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»)

Резюме

Цель. *Характеристика причин и механизмов развития резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии в Российской Федерации.*

Материалы и методы. *Многоцентровое открытое наблюдательное неинтервенционное исследование включало 532 пациента с неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензией. Оценивали наличие вторичных форм артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых факторов риска, поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний, а также проводимую антигипертензивную терапию и применение препаратов других классов, в том числе антигиперлипидемических и антитромбоцитарных.*

Результаты. *Возраст пациентов – 244 (45,9%) мужчины и 288 (54,1%) женщин – составил от 29 до 96 лет (в среднем 59,3±11,1 года). Из них 210 (39,5%) из 532 пациента относились к категории лиц пожилого возраста (мужчины старше 55 лет, женщины старше 65 лет). Величины артериального давления (АД) были очень высокими (в среднем 197,6±28,1/111,9±15,4 мм рт. ст.). У 10,7% выявлена вторичная артериальная гипертензия. Значительная часть больных характеризовалась наличием поражения органов-мишеней и/или ассоциированных клинических состояний. Максимальное число применяемых антигипертензивных препаратов составляло 7.*

Заключение. *Резистентная и неконтролируемая артериальная гипертензия в Российской Федерации характеризуется очень высоким риском осложнений и у 10,7 % является вторичной.*

Ключевые слова: *резистентная артериальная гипертензия, неконтролируемая артериальная гипертензия, эпидемиология.*

Epidemiological characteristics of resistant and uncontrolled arterial hypertension in the Russian Federation (Russian Register of uncontrolled and resistant arterial hypertension – REGATA-PRIMA)

Summary
Aim. *To characterize the causes and mechanisms of resistant and uncontrolled arterial hyper-tension in the Russian Federation.*
Subjects and methods. *The multicenter, open-label, observational non-interventional study en-rolled 532 patients with uncontrolled and resistant arterial hypertension. The presence of secon-dary arterial hypertension, cardiovascular risk factors, target organ damages and associated clini-cal conditions and performed antihypertensive therapy and the use of drugs of other classes, in-cluding antihypertensive and antiplatelet ones, were assessed.*
Results. *The patients' age was 29 to 96 years (mean 59,3±11,1 years). There were 244 (45,9%) males and 288 (54,1%) females. Two hundred and ten (39,5%) of the 532 patients were elderly (males >55 years; females >65 years). Blood pressure values were very high (mean 197,6±28,1/111,9±15,4 mm Hg). Secondary arterial hypertension was detected in 11,1%). A high proportion of patients had target organ damages and/or associated clinical conditions. The maximum number of used antihypertensive agents was 7.*
Conclusion. *In the Russian Federation, resistant and uncontrolled arterial hypertension is characterized by a very high risk for events and more than 11% had secondary arterial hyperten-sion.*
Key words: *resistant arterial hypertension, uncontrolled arterial hypertension, epidemiology.*

Сведения об авторах
Чазова И.Е. – д-р мед. наук, проф., руководитель отд. системных гипертензий Российского кардиологического научно-производственного комплекса, президент Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (AG-VNOK@yandex.ru)
Фомин В.В. – д-р мед. наук, зам. дир. Научно-исследовательского центра, доц. кафедры терапии и профболезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (fomin_vic@mail.ru)
Разуваева М.А. – аспирант кафедры терапии и профболезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (regata_2009@mail.ru)
Вигдорчик А.В. – канд. мед. наук, ст. мед. советник по кардиологии НОВАРТИС ФАРМА (alexey.vigdorchik@novartis.com)

Авторы выражают благодарность всем участникам исследования.
Участники исследования:
Г.П.Арутюнов, М.В.Архипов, Э.Г.Волкова, А.С.Галявич, Я.П.Довгалевский, Д.В.Дупляков, С.Я.Ерегин, К.В.Злодеев, А.Я.Ивлева, И.М.Карамова, С.Г.Кечеджиева, Л.Б.Лазебник, Т.В.Мартынюк, И.В.Медведева, С.В.Недогода, В.И.Подзолков, Ю.М.Поздняков, В.В.Скибицкий, А.Л.Сыркин, В.В.Теплицкая, Т.В.Тюрина, И.И.Чукаева, А.О.Шевченко, С.В.Шлык, Д.А.Яхонтов.

Введение

Увеличение числа больных артериальной гипертензией (АГ), у которых удается достичь и стойко поддерживать целевое артериальное давление (АД), является крайне актуальным, прежде всего с точки зрения снижения частоты потенциально фатальных сердечно-сосудистых и почечных осложнений и, таким образом, увеличения продолжительности активной жизни населения развитых стран. Решению этой задачи во многом способствует рациональная комбинированная антигипертензивная терапия [1]. Тем не менее число пациентов, у которых можно констатировать стойкое снижение АД до целевых величин, в Российской Федерации по-прежнему не превышает 15%, что во многом связано с нерациональным выбором лекарственных средств, ошибками в выборе режима их применения, а также недостаточным использованием их приоритетных комбинаций [2]. Аналогичные данные, свидетельствующие в пользу значительной частоты недостаточно адекватного контроля АГ в общей популяции, демонстрируют и эпидемиологические исследования, проводимые в других странах, в частности США, например, хорошо известный популяционный регистр NHANES [3].

Особую проблему представляет резистентная АГ, диагностируемая при невозможности снижения АД с помощью комбинации из трех антигипертензивных препаратов, обязательно включающей диуретик, и немедикаментозных методов лечения [4]. Частота резистентной АГ, по данным специализированных клинических центров, может достигать 20% [5, 6]. Этот показатель остается высоким даже после исключения случаев так называемой псевдорезистентной АГ [5]. Группу больных с резистентной АГ часто удается выделить и при проведении крупных клинических исследований, включающих только больных эссенциальной АГ [7].

