

Резистентна артеріальна гіпертензія: клініко-патогенетичні особливості та предиктори ефективності терапії

Л.А. Міщенко, О.Г. Купчинська, О.О. Матова, К.І. Сербенюк,
О.В. Гулкевич

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

Мета роботи – дослідити особливості ураження органів-мішеней, нейрогуморального і прозапального статусу та визначити предиктори ефективності антигіпертензивної терапії в пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією (РАГ).

Матеріали і методи. У дослідження залучено 257 пацієнтів з попереднім діагнозом РАГ. Вторинну АГ діагностовано у 8,5 % хворих. На тлі 3 міс лікування трикомпонентною фіксованою комбінацією (ФК) антигіпертензивних препаратів у максимальних дозах виділено пацієнтів з істинною РАГ ($n=103$) та хворих із псевдорезистентною артеріальною гіпертензією (ПРАГ) ($n=132$). Проведено порівняльний аналіз клінічних характеристик, ступеня ураження органів-мішеней, особливостей нейрогуморального (концентрація альдостерону плазми (КАП), активний ренін у плазмі, метанефрини в сечі) та прозапального (С-реактивний протеїн (С-РП), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), фактор некрозу пухлин α (ФНП- α) в плазмі) статусу між групами. Визначено предиктори ефективності додавання 4-го антигіпертензивного препарату (спіронолактону, еплеренону, небівололу, моксонідину) до потрібної ФК антигіпертензивних препаратів у хворих із РАГ.

Результати та обговорення. Пацієнти з РАГ характеризуються вищим рівнем офісного й амбулаторного артеріального тиску (АТ), наявністю до 14 % порушень добового ритму АТ за типом *nigh-peaker*, високим ранковим приростом АТ. Пацієнти з РАГ мали в 95 % випадків концентричну гіпертрофію лівого шлуночка та у 80 % – атеросклеротичні бляшки в сонних артеріях, суттєве зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації та збільшення екскреції альбуміну із сечею (ЕАС). Вищий вміст С-РП на 17,3 % ($p=0,02$), ІЛ-6 на 21,8 % ($p=0,01$), ФНП- α на 13 % ($p=0,003$) встановлено в групі РАГ при порівнянні з групою ПРАГ. До предикторів зниження АТ під впливом спіронолактону й еплеренону віднесено КАП ($\beta=0,653$; $p=0,002$), альдостерон-ренінове співвідношення ($\beta=0,542$; $p=0,003$), ЕАС ($\beta=-0,362$; $p=0,01$) і рівень С-РП у крові ($\beta=-0,315$; $p=0,03$).

Висновки. Пацієнти з РАГ мають вищий рівень АТ, ураження органів-мішеней, більш виражені ознаки активації системного запалення низької градації й активність симпатoadреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем. Найефективнішими препаратами для додавання до потрібної ФК є антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон і еплеренон), під впливом яких досягнення цільового АТ (за даними офісних і амбулаторних вимірювань) у пацієнтів з РАГ становить відповідно 48,5 і 46,9 %. Використання небівололу сприяло нормалізації АТ у 39,7 %, моксонідину – у 41,2 % пацієнтів з РАГ.

Ключові слова: резистентна артеріальна гіпертензія, потрібна фіксована комбінація антигіпертензивних препаратів, ураження органів-мішеней, спіронолактон, еплеренон, небіволол, моксонідин.

Змоменту заснування відділу гіпертонічної хвороби в нинішньому ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України наукові дослідження були сконцентровані на вивченні механізмів формування та прогресування артеріальної гіпертензії (АГ). Історія відділу веде свій початок з 1961 р. Із 1970 до 1992 р. відділом керував професор М.С. Заноздра. Проблемам діагностики та лікування ювенільної гіпертензії був присвячений цикл наукових праць наприкінці 80-х – початку 90-х років. З 1992 до 2017 р. відділ очолювала професор Є.П. Свіщенко, яка продовжила започатковані видатними попередниками традиції наукової та клінічної роботи. Дослідження спрямовані на вивчення стану внутрішньосерцевої гемодинаміки – його систолічної та діастолічної функції, зокрема гемодинамічного та кисневого забезпечення фізичного навантаження з урахуванням наявності, типу та ступеня гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), вихідного типу гемодинаміки, змін гемодинамічних параметрів при психоемоційному навантаженні. Дослідження стану нейрогуморальних систем регуляції артеріального тиску (АТ), особливостей його циркадного ритму, кальцієвого гомеостазу, імунного та прозапального статусу мали інноваційний характер і розширили уявлення про патогенез АГ, які існували на той час.

Останніми роками відділ розробляє та вдосконалює підходи до діагностики й лікування АГ за умови її резистентного перебігу, диференціально-діагностичні критерії псевдорезистентного та істинно резистентного перебігу АГ, особливостей спостереження за пацієнтами з недостатньо контрольованим медикаментозно перебігом захворювання. Дослідження охоплює вивчення особливостей клінічного перебігу АГ, наявності та характеру супутньої патології, прихильності пацієнтів до лікування, АТ при офісному та домашньому вимірюванні, характеру добового ритму АТ, розвитку та прогресування гіпертензивного ураження органів-мішеней – серця, судин та нирок, стану активності нейрогуморальних систем регуляції АТ, показників системного запалення та вуглеводного, ліпідного, пуринового метаболізму. На підставі виявлених особливостей вивчаються предиктори ефективності антигіпертензивної терапії в пацієнтів із резистентною АГ (РАГ) та розробляються оптимальні індивідуалізовані підходи для подолання резистентності до лікування.

