006745. DOI: 10.1161/JAHA.117.006745.
 19. Clinical characteristics of resistant hypertension evaluated by ambulatory blood pressure monitoring / Y. Kansui, H. Kida, S. Sakata [et al.] // Clin. Exp. Hypertens. – 2014. – № 36 (7). – P. 454–458.
 20. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension / C. Cuspidi, G. Macca, L. Sampieri [et al.] // J. Hypertens. – 2001. – № 19. – P. 2063–2070.
 21. Clinical characteristics, target organ damage and associate risk factors of resistant hypertension determined by ambulatory blood pressure monitoring in patients aged >= 80 years / Z. R. Liang [et al.] // J. Geriatr. Cardiol. – 2017. – № 14 (5). – P. 308–314.

Резюме

Клинико-демографический профиль пациентов с резистентной артериальной гипертензией

Л. А. Мищенко, Е. Г. Купчинская, Е. А. Матова, О. В. Гулкевич, М. Ю. Шеремет, К. И. Сербенюк.

ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев, Украина

Цель работы – изучить клинико-демографические характеристики и определить частоту и характер поражения органов-мишеней у пациентов с истинной резистентной артериальной гипертензией (РАГ).

Материалы и методы. В исследование включен 181 больной с предварительным диагнозом РАГ. По результатам обследования больные были поделены на группы с истинной РАГ (78 пациентов), контролируемой артериальной гипертензией (КАГ) (86 пациентов), и вторичной АГ (17 пациентов). Всем больным проводили антропометрические измерения, физикальное обследование, измерение офисного и амбулаторного артериального давления (АД), оценивали факторы сердечно-сосудистого риска, определяли структурно-функциональное состояние миокарда и сонных артерий, проводили оценку функционального состояния почек. Статистический анализ проведен с применением программы SPSS 20.0

Результаты. Пациенты с РАГ при сопоставимом уровне офисного АД имели значительно более высокие показатели амбулаторного САД и ДАД. У них наблюдали высокую частоту нарушений суточного ритма по типу «night-reaker» – до 14 %, тогда как у пациентов с КАГ этот показатель составлял всего 1,2 %. Все больные с РАГ имели гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ): 94,9 % – концентрического, 4,1 % – эксцентрического типа, тогда как в группе КАГ концентрическая ГЛЖ выявлена у 74,2 %. У пациентов с РАГ выявлено более значительное утолщение комплекса интима-медіа (1,49±0,07 мм), чем у больных КАГ (1,17±0,06 мм, p=0,003), и большую частоту атеросклероза сонных артерий – 78,1 % против 48,2 % у пациентов с КАГ. Пациенты с РАГ также имели более низкую скорость клубочковой фильтрации (на 9,8 %) и почти в два раза высший уровень альбуминурии – 34,6±3,4 мг/л против 17,8±1,0 мг/л у пациентов с КАГ (p=0,02).

Выводы. Пациенты с РАГ имеют большую частоту сердечно-сосудистых событий, сахарного диабета и поражения почек. Они характеризуются более высоким уровнем офисного и амбулаторного АД, а также высокой частотой нарушения суточного ритма АД по типу «night-peaker». Резистентное течение АГ ассоциируется с большей частотой и тяжестью поражения сердца, сонных артерий и почек.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, скорость клубочковой фильтрации, интима-медиа сонных артерий

Summary

Clinical and demographic profile of patients with resistant arterial hypertension

L. A. Mishchenko, O. G. Kupchynska, O. O. Matova, O. V. Gulkevych, M. Yu. Sheremet, K. I. Serbeniuk

SI «National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The **aim** of the work is to study the clinical and demographic characteristics and to determine the frequency and nature damaging the target organs (heart, kidneys, carotid arteries) in patients with true resistant arterial hypertension (RAH).

Materials and methods. 181 patients with a previous diagnosis of RAH were included in the study, and according to the results of the survey, were divided in two groups: patients with true RAH (78 patients) and controlled arterial hypertension (CAH) (86 patients). All patients underwent anthropometry, cardiovascular risk factors assessment, physical examination, office and ambulatory blood pressure (BP) measurement, determination of structural and functional condition of the myocardium and carotid arteries and evaluation of kidneys functional condition. Statistical analysis was performed, using SPSS program, 20.0

Results. Patients with RAH were characterized by higher level of office BP compared to patients with controlled AH (CAH) and higher level of ambulatory SBP and DBP. They had high frequency of daily rhythm disturbances by the type of "night-peaker" – up to 14 %, whereas among patients with CAH this figure was only 1.2 %. Normal two-phase circadian rhythm of BP was determined with the same frequency in compared groups. All patients with RAH had left ventricular hypertrophy (LVH): 94.9 % concentric type, the other 4.1 % – eccentric LVH, while in group with CAH concentric LVH was observed at 74.2 %. Patients with RAH characterized by a greater thickening of the intima-media complex (1.49 ± 0.07 mm) than patients with CAH (1.17 ± 0.06 mm, $p=0.003$) and higher incidence of atherosclerosis in carotid arteries – 78.1 % versus 48.2 % in patients with CAH. Besides, patients with RAH had lower glomerular filtration rate (9.8 %) and almost two fold higher level of albuminuria (34.6 ± 3.4 mg / l versus 17.8 ± 1.0 mg/L in patients with CAD; $p=0.02$).

Conclusions. Patients with RAH have higher frequency of cardiovascular complications, diabetes and renal complications. They characterized by higher level of office and ambulatory blood pressure, as well as a high frequency of violation of blood pressure by the type of "night-peaker". Resistance arterial hypertension associates with higher incidence and severity of heart, carotid arteries and kidneys damage.

Key words: resistant arterial hypertension left ventricular hypertrophy, glomerular filtration rate, intima-media thickness carotid arteries