Обследование больных резистентной АГ бывает направлено в первую очередь на поиск у них вторичных форм АГ, что всегда предопределяет увеличение продолжительности пребывания в стационарах и частоты госпитализаций, количества амбулаторных визитов к врачу, а также применение не всегда доступных в полном объеме и дорогостоящих методов исследования. Показано, что истинно вторичные варианты АГ, в том числе первичный гиперальдостеронизм, стенозирующее поражение магистральных почечных артерий, феохромоцитома и хронические заболевания почек, составляют не более 5% в структуре причин резистентной АГ, среди которых, очевидно, существенно большее значение имеют потенциально устранимые метаболический синдром, синдром обструктивного апноэ во время сна, недостаточная приверженность лечению и прием лекарственных препаратов, оказывающих гипертензивное действие [5, 8].

Особое значение приобретает оптимизация подходов к своевременной диагностике резистентной АГ и обследованию, направленному на выявление ее причин. Формированию более объективных представлений о частоте резистентной и неконтролируемой АГ, факторах, обусловливающих ее возникновение, и особенностях ее течения может в определенной степени способствовать проведение оригинальных отечественных клинико-эпидемиологических исследований. Результаты этих исследований могут быть в дальнейшем использованы для определения оптимальных схем антигипертензивной терапии, а также для разработки национальных рекомендаций по диагностике и лечению неконтролируемой и резистентной АГ, аналогичных разработанным комитетом экспертов American Heart Association [9]. В связи с этим для характеристики причин и механизмов развития резистентной и неконтролируемой АГ в Российской Федерации, а также оптимизации лечения этих пациентов с использованием фиксированной комбинации амлодипина и валсартана Российское медицинское общество по артериальной гипертонии при поддержке Научного общества нефрологов России начало формирование национального регистра пациентов с резистентной и неконтролируемой АГ – открытую наблюдательную программу «Регистр Резистентной артериальной гипертонии – РЕзистентная Гипертония АрТериАльная, с анализом эффективности лечения препаратом Эксфорж» (РЕГАТА). Программа РЕГАТА включает два этапа: эпидемиологический ретроспективный анализ пациентов с резистентной/неконтролируемой АГ (РЕГАТА-ПРИМА) и наблюдательное неинтервенционное проспективное исследование эффективности и переносимости фиксированной комбинации амлодипина и валсартана (Эксфорж) у пациентов с резистентной/неконтролируемой АГ (РЕГАТА-ЭКСТРА) [10].

Материалы и методы

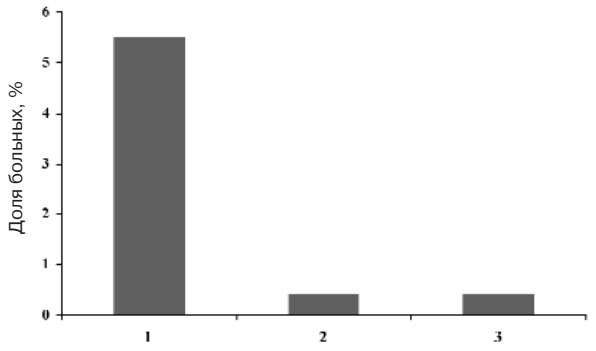
Открытая наблюдательная программа «Регистр резистентной артериальной гипертонии – РЕзистентная Гипертония АрТериАльная, с анализом эффективности ле-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование РЕГАТА-ПРИМА (n=532)

Показатель	n	Значение
Систолическое АД, мм рт. ст.	532	197,6±28,1 (145–290)
Диастолическое АД, мм рт. ст.	532	111,9±15,4 (80–230)
Индекс массы тела, кг/м^2	510	30,5±7,1 (18–42)
Окружность талии, см	274	105,6±12,9 (82–172)
Общий холестерин, ммоль/л	379	6,3±1,3 (1,1–16,1)
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	241	3,9±1,1 (0,9–6,8)
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	221	1,2±0,4 (0,1–4,5)
Триглицериды, ммоль/л	298	2,4±1,3 (0,4–8,1)
Гликемия натощак, ммоль/л	151	6,9±1,5 (4,5–13,0)
Индекс Соколова–Lyon, мм	323	34,9±8,3 (10,0–58,0)
Индекс Cornell, мм×мс	202	2204,07±667,2 (570,0–3600,0)
ИММЛЖ, г/м^2	179	134,9±36,9 (73,0–301,0)
Альбуминурия, мг/сут	35	173,7±187,6 (30,0–800,0)
Креатининемия, мкмоль/л	37	175,5±70,3 (112,0–420,0)
Расчетная СКФ, мл/мин/1,73 м^2	27	44,4±10,1 (25,0–59,0)

Примечание. n – число больных, у которых был определен исследуемый параметр. ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка. В скобках указана амплитуда значений.

Число больных резистентной и неконтролируемой АГ, усугубляемой приемом лекарственных препаратов с гипертензивным действием (n=532):
1 – нестероидные противовоспалительные и ненаркотические препараты, 2 – адренергические «капли в нос», 3 – глюкокортикостероиды.



чения препаратом Эксфорж» представляет собой многоцентровое открытое наблюдательное неинтервенционное исследование. Решение о включении в программу принималось наблюдающим пациента врачом.

Программа РЕГАТА проводится в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации и других международных документов, регламентирующих права человека/пациента, а также законодательством Российской Федерации. Процедура включения в программу предполагала обязательное подписание пациентом формы информированного согласия. Пациент имел право в любое время отказаться от участия в программе без объяснения причин.