Робота відділу загалом спрямована на підвищення ефективності лікування пацієнтів з АГ, зокрема з її резистентним перебігом. З огляду на значну поширеність АГ і водночас низьку частку випадків досягнення цільового АТ в українській популяції, її провідну роль у розвитку серцево-судинних ускладнень і смерті, підвищення ефек-

тивності лікування хворих з АГ є вкрай актуальною проблемою для України.

Артеріальна гіпертензія протягом тривалого періоду залишається найпоширенішим неінфекційним захворюванням і одним із найвпливовіших чинників ризику розвитку серцево-судинної патології (ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, серцевої недостатності, раптової серцевої смерті), хронічної хвороби нирок (ХХН), цереброваскулярних хвороб (інсультів, когнітивної дисфункції), атеросклеротичного захворювання периферичних артерій [19]. Результати міжнародних багатоцентрових досліджень свідчать, що особливо несприятливим є прогноз пацієнтів з РАГ – у них він значно гірший, ніж у загальній популяції хворих із АГ [3, 15]. Резистентна АГ пов'язана з високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень: ризик розвитку порушень мозкового кровообігу, інфаркту міокарда, серцевої недостатності, термінальної стадії ХХН та смерті у 2–6 разів вищий, ніж у пацієнтів без резистентності до лікування [6, 18].

Відомо, що РАГ асоціюється з іншими чинниками ризику серцево-судинних ускладнень – похилим віком, цукровим діабетом, ожирінням, ГЛШ, ХХН, синдромом обструктивного апное сну [3], проте це питання потребує подальших досліджень.

Уперше термін «резистентна артеріальна гіпертензія» запропонував у 1988 р. R. Gifford [9]. Того ж року E. Frohlich дав характеристику резистентної АГ як стану, при якому існує нездатність контролювати АТ нижче рівня 160/100 мм рт. ст. попри адекватне немедикаментозне та медикаментозне втручання. При цьому адекватною вважалася терапія із застосуванням трьох антигіпертензивних препаратів, один з яких – діуретик [8]. У наш час критерії РАГ дещо змінилися, з огляду на зміни значень АТ як критерію АГ (з 160/100 на 140/90 мм рт. ст.) та появу ефективних нових груп антигіпертензивних препаратів – інгібіторів ренін-ангіотензинової системи – в останніх рекомендаціях.

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) / Європейського товариства фахівців з гіпертензії (ESH) 2018 р., резистентною вважається АГ, при якій на тлі застосування оптимальних доз антигіпертензивних препаратів, серед котрих інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) у комбінації з блокатором кальцієвих каналів та тіазидним/тіазидоподібним діуретиком, систолічний (САТ) та/або діастолічний (ДАТ) АТ перевищує цільові рівні (140/90 мм рт. ст.), і неадекватний контроль АТ підтверджено результатами добового (ДМАТ) або домашнього моніторингу АТ, та заперечені

різні причини псевдорезистентної і вторинної АГ [19]. Порівняно з попередніми рекомендаціями ESC/ESH 2013 р., які містили формулювання «попри застосування комбінованої антигіпертензивної терапії, що складається з трьох препаратів в оптимальних дозах, один з яких діуретик», у нових рекомендаціях уточнено всі три групи цих антигіпертензивних препаратів [12]. В оновлених рекомендаціях Американської колегії кардіологів (ACC) та Американської асоціації серця (AHA) 2017 р. РАГ характеризується як підвищення АТ вище від цільових значень (130 мм рт. ст.) у пацієнтів, що одночасно приймають три препарати, зокрема блокатори кальцієвих каналів тривалої дії, блокатор ренін-ангіотензинової системи (ІАПФ або БРА) і діуретик у максимальних або максимальних переносних дозах, або коли цільові рівні АТ досягаються тільки на тлі прийому 4 та більше антигіпертензивних препаратів. Причому АГ розцінюють як резистентну тільки за умови заперечення неточності вимірювання АТ, недостатньої прихильності до лікування, підтвердження рівня АТ за допомогою домашнього та добового його моніторування та заперечення вторинної АГ [18]. Таким чином, європейські й американські рекомендації відрізняються лише цільовим рівнем АТ. Критерії РАГ, прийняті в Україні, відповідають європейським.

Поширеність РАГ, за різними даними, суттєво відрізняється залежно від характеристики пацієнтів та вибраних критеріїв її діагностики. Поширеність РАГ у дорослих сягає 13 % за умови застосування європейських критеріїв, при використанні нових американських критеріїв (рекомендації ACC/AHA 2017 р.) збільшується на 4 % [18]. За даними дослідження ALLHAT, 27 % із 33 000 пацієнтів не досягли цільового рівня АТ, незважаючи на прийом трьох і більше антигіпертензивних препаратів [5], водночас в американському епідеміологічному дослідженні здоров'я населення NHANES поширеність РАГ серед пацієнтів, які приймали відповідну терапію, становила 12,8 % [14]. За даними низки досліджень, наявність резистентності до антигіпертензивної терапії асоціюється з триразовим підвищенням ризику розвитку серцево-судинних подій порівняно з пацієнтами, які на тлі лікування досягли цільових рівнів АТ [6, 15, 16].

Патогенез АГ, зокрема її резистентного перебігу, є багатофакторним, на цей час до кінця не визначеним; важливу роль у розвитку РАГ відіграють активація симпатoadреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС) систем, системного запального процесу та інтенсифікація оксидативного стресу, порушення метаболізму і функції ендотелію [1, 3, 4, 7, 17]. Взаємодія різних чинників призводить до суттєвого і стійкого підвищення

АТ, розвитку мікроангіопатій, значного ураження органів-мішеней, серцево-судинних і ниркових ускладнень, включаючи інфаркт міокарда, серцеву недостатність, інсульт, термінальну стадію ХХН.

Усе це підтверджує важливість проблеми РАГ, обумовлює необхідність розроблення підходів до своєчасної діагностики й адекватного її лікування.

Мета роботи – дослідити особливості ураження органів-мішеней, нейрогуморального і прозапального статусу та визначити предиктори ефективності антигіпертензивної терапії в пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження залучили 257 пацієнтів, у яких за даними анамнезу, клінічного статусу та результатів наявних обстежень було встановлено попередній діагноз РАГ. Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Для підтвердження діагнозу РАГ та заперечення вторинної АГ усім пацієнтам проводили фізикальне обстеження, лабораторні та інструментальні дослідження згідно з Настановою та клінічним протоколом надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», затвердженим наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. За результатами обстеження у 22 пацієнтів з підозрою на РАГ (8,5 %) виявлено вторинну АГ. Для заперечення псевдорезистентної АГ (ПРАГ) усім пацієнтам призначали стандартну трикомпонентну фіксовану комбінацію (ФК) антигіпертензивних препаратів у максимальних дозах: блокатор РААС/тіазидний (тіазидоподібний) діуретик/антагоніст кальцію. Через 3 місяці лікування у 103 пацієнтів було підтверджено РАГ – вони становили основну групу дослідження (група РАГ), у 132 пацієнтів було досягнуто цільових рівнів АТ – вони становили групу порівняння з ПРАГ (група ПРАГ).

Усім пацієнтам було проведено загальноклінічне обстеження – аналіз скарг, анамнестичних та об'єктивних даних, зокрема вимірювання офісного АТ, частоти серцевих скорочень (ЧСС), зросту, маси тіла, окружності талії. Розраховували індекс маси тіла та площу поверхні тіла за загальноприйнятими формулами.

Прихильність пацієнтів до лікування оцінювали на підставі результатів, отриманих за допомогою опитувальника Моріскі – Гріна [13].

Усім пацієнтам проводили ехокардіографію у режимах М- і секторального сканування за стандартним протоколом. Розраховували відносну товщину стінок (ВТС) лівого шлуночка (ЛШ) та масу міокарда ЛШ. Індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) розраховували двома способами – як відношення маси міокарда ЛШ до площі поверхні

тіла та як відношення маси міокарда ЛШ до зросту пацієнта, враховуючи наявність серед обстежених значної кількості осіб з ожирінням. ГЛШ діагностували при значеннях ІММЛШ понад 115 і 95 г/м² відповідно у чоловіків і жінок. Концентричний характер змін ЛШ – при значеннях ВТС $\geq 0,43$. Стан діастолічної функції (ДФ) ЛШ вивчали за кривою трансмітрального кровоплину в імпульсивно-хвильовому режимі доплерографії та методом тканинної доплерографії з вивченням швидкості руху фіброзного кільця мітрального клапана. Розраховували відношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення трансмітрального кровотоку та максимальної швидкості діастолічної хвилі руху мітрального кільця (Е/Е'). Для диференціації нормального та псевдонормального типів трансмітрального кровотоку проводили пробу Вальсальви.

Дуплексне сканування екстра- та інтракраніальних артерій проводили за стандартною методикою. Потовщенням вважали товщину комплексу інтима – медіа (ТКІМ) $> 0,9$ мм, наявністю атеросклеротичних бляшок – збільшення ТКІМ від 1,5 мм. Вимірювали пікову систолічну (СШК) та мінімальну діастолічну (ДШК) швидкість кровоплину в середніх мозкових артеріях, розраховували індекс цереброваскулярної резистивності (ІЦВР) середніх мозкових артерій.

Для дослідження когнітивної функції використовували опитувальник Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (MoCA).

ДМАТ проводили за стандартним протоколом, розрахунок показників – з використанням програмного забезпечення Medibase 1.38. Характер добового ритму АТ оцінювали згідно зі значенням добового індексу (ДІ) САТ: dipper (11–20 %), non-dipper (0–10 %), over-dipper (> 20 %), night-peaker (< 0).

Функціональний стан нирок оцінювали за розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-ЕРІ, а також розраховували ШКФ із введенням у формулу цистатину С.

Біохімічні дослідження крові проводили за загальноприйнятими методиками. Концентрацію в плазмі крові глюкози, креатиніну, С-реактивного протеїну (С-РП), фібриногену, добову екскрецію альбуміну із сечею (ЕАС) визначали імунотурбидиметричним методом на біохімічному аналізаторі Biosystems A25 (Іспанія) з використанням відповідних тест-систем.

Вміст у плазмі інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактора некрозу пухлин α (ФНП- α) (Labsystems iEMS, Фінляндія), цистатину С (Elisa, Німеччина), активного реніну (IBL, Німеччина), альдостерону (BDC, Канада), метанефринів у добовій сечі (IBL, Німеччина) визначали імуноферментним методом з використанням відповідних тест-систем.

Аналіз ефективності 4-го компонента комплексної антигіпертензивної терапії проведено у 66 пацієнтів з РАГ, яким через 3 міс застосування потрібної ФК додавали почергово 4-й компонент терапії – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) спіронолактон 25–50 мг, еплеренон 25–50 мг, β -адреноблокатор небіволол 5–10 мг та агоніст імідазолінових рецепторів моксонідин 0,4–0,6 мг на період 3 міс кожен. Контроль калію та креатиніну крові, а також титрування дози препаратів (у разі необхідності) проводили через 1 міс терапії. Після завершення кожного етапу 3-місячної терапії проводили офісне й амбулаторне вимірювання АТ, визначали рівень калію, натрію, креатиніну в плазмі, після чого відбувалася ротація 4-го компонента антигіпертензивної терапії в пацієнтів з істинною РАГ.