Этап I проекта РЕГАТА (РЕзистентная Гипертония АрТериАльная – ПРичины И Механизмы рАзвития – «РЕГАТА-ПРИМА») был посвящен эпидемиологическому ретроспективному анализу пациентов с резистентной/неконтролируемой АГ. В исследование РЕГАТА-ПРИМА включали больных с резистентной (не уступающей комбинации из представителей трех классов антигипертензивных препаратов, включая диуретик) АГ или неконтролируемой (не уступающей комбинации из представителей двух классов антигипертензивных препаратов в полной дозе) АГ. Объем обследования конкретного пациента определялся исследователем и зависел от возможностей клинического центра.

Статистический анализ результатов осуществлялся исследовательским комитетом Российского медицинского общества по артериальной гипертонии с использованием параметрических и непараметрических статических методов; достоверными считали различия при $p<0,05$.

Результаты

Общая характеристика пациентов

По завершении исследования РЕГАТА-ПРИМА оказалась доступной для анализа информация о 532 больных в возрасте от 29 до 96 лет (в среднем 59,3±11,1 года), из них 244 (45,9%) мужчины и 288 (54,1%) женщин. К категории лиц пожилого возраста (мужчины старше 55 лет, женщины старше 65 лет) относились 210 (39,5%) из 532 пациентов. Общая характеристика обследованных больных представлена в табл. 1.

Характеристика АГ

У 475 (89,3%) пациентов констатирована эссенциальная АГ, у 57 (10,7%) – вторичные формы. Варианты вторичной АГ представлены в табл. 2. Самыми частыми оказались хронические заболевания почек, стенозирующее поражение почечных артерий и первичный гиперальдостеронизм, реже развитие АГ удавалось напрямую связать с нарушениями функции щитовидной железы и коарктацией аорты.

У 30 (6,3%) из 475 пациентов, страдающих эссенциальной АГ, отмечен прием лекарственных препаратов, которые могли приводить к нарастанию АГ вплоть до формирования ее резистентности к лечению. Доля таких паци-

Таблица 2. Варианты вторичной АГ у больных резистентной и неконтролируемой АГ (n=532)

Вариант	Число больных	Частота среди других вариантов вторичной АГ, % (n=57)	Частота среди всех больных резистентной АГ, % (n=532)
Хроническое заболевание почек	31	54,4	5,8
Стенозирующее поражение почечных артерий	12	21,1	2,3
Первичный гиперальдостеронизм	9	15,8	1,7
Заболевание щитовидной железы с нарушением ее функции	4	7,0	0,8
Коарктация аорты	1	1,7	0,2

Таблица 3. Ассоциированные клинические состояния у больных резистентной и неконтролируемой АГ (n=532)

Ассоциированные клинические состояния	Частота	
	абс.	%
Стабильная стенокардия	39	7,3
Острый инфаркт миокарда/острый коронарный синдром	69	13,0
Вмешательство на коронарных артериях	27	5,1
Ишемический мозговой инсульт	36	6,8
Геморрагический мозговой инсульт	3	0,6
ТИА	34	6,4
Расслаивающаяся аневризма аорты	1	0,2
Хроническая сердечная недостаточность	143	26,9

ентов среди всех включенных в исследование больных резистентной АГ составила 5,6%. Чаще всего при детальном знакомстве с анамнезом констатировали длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов и ненаркотических анальгетиков (иногда неконтролируемый), а также глюкокортикостероидов и адренергических «капель в нос» (см. рисунок).

У 272 (51,1%) из 532 больных резистентной АГ при обследовании предполагался синдром обструктивного апноэ во время сна. У 217 (79,8%) синдром обструктивного апноэ во время сна диагностирован клинически, 7 (2,6%) пациентам выполнена полисомнография.

Диагностика МС проведена 468 (88,0%) пациентам, исходя из общепринятых критериев [4, 12]. У 286 (61,1%) обследованных диагностирован метаболический синдром (МС).

С целью выявления сахарного диабета типа 2 обследованы 516 (96,7%) из 532 больных. Наличие сахарного диабета типа 2 подтверждено у 19,2% из них. У 512 (96,2%) из 532 больных охарактеризованы параметры, характеризующие обмен липопротеидов. У 405 (79,1%) из них выявлены нарушения обмена липопротеидов.

Поражение органов-мишеней

У 511 (96,1%) из 532 больных предпринят целенаправленный поиск гипертрофии миокарда левого желудочка с помощью соответствующих электрокардиографических (индекс Соколова–Lyon, индекс Cornell) или эхокардиографических (ИММЛЖ) критериев. Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка зарегистрированы у 305 (57,3%) больных.

У 311 (58,4%) из 532 пациентов проведен качественный тест на микроальбуминурию. Его результаты оказались положительными у 71 (22,8%) больного.

Сывороточная концентрация креатинина определена у 455 (85,5%) из 532 больных. Гиперкреатининемия (мужчины более 133 мкмоль/л, женщины более 124 мкмоль/л) отмечена у 37 (8,1%) из них.

Ассоциированные клинические состояния

Ассоциированные клинические состояния диагностированы у 176 (33,1%) из 532 больных, нередко в сочетаниях. Частота отдельных вариантов ассоциированных клинических состояний представлена в табл. 3. Самым частым ассоциированным клиническим состоянием оказался острый инфаркт миокарда/острый коронарный синдром в анамнезе. Частота ишемического мозгового инсульта и ТИА была близка к частоте стабильной стенокардии. У одного (0,2%) больного выявлена расслаивающаяся аневризма аорты. Один (0,2%) пациент перенес также эпизод тромбоэмболии легочной артерии.