Статистичне опрацювання даних проводили за допомогою програми SPSS, версія 13. Характер розподілу змінних оцінювали за допомогою тесту Колмогорова – Смірнова для однієї вибірки. Залежно від характеру розподілу змінних застосовували методи параметричної та непараметричної статистики. Для визначення наявності та ступеня взаємозв'язку між незалежними змінними використовували кореляційний та регресійний аналіз. Усі значення наведені у вигляді $M \pm m$, де M – середнє арифметичне значення показника, m – стандартна помилка середньої величини. При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Основні вихідні характеристики пацієнтів представлено в *табл. 1*.

У структурі інсультів переважали ішемічні – у пацієнтів з РАГ 12 випадків, у хворих з ПРАГ – 5 випадків; два пацієнти з РАГ перенесли геморагічний інсульт, ще чотири – транзиторну ішемічну атаку. Персистентну фібриляцію передсердь зафіксовано у 5 хворих групи РАГ. Цукровий діабет спостерігався у 23,3 % пацієнтів з РАГ, у групі ПРАГ – у 7,6 % ($\chi^2=12,5$; $p=0,001$). На момент первинного обстеження у всіх пацієнтів цукровий діабет був компенсований або субкомпенсований; середній вміст глюкози у венозній крові в пацієнтів з РАГ і ПРАГ становив відповідно ($6,09 \pm 0,19$) і ($5,38 \pm 0,12$) ммоль/л ($p=0,004$).

Пацієнти з РАГ мали вищі ($p < 0,001$), ніж пацієнти з ПРАГ, значення САТ не тільки при його офісному вимірюванні, а й за даними ДМАТ – в усі періоди доби, а також нижчий ДІ САТ ($p < 0,001$) і ДАТ ($p < 0,01$), та статистично значущий вищий ранковий приріст (РП) САТ ($p < 0,001$) і ДАТ ($p < 0,01$) (*табл. 2*).

За даними К. Кагіо та співавторів, надмірний РП АТ є незалежним прогностичним фактором розвитку церебральних ускладнень. Частота безсимптомних інфарктів головного мозку за даними магнітно-резонансної томографії при спостереженні протягом 3,5 року виявилася найбільшою (57 %) в групі пацієнтів з РП САТ > 55 мм рт. ст., статистично значуще ($p < 0,001$) перевищуючи їх кількість (33 %) в пацієнтів з меншим його значенням. Частота розвитку інсульту за період спостереження сягала 19 % у групі з високим РП САТ проти 7,2 % у групі порівняння ($p = 0,004$). Кількість інсультів, що розвивалися в ранкові години, сягала 60 % серед осіб зі значним РП АТ і 46 % – серед інших обстежених пацієнтів, а частота розвитку інсультів у нічні години становила відповідно 30 і 7,75 %. Автори вважають, що надмірний РП АТ небезпечніший за значне зниження АТ уночі за типом *over-dipper* [10].

У нашому дослідженні в пацієнтів з РАГ та наявністю атеросклеротичних бляшок у сонних судинах виявлено статистично значуще ($p < 0,05$) вищий РП САТ порівняно з пацієнтами з РАГ без атеросклеротичних бляшок – відповідно ($55,89 \pm 2,35$) і ($47,65 \pm 2,10$) мм рт. ст. ($p = 0,03$), що вказує на асоціацію між РП АТ та атеросклеротичним ураженням сонних артерій.

Частка пацієнтів з нормальним двофазним добовим ритмом АТ та з недостатнім зниженням АТ у період сну (тип *non-dipper*) в обох групах була зрівняною. У групі РАГ частка пацієнтів з найбільш несприятливим добовим ритмом АТ – *nigh-reaker* – була значно більшою (13,9 %), ніж у групі ПРАГ (1,2 %). І навпаки, надмірне зниження АТ у нічний період (тип *over-dipper*) зареєстровано у 12 % хворих із ПРАГ, проте було дуже рідкісним (2,8 %) у пацієнтів з РАГ.

Довготривала АГ призводить до ураження органів-мішеней – серця, судин, нирок, що зумовлює високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. Зокрема, за даними Фремінгемського дослідження [11], збільшення ІММЛШ понад 116 г/м^2 збільшує ризик виникнення серцево-судинних ускладнень в 3–4 рази порівняно з особами, в яких ІММЛШ менший за 75 г/м^2 незалежно від наявності АГ. ГЛШ вважається потужним предиктором серцево-судинної захворюваності та смертності, зокрема раптової смерті.

Ознаки ремоделювання ЛШ були виявлені у всіх обстежених пацієнтів, причому виключно концентричного характеру: концентрична ГЛШ була виявлена у 95,14 % пацієнтів групи РАГ та у 56 % пацієнтів групи ПРАГ, в інших – концентричне ремоделювання ЛШ, що може бути обумовлено довготривалим перебігом АГ зі значним підвищенням АТ. Важливо зазначити, що й у групі ПРАГ тривалий час до корекції лікування (призначення

Таблиця 1

Вихідні характеристики пацієнтів із псевдорезистентною і резистентною артеріальною гіпертензією

Показник	Група ПРАГ (n=132)	Група РАГ (n=103)	P
Вік, роки	49,8±1,1	52,4±1,2	0,28
Чоловіки, %	62,6 %	60,5 %	0,16
Тривалість АГ, роки	10,3±0,7	12,8±0,9	0,03
Статус активного курця	25,7 %	24,3 %	0,19
Високий рівень споживання солі	21,2 %	18,5 %	0,14
Ожиріння	67,7 %	79,6 %	0,07
Цукровий діабет	7,6 %	23,3 %	0,001
Ішемічна хвороба серця	7,8 %	20,3 %	0,003
Інсульт/транзиторна ішемічна атака	3,8 %	15,5 %	0,02
ХХН	3,8 %	22,3 %	0,001
Низька прихильність до терапії	71,4 %	57,4 %	0,04

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді $M \pm m$.