Фармакотерапия

Большинство пациентов получало 3 и более антигипертензивных препарата (табл. 4). Максимальное число применявшихся представителей классов антигипертензивных препаратов – 7. Почти половина пациентов принимали 3 антигипертензивных препарата, более 1/4 – 4, почти 8% – 5. Заметно реже применяли комбинации, состоящие из 6 или 7 антигипертензивных препаратов.

В табл. 5 представлено распределение по частоте приема отдельных классов антигипертензивных препаратов пациентами с неконтролируемой и резистентной АГ. Более 70% больных принимали тиазидные или тиазидоподобные диуретики, чуть более 7% – петлевые диуретики, почти 9% – спиронолактон, около 70% – β-адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), около 1/3 больных – блокаторы рецепторов ангиотензина II. Более 50% больных резистентной и неконтролируемой АГ получали дигидропиридиновые антагонисты кальция, более 11%, соответственно, недигидропиридиновые антагонисты кальция и агонисты имидазолиновых рецепторов, почти 5% – α-адреноблокаторы, менее 1% – клонидин и комбинированные препараты на его основе.

Таблица 4. Количество антигипертензивных препаратов, принимаемых больными резистентной АГ (n=532)

Число препаратов	Количество больных абс.	%
2*	76	14,3
3	249	46,8
4	147	27,6
5	41	7,7
6	14	2,6
7	5	0,9

* Пациенты с неконтролируемой АГ.

Таблица 5. Частота приема отдельных классов антигипертензивных препаратов пациентами с резистентной и неконтролируемой АГ (n=532)

Антигипертензивные препараты*	Частота приема абс.	%
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	386	72,6
Петлевые диуретики	38	7,1
Спиронолактон	46	8,6
β-Адреноблокаторы	364	68,4
ИАПФ	355	66,7
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	168	31,6
Дигидропиридиновые антагонисты кальция	280	52,6
Недигидропиридиновые антагонисты кальция	60	11,3
Антагонисты имидазолиновых рецепторов	63	11,8
α-Адреноблокаторы	24	4,5
Препараты центрального действия**	3	0,6

*Общая частота не соответствует 100%, так как все пациенты принимали комбинации антигипертензивных препаратов. **Неселективные, в том числе клонидин и комбинированные препараты на его основе.

Таблица 6. Сопутствующая терапия больных неконтролируемой и резистентной АГ (n=532)

Антигипертензивные препараты	Частота приема абс.	%
Статины	269	50,6
Фибраты	6	1,1
Ацетилсалициловая кислота	302	56,8
Другие антитромбоцитарные препараты (клопидогрел, тиклопидин)	17	3,2
Варфарин	15	2,8
Дигоксин	2	0,4
Пероральные сахароснижающие препараты	56	10,5
Инсулин	12	2,3

Сопутствующая терапия больных неконтролируемой и резистентной АГ представлена в табл. 6. Половина пациентов принимали статины, почти 60% – ацетилсалициловую кислоту, 10% – пероральные сахароснижающие препараты.

Обсуждение

Оценка эпидемиологических особенностей резистентной и неконтролируемой АГ у жителей нашей страны, попытка которой была предпринята в проекте РЕГАТА-ПРИМА, представляет определенную актуальность прежде всего потому, что ее результаты могут способствовать оптимизации тактики обследования пациентов с АГ, не уступающей стандартным схемам комбинированной антигипертензивной терапии. В этой ситуации обследование направлено в первую очередь на поиск вторичных вариантов АГ, что предполагает применение высокотехнологичных и часто дорогостоящих диагностических методов, а также значительное увеличение продолжительности пребывания пациента в стационаре [13].

Больные, включенные в проект РЕГАТА-ПРИМА, в целом были близки по основным параметрам к жителям нашей страны, страдающим эссенциальной АГ и становящимся в связи с этим объектом популяционных исследо-

ваний [14]. Обращал на себя внимание очень большой диапазон значений возраста обследованных (от 29 до 96 лет), хотя средняя его величина, составлявшая около 60 лет, в целом соответствовала часто констатируемому у типичных пациентов, страдающих эссенциальной АГ. Среди больных резистентной и неконтролируемой АГ констатировано некоторое преобладание женщин, что в целом согласует с общепринятыми представлениями [9]. Почти 40% обследованных нами больных резистентной и неконтролируемой АГ относились к категории лиц пожилого возраста.

Величины систолического и диастолического АД у больных резистентной и неконтролируемой АГ были очень высокими (максимально систолическое АД – 290 мм рт. ст., диастолическое АД – 230 мм рт. ст.). Средние величины индекса массы тела и окружности талии позволяли сделать вывод о том, что у большинства больных резистентной и неконтролируемой АГ наблюдается абдоминальное ожирение. Полученные в исследовании РЕГАТА-ПРИМА данные в целом согласуются с результатами анализа репрезентативных выборок взрослого населения нашей страны, свидетельствующими о катастрофическом увеличении распространенности абдоминального ожирения, особенно заметном у женщин [15], и, именно, ожирение нередко становится причиной формирования и нарастания АД вплоть до приобретения ею феномена рефрактерности к лечению[16-18]. Следовательно, отмеченную в исследовании РЕГАТА-ПРИМА ассоциацию резистентной и неконтролируемой АГ с абдоминальным ожирением можно считать закономерной и обоснованной с патогенетических позиций. Значение ожирения и инсулинорезистентности продемонстрировано и в других контролируемых клинических исследованиях, таких как N.Martell и соавт. (2003 г.) [19]

Вторичная АГ была констатирована у 10,7% пациентов с неконтролируемой и резистентной АГ, включенных в проект РЕГАТА-ПРИМА. Таким образом, данные, полученные при обследовании отечественной популяции больных неконтролируемой и резистентной АГ, близки к результатам, полученным в тех немногочисленных исследованиях, в которых предпринимались целенаправленные попытки характеристики причин резистентной АГ[20]. Констатация трудно контролируемой и тем более резистентной АГ всегда должна рассматриваться как первоочередной аргумент в пользу исключения вторичных вариантов АГ, хотя предпринимаемое в этой ситуации обследование часто является дорогостоящим, затратным по времени и труднодоступным, особенно на амбулаторном этапе.

Необходимо подчеркнуть, что вторичные варианты АГ остаются достаточно редкими: в пользу этого свидетельствуют, в частности, результаты оценки ее частоты, предпринятые в начале в 1990-х годов [21] и в 2003 г. [22]. Несмотря на то что возможности лабораторных и инструментальных методов обследования за эти годы существенно расширились и, кроме того, данные методы стали доступными в реальной клинической практике, количество выявляемых с их помощью новых случаев вторичной АГ существенно не увеличилось.

Необходимо подчеркнуть, что все случаи вторичной АГ подлежат своевременному выявлению, поскольку большинство из них могут быть полностью устранены с помощью соответствующих методов лечения, без которых рассчитывать на нормализацию АД не приходится. В исследовании РЕГАТА-ПРИМА было проведено изучение этиологической структуры вторичной АГ. Установлено, что более чем у половины представителей группы пациентов, имевших вторичную АГ, ее развитие было связано с наличием хронических заболеваний почек. В связи с этим особое значение приобретает правильная интерпретация обнаруживаемых изменений мочи и признаков, указывающих на ухудшение фильтрационной функции почек, еще до того, как АГ перестает поддаваться комбинированной антигипертензивной терапии.

В исследовании РЕГАТА-ПРИМА немного более 20% всех случаев вторичной АГ оказалось обусловлено стенозирующим поражением почечных артерий, обусловленным их фибромускулярной дисплазией или атеросклерозом. Эпидемиология реноваскулярной АГ изучена преимущественно в специфических группах пациентов, прежде всего тех, у которых по разным причинам применяют методы обследования, непосредственно визуализирующие почечные артерии. Q.de Mast и соавт., выполнив систематизированный обзор, включивший 40 контролируемых исследований и 15 879 пациентов, продемонстрировали, что атеросклеротический стеноз почечных артерий обнаруживают у 20% из тех, кто страдает АГ и сахарным диабетом, у 10,5% из тех, кому выполняют коронароангиографию (в группе гипертензивных пациентов, подвергающихся этому исследованию, частота его увеличивается до 17,8%), у 25,3% – с синдромом перемежающей хромоты, у 33,1% – с аневризмой брюшной аорты и, в целом, у 14,1% из тех, у кого по клиническим и лабораторным данным предполагают наличие реноваскулярной АГ [23]. N.Labropoulos и соавт., обследовав в течение 5 лет с помощью ультразвукового дуплексного сканирования почечных артерий 324 пациентов, у 14% из них обнаружили односторонний, еще у 7% – двусторонний стеноз; у 1,5 и 0,6% соответственно была констатирована односторонняя и двусторонняя окклюзия почечных артерий [24]. E.Lorenz и соавт., проанализировав архив компьютерных томографий, выполненных 1957 лицам (2000–2008 гг.), считавшим себя здоровыми, в клинике Мауо в рамках оценки целесообразности их использования в качестве доноров для трансплантации почки, у 5,3% выявили атеросклеротический стеноз почечных артерий, еще у 2,8% – их фибромускулярную дисплазию [25]. Последняя лидирует в структуре причин реноваскулярной АГ у пациентов молодого возраста, в том числе у детей. Исследовательский комитет Turkish Paediatric Hypertension Group при формировании Национального регистра детской реноваскулярной гипертензии с 1990 по 2005 г. включил в него 45 пациентов в возрасте от 20 дней до 17 лет, 14 (31%) из них имели фибромускулярную дисплазию. Следует подчеркнуть, что при своевременном устраняющем стеноз вмешательстве на почечных артериях можно добиться заметного уменьшения выраженности или даже регресса АГ.

Первичный и идиопатический гиперальдостеронизм – одна из наиболее частых причин вторичной АГ [27, 28] – в исследовании РЕГАТА-ПРИМА обнаружен у 15,8% представителей этой категории пациентов. Частота первичного и идиопатического гиперальдостеронизма в целом у больных резистентной и неконтролируемой АГ составила 1,7%. Некоторые клинические исследования демонстрируют большую его распространенность, особенно у пациентов с АГ III степени [29, 30].

Своевременная диагностика первичного и идиопатического гиперальдостеронизма у пациентов с неконтролируемой и резистентной АГ необходима прежде всего потому, что гиперпродукция альдостерона, устранимая при адреналэктомии и/или назначении антагонистов альдостерона, всегда сопряжена с резким увеличением темпа и частоты поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений [31].

Среди других вариантов эндокринных АГ в исследовании РЕГАТА-ПРИМА у 7% в группе с вторичной АГ отмечены заболевания щитовидной железы с нарушением ее функции. Частота их у больных неконтролируемой и резистентной АГ составила в целом менее 1%. В исследовании РЕГАТА-ПРИМА не выявлено ни одного случая феохромоцитомы и катехоламинпродуцирующих опухолей вненадпочечниковой локализации. По-видимому, драматичность развития клинических проявлений феохромоцитомы (прежде всего, гипертонический криз с чертами злокачественности) и относительная редкость ее обусловливают то обстоятельство, что подобные пациенты неча-

сто становятся объектом эпидемиологических исследований [32]. Отсутствие случаев феохромоцитомы у 532 пациентов, включенных в проект РЕГАТА-ПРИМА, тем не менее, не следует рассматривать как аргумент в поддержку представлений о ее редкости. Очевидно, что часто она остается нераспознанной, тем более что ложноотрицательный результат соответствующих лабораторных исследований часто приводит к ошибочному решению об отказе от проведения компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии надпочечников.