адекватної антигіпертензивної терапії) АТ був суттєво вищим за його цільові значення. Показники структури, систолічної та діастолічної функції ЛШ у групах РАГ і ПРАГ наведено в *табл. 3*.

Показники, що характеризують ГЛШ, були статистично значуще більшими в групі РАГ: ТЗСЛШ, ТМШП, ІММЛШ (всі $p = 0,0001$), більшою виявилася й порожнина ЛШ – КДО ($p = 0,002$) та ІКДО ($p = 0,001$). ВТС ЛШ у пацієнтів цієї групи була статистично значуще більшою, ніж у групі ПРАГ ($p = 0,011$ і $p = 0,008$ відповідно). Незважаючи на виражену ГЛШ й більший об'єм порожнини ЛШ у групі РАГ, фракція викиду в обох групах була в межах нормальних значень, що свідчить про збереження його систолічної функції, і між групами суттєво не відрізнялася ($p = 0,297$).

Відомо, що в пацієнтів з АГ, особливо за наявності ГЛШ, розвитку систолічної дисфункції ЛШ передують порушення його діастолічного наповнення. На більш виражену діастолічну дисфункцію ЛШ у групі пацієнтів з РАГ насамперед вказує суттєво більша дилатація ЛП у цій групі пацієнтів ($p < 0,001$).

Загалом у пацієнтів з РАГ порушення ДФ ЛШ були суттєвішими, ніж у хворих із ПРАГ. У всіх пацієнтів з РАГ були виявлені ознаки діастолічної

Таблиця 2

Показники добового ритму артеріального тиску в пацієнтів із псевдорезистентною і резистентною артеріальною гіпертензією

Показник	Група ПРАГ (n=132)	Група РАГ (n=103)
Офісний САТ, мм рт. ст.	164,6±1,5	173,5±1,7***
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	98,3±1,1	95,9±1,4
ЧСС за 1 хв	73,63±0,7	74,4±0,9
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	152,2±1,1	166,7±1,2***
Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	90,3±0,9	93,9±1,3
Середньоденний САТ, мм рт. ст.	157,9±1,1	171,5±1,2***
Середньоденний ДАТ, мм рт. ст.	94,8±0,9	97,7±1,3
Середьнонічний САТ, мм рт. ст.	140,9±1,5	157,4±1,5***
Середьнонічний ДАТ, мм рт. ст.	80,9±1,0	85,5±1,3**
Ді САТ, %	10,9±0,6	8,1±0,6***
Ді ДАТ, %	14,8±0,7	12,3±0,7**
Варіабельність САТ день, мм рт. ст.	15,5±0,3	16,5±0,3*
Варіабельність ДАТ день, мм рт. ст.	11,0±0,3	11,4±0,4
Варіабельність САТ ніч, мм рт. ст.	13,5±0,3	14,7±0,3*
Варіабельність ДАТ ніч, мм рт. ст.	11,1±0,3	10,4±0,4
РП САТ, мм рт. ст.	42,8±1,2	53,6±1,3**
РП ДАТ, мм рт. ст.	36,1±1,0	43,4±1,0*

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих із ПРАГ: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

дисфункції ЛШ, причому в більшості з них – за II типом (псевдонормалізації). У групі ПРАГ у більшості пацієнтів були виявлені ознаки порушення розслаблення ЛШ.

У дослідженні проведено порівняння показників ДФ ЛШ. Швидкість наповнення ЛШ у систолу передсердь (А) у групі РАГ статистично значуще (p=0,03) перевищувала таку в пацієнтів групи ПРАГ, що свідчить про більший внесок у наповнення ЛШ систоли передсердя. У групі ПРАГ пікова швидкість діастолічної хвилі раннього наповнення ЛШ (E') була статистично значуще більшою (p=0,03), час сповільнення швидкості раннього діастолічного наповнення (DT) дещо меншим, а тривалість періоду ізовольмічного розслаблення (IVRT) ЛШ та співвідношення E/E' – статистично значуще (p=0,01 і p=0,001 відповідно) більшими в групі пацієнтів з РАГ (див. табл. 3). Попри відсутність суттєвої різниці між групами щодо сповільнення пасивного розслаблення ЛШ, у групі РАГ порівняно з групою ПРАГ спостерігали уповільнення енергозалежної клітинної релаксації, на що вказують більші значення IVRT. Це підтвер-

джує суттєве погіршення розслаблення ЛШ у хворих з РАГ, що є наслідком більш значного потовщення його стінок, ступеня гіпертрофії, наявності виразніших змін геометрії ЛШ за концентричним типом (а саме – концентричної ГЛШ у всіх пацієнтів з РАГ), а також збільшення порожнини ЛШ та вищого рівня АТ при офісному й амбулаторному вимірюванні в усі періоди доби, особливо вночі.