Один пациент (1,7% среди больных вторичной АГ и 0,2% от общего числа пациентов с резистентной и неконтролируемой АГ) имел коарктацию аорты. Коарктацию аорты называют среди причин резистентной и неконтролируемой АГ. Необходимо иметь в виду, что при ее расположении ниже аортальной дуги характерные клинические признаки могут быть менее выражены, а ведущим из них может стать АГ [33, 34].

Наряду со вторичными вариантами АГ, в клинической оценке резистентной и неконтролируемой АГ необходимо обращать особое внимание на потенциально устранимые причины, способствующие ее нарастанию. Среди них особое значение имеют некоторые классы лекарственных препаратов, гипертензивное действие которых может быть связано с особенностями их механизма действия [9]. Так, 5,5% больных резистентной и неконтролируемой АГ постоянно получали нестероидные противовоспалительные препараты и ненаркотические анальгетики, часто – самостоятельно, не по назначению врача. Прием этих препаратов рассматривают в ряду общепопуляционных детерминант АГ [35]. Резистентную АГ может обусловливать так же самостоятельное употребление симпатомиметических средств, в том числе адренергических «капель в нос» [36], в исследовании РЕГАТА-ПРИМА отмеченное у 0,4% пациентов. У 0,4% больных формирование резистентной АГ было связано с приемом глюкокортикостероидов.

Ориентируясь на результаты исследования РЕГАТА-ПРИМА, одной из наиболее частых причин формирования неконтролируемой и резистентной АГ в нашей стране является синдром обструктивного апноэ во время сна, значительно чаще диагностируемый клинически, чем на основании специальных методов обследования (полисомнографии). Вклад синдрома обструктивного апноэ во время сна в развитие и нарастание АГ в настоящее время не вызывает сомнения [11].

Исследование РЕГАТА-ПРИМА показало, что почти 90% пациентов, у которых выявляют резистентную и неконтролируемую АГ, проводят целенаправленную диагностику МС [12]. Необходимо подчеркнуть, что компонент МС – абдоминальное ожирение, всегда сопровождающееся гиперпродукцией вазоактивных адипокинов [18], как и инсулинорезистентность [19], представляет собой один из лидирующих по значимости факторов, обусловливающих утрату контроля над АД. Очевидно, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений, очень высокий при резистентной и неконтролируемой АГ, достигает максимума при наличии МС и тем более сахарного диабета типа 2, который обнаружен почти у 20% пациентов, включенных в исследование РЕГАТА-ПРИМА.

Результаты отечественных эпидемиологических исследований четко свидетельствуют о том, что целенаправленного клинико-лабораторного обследования, направленного на выявление общепринятых признаков поражения органов-мишеней (гипертрофии миокарда левого желудочка, микроальбуминурии, атеросклеротического поражения сонных артерий, умеренной гиперкреатининемии) [4], часто не проводят даже тогда, когда вероят-

ность их наличия очень велика, например, при сахарном диабете типа 2 и доказанной ишемической болезни сердца [37]. Тем не менее результаты исследования РЕГАТА-ПРИМА свидетельствуют о том, что при неконтролируемой и резистентной АГ прицельный поиск признаков поражения органов-мишеней, как правило, осуществляется. Можно констатировать, что частота признаков поражения органов-мишеней у больных резистентной и неконтролируемой АГ очень высока. Значительная распространенность поражения органов-мишеней у больных неконтролируемой и резистентной АГ в целом закономерна. Так, E.Muxfeldt и соавт. продемонстрировали, что в сопоставлении с АГ «белого халата» при резистентной АГ достоверно чаще встречаются гипертрофия миокарда левого желудочка и микроальбуминурия [38]. Не вызывает сомнений, что все пациенты, страдающие резистентной и неконтролируемой АГ, должны подвергаться целенаправленному и максимально полному обследованию, направленному на выявление признаков поражения органов-мишеней.

Выживаемость больных резистентной АГ заметно снижается, а риск сердечно-сосудистых осложнений увеличивается не менее чем в 2,5 раза по сравнению с пациентами, у которых АГ уступает стандартным схемам антигипертензивной терапии [39]. В связи с этим распространенность ассоциированных клинических состояний при резистентной и неконтролируемой АГ, очевидно, должна быть велика, что подтверждают данные, полученные в исследовании РЕГАТА-ПРИМА. Ассоциированные клинические состояния диагностированы у 1/3 пациентов, нередко в сочетаниях.

Число антигипертензивных препаратов, применяющихся у больных неконтролируемой и резистентной АГ, составляет от 3 до 7; большинство пациентов получали 3 или 4 антигипертензивных препарата. Чаще всего использовали тиазидные и тиазидоподобные диуретики, ИАПФ и β-адреноблокаторы. Обращала на себя внимание сравнительно высокая (более 30%) частота применения блокаторов рецепторов ангиотензина II. Более чем половине больных резистентной и неконтролируемой АГ назначали дигидропиридиновые антагонисты кальция. Понятно, что если используются 4 антигипертензивных препарата и более, в этой ситуации приходится использовать те их классы, которые не относятся к числу первоочередных, в частности α-адреноблокаторы и агонисты имидазолиновых рецепторов, а также препараты центрального действия (клонидин). В связи с тем что, как показало исследование РЕГАТА-ПРИМА, резистентная и неконтролируемая АГ, как правило, ассоциирована с МС и другими сердечно-сосудистыми факторами риска, у этих пациентов значительно чаще, чем в общей популяции больных АГ применяют статины, ацетилсалициловую кислоту и другие антитромбоцитарные средства, а также пероральные сахароснижающие препараты. Наличие ассоциированных клинических состояний обусловливает назначение дигоксина или варфарина. В целом пациенты с неконтролируемой и резистентной АГ заведомо нуждаются в большем количестве лекарственных препаратов.

Нерациональная антигипертензивная терапия и отсутствие приверженности к ней остаются одними из главных факторов, обусловливающих отсутствие контроля над АД [40, 41]. При резистентной АГ с успехом применяют высокотехнологичные инвазивные методы лечения, например, катетерную симпатическую денервацию почек [42] и принципиально новые лекарственные препараты, в частности антагонист эндотелиновых рецепторов дарусентан [43]. Тем не менее эти лечебные стратегии, очевидно, в ближайшие годы останутся малодоступными, в связи с чем особую актуальность, с точки зрения повышения качества ведения больных резистентной и неконтролируемой АГ, приобретает оптимизация применения существующих классов антигипертензивных препаратов, особенно продемонстрировавших эффективность при АГ высокого/очень высокого риска. С этих позиций особые перспективы можно связать с комбинацией длительно действующего дигидропиридинового антагониста кальция и блокатора РААС, как показало крупное исследование ACCOMPLISH [44], существенно улучшающей долгосрочный прогноз больных АГ высокого риска. С точки зрения максимального повышения приверженности лечению особый интерес представляет фиксированная комбинация амлодипина с блокатором рецепторов ангиотензина II валсартаном (Эксфорж). Как показало исследование Ex-FAST, фиксированная комбинация амлодипина и валсартана высокоэффективна при АГ, не уступающей полнодозовой монотерапии [45]. Результаты исследования Ex-FAST во многом обосновывают попытку изучения эффективности фиксированной комбинации амлодипина и валсартана при неконтролируемой и резистентной АГ, которая была предпринята во втором этапе проекта «РЕГАТА» – наблюдательном неинтервенционном исследовании «РЕзистентная Гипертония АрТериАльная – ЭКСфорж в Терапии Резистентной Артериальной гипертонии» («РЕГАТА-ЭКСТРА»).

Актуальность изучения эффективности фиксированной комбинации амлодипина и валсартана убедительно обосновывается также и отечественным опытом применения этой комбинации. Многоцентровое открытое наблюдательное исследование ЭКТРА [46], недавно завершившееся в России, включило 956 пациентов с АГ I–III степени с большой долей больных, относящихся к высокому сердечно-сосудистому риску. Подавляющее большинство пациентов исходно получали антигипертензивную терапию. 12 недельное применение комбинации амлодипина с валсартаном позволило добиться достоверного снижения АД в среднем на 41,8/20,6 мм рт. ст.; у 76,5% АД достигло целевых (<140/90 мм рт. ст.) величин. Менее 20% больных при этом потребовалось присоединение в качестве дополнительных препаратов β-адреноблокаторов или тиазидных диуретиков. Выраженность снижения АД была статистически достоверной на всех дозовых уровнях амлодипина и валсартана и нарастала по мере увеличения дозы антигипертензивных препаратов. Наиболее заметным (-64,2/26,6 мм рт. ст.) снижение АД было при исходно очень высоком (>190 мм рт. ст.) систолическом АД. Таким образом, исходя из результатов исследования ЭКСТРА, можно констатировать, что комбинация амлодипина с валсартаном высокоэффективна, особенно при исходном очень высоком систолическом АД. Результаты РЕГАТА-ПРИМА – первого в отечественной клинической практике исследования, посвященного эпидемиологической характеристике резистентной и неконтролируемой АГ – свидетельствуют о том, что не более 11% ее может быть связано с наличием истинно вторичных форм АГ. Среди факторов, обусловливающих утрату контроля над АД, особое значение имеют синдром обструктивного апноэ во время сна, МС и сахарный диабет типа 2; число применяемых антигипертензивных препаратов при этом может быть очень большим. Даже не имея классических черт злокачественной АГ [47, 48], резистентная и неконтролируемая АГ отличается очень большой частотой поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний и, следовательно, крайне неблагоприятным прогнозом, что в свою очередь определяет необходимость дальнейшей оптимизации стратегии лечения этой категории пациентов.

Литература

1. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертонии: просто о сложном. Cons. Med. 2006; 8 (5): 5–11.
2. Шальнова С.А. Проблемы лечения артериальной гипертонии. Кардиоваск. тер. и проф. 2003; 3: 17–21.
3. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the United States, 1988–2000. JAMA 2003; 290: 199–206.
4. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии – Всероссийское научное общество кардиологов. Диагности-