Пацієнти з РАГ мали статистично значуще більше виражені вияви гіпертензивної макроангіопатії, ніж пацієнти із ПРАГ, про що свідчать виразніші структурні зміни загальних сонних артерій – більша ТКІМ ((1,42±0,05) проти (1,18±0,04) мм; p=0,001) та діаметр загальної сонної артерії ((8,39±0,14) проти (7,39±0,11) мм; p=0,001).

Відповідно до останніх рекомендацій ЄТК/ЄТГ 2018 р. ТКІМ не розглядається як маркер ураження сонних артерій у силу значної залежності показника, перш за все, від віку [19]. Основним критерієм ураження сонних артерій у хворих з АГ є наявність атеросклеротичної бляшки. За нашими даними, у хворих з РАГ у 1,4 рази частіше, ніж у пацієнтів із ПРАГ, були виявлені атеросклеротичні

Таблиця 3

Показники структури, систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка в пацієнтів із псевдорезистентною і резистентною артеріальною гіпертензією

Показник	Група ПРАГ (n=132)	Група РАГ (n=103)	p
Розмір ЛП, см ²	19,01±0,52	22,11±0,46	<0,001
КДО, мл	105,22±3,12	121,39±3,67	0,002
ІКДО, мл/м ²	50,79±1,19	57,55±1,52	0,001
КСО, мл	38,06±1,56	45,67±2,17	0,008
ТЗСЛШ, см	1,22±0,01	1,38±0,02	<0,001
ТМШП, см	1,24±1,01	1,41 ±0,02	<0,001
ВТС	0,521±0,008	0,557±0,010	0,011
ІММЛШ, г/м ²	109,86±2,96	140,18±4,47	<0,001
ІММЛШ, г/м ^{2,7}	52,44±1,58	68,37±2,29	<0,001
Фракція викиду ЛШ, %	64,14±0,66	63,11±0,69	0,297
E, см/с	66,06±2,08	73,13±2,69	0,050
A, см/с	65,98±2,46	75,37±3,09	0,025
E/A	1,040±0,043	1,02±0,48	0,785
DT, с	185,48±4,06	191,11±4,15	0,345
IVRT, с	92,79±2,11	102,50±2,87	0,012
E', см/с	10,09±0,37	9,04±0,29	0,027
A', см/с	10,60±0,42	10,85±0,43	0,688
E/E'	6,78 ±0,32	8,37±0,31	0,001

ЛП – ліве передсердя; КДО – кінцеводіастолічний об'єм; ІКДО – індекс кінцеводіастолічного об'єму; ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу; ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу; ВТС – відносна товщина стінки ЛШ; E – максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ; A – максимальна швидкість ЛШ в систолу передсердя; DT – час сповільнення кровотоку в ранню фазу діастолі; IVRT – час ізовольюмічного розслаблення ЛШ; E' – максимальна швидкість діастолічної хвилі раннього наповнення ЛШ; A' – максимальна швидкість діастолічної хвилі пізнього наповнення ЛШ.

бляшки – відповідно у 80,0 і 58,3 % ($\chi^2=11,2$; $p=0,02$). Виявлені зміни структури сонних артерій у пацієнтів з РАГ поєднувалися з тенденцією до зниження максимальної систолічної швидкості кровоплину (порівняно з пацієнтами з ПРАГ) – (125,58±5,62) і (146,40±5,98) м/с ($p=0,05$), статистично значущим зниженням діастолічної швидкості кровоплину середніми мозковими артеріями – (52,5±0,9) і (61,5±0,9) м/с ($p=0,03$), а також тенденцією до підвищення судинного опору, який відображає індекс цереброваскулярної резистивності, – 162,±9,46 і 149,23±9,43 ($p=0,07$).

Дослідження когнітивної функції виявило її зниження в пацієнтів обох груп: у пацієнтів з РАГ та ПРАГ середній показник MoCA становив відповідно (23,55±0,41) і (23,06±0,52) бала ($p=0,59$). У пацієнтів з РАГ найчастіше траплялися порушення таких когнітивних доменів, як увага – 41,8 %, вер-

бальна швидкість – 50,7 %, відкладене повторення – 97 %. Для визначення чинників, що могли вплинути на стан когнітивної функції, пацієнти з РАГ були розділені на дві підгрупи: I підгрупа (n=69) – зі зниженою когнітивною функцією (MoCA < 26), II підгрупа (n=34) – зі збереженою когнітивною функцією (MoCA ≥ 26). Пацієнти зі зниженою когнітивною функцією мали більш виражені вияви гіпертензивної макроангіопатії, про що свідчили більші діаметр загальної сонної артерії ((8,53±0,02) мм та ТКІМ (1,16±0,04) мм проти відповідно (8,33±0,03) мм та (1,01±0,06) мм у II підгрупі ($p<0,05$ в обох випадках), більшу ТКІМ у ділянці атеросклеротичної бляшки (відповідно (2,70±0,17) та (1,69±0,13) мм; $p<0,05$), що вказує на більші атеросклеротичні зміни сонних артерій. Окрім цього, нами виявлено статистично значуще більший діаметр внутрішніх яремних вен

((10,91±0,43) проти (9,22±0,97) мм) та збільшення швидкостей кровоплину венами Розенталя ((24,39±0,21) проти (22,14±0,50) мм; $p < 0,05$ в обох випадках), що може бути непрямим свідченням підвищення внутрішньочерепного тиску в цих пацієнтів та справляти додатковий негативний вплив на когнітивну функцію.