ка и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (3-й пересмотр). Кардиоваск. тер. и проф.. 2008; 7 (6; Прил. 2).
5. Garg JP, Elliott WJ, Folker A et al. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. Am J Hypertens 2005; 18 (5 Pt. 1): 619–26.
6. Brown MA, Buddle ML, Martin A. Is resistant hypertension really resistant? Am J Hypertens 2001; 14 (12): 1263–9.
7. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA et al., for the ALLHAT Collaboratyive Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American Settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering and Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). J Clin Hypertens 2002; 4: 393–404.
8. Чазова И.Е., Фомин В.В. Резистентная артериальная гипертензия. Тер. арх. 2008; 6: 72–9.
9. Calboun DA, Jones D, Textor S et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and teratment: A scientific statement form the American Heart Association professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Circulation 2008; 117: e510–26.
10. Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. от имени исследователей. Регистр резистентной артериальной гипертонии – РЕзистентная Гипертония АртТериАльная (РЕГАТА): программа исследования. Cons. Med. 2009; 11 (10): 5–9.
11. Чазова И.Е., Литвин А.Ю. Артериальная гипертония и синдром обструктивного апноэ во время сна. В кн.: Е.И.Чазов, И.Е.Чазова. Руководство по артериальной гипертонии. М.: Media Medica, 2005.
12. Комитет экспертов ВНОК. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Кардиоваск. тер. и проф. 2007; 6 (6; Прил. 2).
13. Vidt DG. Contributing factors in resistant hypertension. Truly refractory disease is rarely found in a properly conducted workup. Postgrad Med 2000; 105 (7): 57–60.
14. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Рос. кардиол. журн. 2006; 4: 45–50.
15. Шальнова С.А., Деев А.Д. Масса тела у мужчин и женщин (Результаты обследования российской национальной представительной выборки населения). Кардиоваск. тер. и проф. 2008; 6: 28–32.
16. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М., 2004.
17. Lteif AA, Han K, Mather KJ. Obesity, insulin resistance, and the metabolic syndrome: determinants of endothelial dysfunction in whites and blacks. Circulation 2005; 112: 32–8.
18. Frubbeck G. The adipose tissue as a source of vasoactive factors. Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents 2004; 2: 197–208.
19. Martell N, Rodriguez-Cerrillo M, Grobbee DE et al. High prevalence of secondary hypertension and insulin resistance in patients with refractory hypertension. Blood Press 2003; 12 (3): 149–54.
20. Garg JP, Elliott WJ, Folker A et al. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. Am J Hypertens 2005; 18 (5 Pt. 1): 619–26.
21. Anderson GHJr, Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. J Hypertens 1994; 12 (5): 609–15.
22. Omura M, Saito J, Yamaguchi K et al. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. Hypertens Res 2004; 27 (3): 193–202.
23. de Mast Q, Beutler JJ. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review. J Hypertens 2009; 27 (7): 1333–40.
24. Labropoulos N, Ayuste B, Leon LRJr. Renovascular disease among patients referred for renal duplex ultrasonography. J Vasc Surg 2007; 46 (4): 731–7.
25. Lorenz EC, Vrtiska TJ, Lieske JC et al. Prevalence of renal artery and kidney abnormalities by computed tomography among healthy adults. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5 (3): 431–8.
26. Bayazit AK, Yalcinkaya F, Cakar N et al. Reno-vascular hypertension in childhood: a nationwide survey. Pediatr Nephrol 2007; 22 (9): 1327–33.
27. Шхвацабая И.К., Чихладзе Н.М. Гиперальдостеронизм и артериальная гипертония. М., 1984.
28. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C et al. PAPY Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1125 hypertensive patients. J Am Coll Cardiol 2006; 48 (11): 2293-300.
29. Mosso L, Carvajal C, Gonzales A et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. Hypertension 2003; 42: 161–5.
30. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 2007; 66 (5): 607–18.
31. Born-Frontsberg E, Reincke M, Rump LC et al. Participants of the German Conn's Registry. Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94 (4): 1125–30.
32. Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP. Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment. J Hypertens 2006; 24 (12): 2331–9.
33. Hager A. Hypertension in aortic coarctation. Minerva Cardioangiol 2009; 57 (6): 733–42.
34. Borin C, Troost E, Thijs V et al. Migraine and coarctation of the aorta: prevalence and risk factors. Acta Cardiol 2008; 63 (4): 431–5.
35. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. Hypertension 2005; 46 (3): 500–7.
36. Chua SS, Benrimoj SI. Non-prescription sympathomimetic agents and hypertension. Med Toxicol Adverse Drug Exp 1988; 3 (5): 387–417.
37. Оганов Р.Г., Лепахин В.К., Фитилев С.Б. и др. Качество профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа в амбулаторных условиях. Кардиоваск. тер. и проф. 2008; 7 (7): 9–14.
38. Mixfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR et al. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension Blood Press Monit 2003; 8 (5): 181–5.
39. Pierdomenico SD, Lapenna D, Di Tommaso R et al. Cardiovascular risk in patients receiving double therapy with false and true nonresponder hypertension. Blood Press Monit 2006; 11 (6): 303–7.
40. Shea S, Misra D, Ehrlich MH et al. Predisposing factors for severe, uncontrolled hypertension in an inner-city minority population. N Engl J Med 1992; 327 (11): 776–81.
41. Rodr_guez-Roca GC, Pallar_s-Carratal_ V, Alonso-Moreno FJ et al. Working group of arterial hypertension of the Spanish Society of Primary Care physicians (Group HTA/SEMERGEN) Blood pressure control and physicians' therapeutic behavior in a very elderly Spanish hypertensive population. Hypertens Res 2009; 32 (9): 753–8.
42. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. Lancet 2009; 373: 1275–81.
43. Weber MA, Black H, Bakris G et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2009; 374: 1423–31.
44. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008; 359 (23): 2417–28.
45. Alleman Y, Fraile B, Lambert M et al. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients uncontrolled with monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (Ex-FAST) Study. J Clin Hypertens (Greenwich) 2008; 10 (3): 185–94.
46. Чазова И.Е., Карпов Ю.А., Вигдорчик А.В. от лица исследовательской группы. Эффективность и безопасность комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертонии в условиях реальной клинической практики: первые результаты российского наблюдательного исследования ЭКСТРА. Системн. гипертен. 2010; 2: 18–26.
47. Тареев Е.М. Гипертоническая болезнь. М., 1948.
48. Арабидзе Г.Г. Злокачественная артериальная гипертония. Кардиология. 1985; 1: 5–11.

*