Показники, що характеризують функціональний стан нирок, між групами РАГ і ПРАГ також відрізнялися. Гірші показники спостерігали в пацієнтів з РАГ. Так, хоча вміст у крові креатиніну в обох групах був у межах нормальних значень, у пацієнтів з РАГ він виявився статистично значуще ($p = 0,04$) вищим, ніж у групі ПРАГ (відповідно (94,5±3,6) і (85,2±2,0) мкмоль/л), що обумовило менші значення ШКФ (відповідно в групах РАГ та ПРАГ – (75,6±2,6) та (83,5±2,1) мл/(хв · 1,73 м²); $p = 0,02$). При оцінці ШКФ за цистатином С зниження функції нирок у пацієнтів з РАГ було ще більш вираженим – ШКФ становила (69,6±2,0) мл/(хв · 1,73 м²), водночас у групі ПРАГ показник ШКФ за цистатином С практично не відрізнявся від розрахункового значення за формулою СКД-ЕРІ на основі креатиніну і становив (82,7±2,3) мл/(хв · 1,73 м²). Відповідно концентрація цистатину С була вищою в пацієнтів з РАГ – (1,45±0,09) проти (1,14±0,08) мг/л у пацієнтів з ПРАГ. Крім того, ще один ранній маркер ниркового ураження – мікроальбумінурія – був більшим у пацієнтів з РАГ, як за частотою, так і за величиною. Добова ЕАС більш ніж удвічі перевищувала таку в пацієнтів з ПРАГ (відповідно (43,5±3,9) і (20,4±3,2) мг/добу; $p = 0,001$).

Порівняльний аналіз активності показників РААС виявив такі особливості в пацієнтів з істинною РАГ: концентрація альдостерону плазми (КАП) була на 20,4 % вищою, ніж у групі ПРАГ (відповідно (25,0±1,7) проти (19,9±1,3) нг/дл; $p = 0,02$). Вміст активного реніну в плазмі був вищим у пацієнтів з істинною РАГ на 55 %, проте різниця не досягла межі статистичної значущості (відповідно (19,9±5,1) проти (8,9±1,5) нг/л; $p = 0,12$). Рівень добової екскреції метанефринів із сечею (ЕМС), за яким оцінювали активність симпатoadреналової системи (САС), був на 21 % вищим у пацієнтів з істинною РАГ порівняно з хворими із ПРАГ (відповідно (159,8±9,0) проти (126,8±8,9) мкг/добу; $p = 0,03$). За результатами кореляційного аналізу КАП корелювала з показниками амбулаторного АТ: середньодобового САТ ($r = 0,19$; $p = 0,03$) і ДАТ ($r = 0,21$; $p = 0,002$), середньоденного САТ ($r = 0,18$; $p = 0,02$) і ДАТ ($r = 0,21$; $p = 0,007$), середньонічного САТ ($r = 0,23$; $p = 0,005$) і ДАТ ($r = 0,24$; $p = 0,003$). Проте не встановлено значущого зв'язку між вмістом активного реніну і ЕМС, з одного боку, та рівнями офісного АТ і ДМАТ – з другого.

Аналіз показників запального статусу засвідчив вищу активність системного запалення в пацієнтів з істинною РАГ порівняно з хворими із ПРАГ. На це вказують вищий вміст С-РП – на 17,3 % ($p = 0,02$), фібриногену – на 10,6 % ($p = 0,03$), ІЛ-6 – на 21,8 % ($p = 0,01$), ФНП- α на 13 % ($p = 0,003$) у групі хворих з істинною РАГ при порівнянні з групою ПРАГ. Результати кореляційного аналізу продемонстрували, що зростання вмісту С-РП у крові прямо асоційоване з рівнями середньодобового ($r = 0,382$; $p = 0,02$) і середньоденного ($r = 0,394$; $p = 0,01$) САТ, а вміст фібриногену – з рівнем середньонічного САТ ($r = 0,359$; $p = 0,02$), що свідчить про можливу роль активації системного запалення у формуванні резистентності до терапії.

Водночас у дослідженні А. Cortez та співавторів встановлено зв'язок між зростанням С-РП та виникненням серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з істинною РАГ: підвищення рівня С-РП $> 3,8$ ммоль/л асоціювалося зі зростанням відносного ризику комбінованої кінцевої точки (фатальні або нефатальні серцево-судинні події, смерть від усіх причин та серцево-судинна смерть) на 86 % при спостереженні протягом 9 років. Автори дійшли висновку, що рівень СРБ є незалежним предиктором погіршення перебігу РАГ, незалежним від показників ДМАТ та нічного підвищення АТ [4].

Аналіз зв'язку між показниками нейрогуморальних систем регуляції АТ та активністю запалення низької градації встановив пряму асоціацію між КАП та рівнем ІЛ-6 ($r = 0,334$; $p = 0,03$); вмістом активного реніну в крові, з одного боку, та ІЛ-6 ($r = 0,416$; $p = 0,01$) і ФНП- α ($r = 0,323$; $p = 0,03$) – з другого.

Порівняльний аналіз ефективності 4-го компонента комплексної антигіпертензивної терапії в пацієнтів з істинною РАГ показав, що з 4 порівнюваних препаратів найефективнішим є АМР. Терапія спіронолактоном та еплереноном протягом 3 міс привела до зіставного зниження офісного та амбулаторного АТ. Під впливом спіронолактону (середня доза (45,0±3,6) мг/добу) офісний САТ знизився на 11,7 %, ДАТ – на 6,0 %; середньодобовий САТ – на 7,6 %, ДАТ – на 5,8 %, середньоденний САТ – на 9,4 %, ДАТ – на 5,8 %; середньонічний САТ – на 8,3 %, ДАТ – на 6,6 % ($p < 0,001$ для всіх наведених показників). Терапія еплереноном (середня доза (47,9±2,1) мг/добу) дозволила досягти ідентичного антигіпертензивного ефекту – зниження офісного САТ і ДАТ становило відповідно 11,4 і 9,1 %; середньодобового САТ і ДАТ – на 6,9 і 5,2 %; середньоденного САТ і ДАТ – на 5,5 і 5,4 %; середньонічного САТ – на 7,0 % (всі $p < 0,001$). Про рівнозначний ефект АМР свідчить також аналіз відповіді на терапію – у групі спіронолактону цільового офісного АТ вда-

Таблиця 4

Антигіпертензивна ефективність спіронолактону, еплеренону, небівололу та моксонідину в пацієнтів з істинною резистентною артеріальною гіпертензією при додаванні до потрійної фіксованої комбінації антигіпертензивних препаратів

Показник	Вихідний АТ на ФК	Зниження АТ, мм рт. ст.			
		Спіронолактон (n=63)	Еплеренон (n=63)	Небіволол (n=63)	Моксонідин (n=63)
САТ офісний, мм рт. ст.	153,6±1,4	17,9±1,1	17,5±1,0	12,5±1,1**	13,2±0,9**
ДАТ офісний, мм рт. ст.	87,0±1,6	5,2±1,2	7,9±0,8	6,7±1,0	4,3±0,8
САТ доба, мм рт. ст.	148,2±1,8	11,3±0,9	10,2±1,0	8,2±0,7**	7,4±0,9**
ДАТ доба, мм рт. ст.	84,0±1,6	4,9±0,9	4,4±0,9	4,9±1,0	3,4±0,7
САТ день, мм рт. ст.	153,0±1,8	14,4±1,0	12,5±0,9	9,1±1,0**	6,9±0,8**
ДАТ день, мм рт. ст.	88,4±1,7	5,1±0,9	4,8±0,7	5,0±0,8	3,5±0,2
САТ ніч, мм рт. ст.	139,3±1,9	11,5±1,1	9,7±0,9	6,9±1,0**	7,8±0,8**
ДАТ ніч, мм рт. ст.	75,8±1,4	5,0±0,8	4,2±1,0	3,2±0,7	2,7±0,6
Добова ЧСС за 1 хв	75,8±1,1	75,9±1,1°	76,0±1,2°	65,9±0,9	72,0±1,2°

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими: * – у групі застосування спіронолактону ($p<0,05$); # – у групі застосування еплеренону ($p<0,05$); ° – у групі застосування небівололу ($p<0,05$).

лося досягти у 68,2 % пацієнтів, у групі еплеренону – у 65,2 % (табл. 4).

Проте при поєднаній оцінці офісних та амбулаторних показників частка пацієнтів з ефективним контролем знизилася до 48,5 та 46,9 % на тлі спіронолактону та еплеренону відповідно (рисунки).

Терапія небівололом (середня доза (8,9±0,6) мг/добу) сприяла статистично значущому зниженню АТ через 3 міс лікування, проте його дія була статистично значуще меншою, ніж препаратів групи АМР. Прийом небівололу сприяв зниженню

офісного САТ – на 8,1 % ДАТ – на 7,7 % ($p=0,001$ для обох показників); середньодобового САТ – на 5,5 % ($p=0,009$), ДАТ – на 5,8 % ($p=0,003$); середньоденного САТ – на 5,9 % ($p=0,003$), ДАТ – на 5,7 % ($p=0,001$); середньнічного САТ і ДАТ – на 5,0 і 4,2 % (різниця статистично не значуща). За даними поєднаної оцінки показників офісного та амбулаторного АТ, досягнення цільового АТ становило 39,7 % у групі небівололу проти 48,5 % ($\chi^2=14,769$; $p<0,001$) та 46,9 % ($\chi^2=4,838$; $p=0,03$) у групах спіронолактону та еплеренону відповідно.

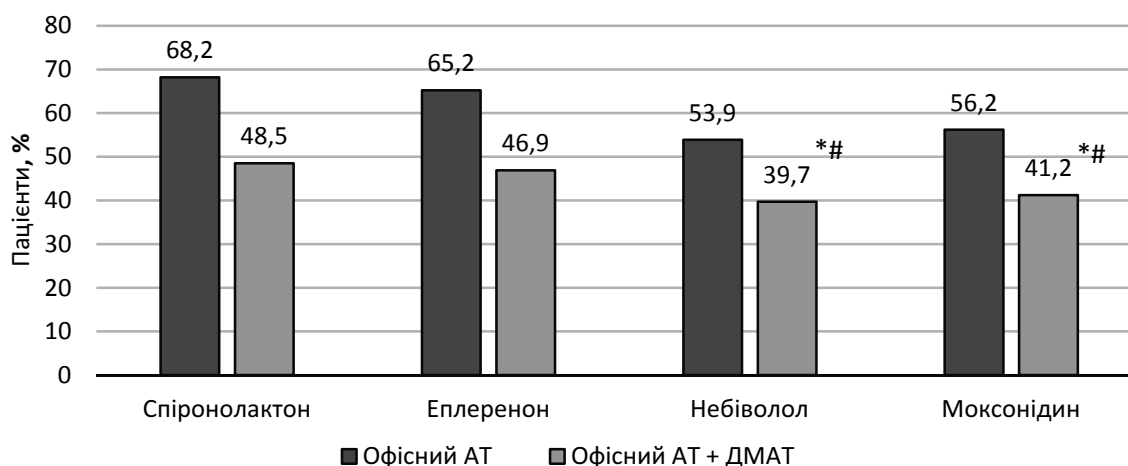


Рисунок. Ефективність терапії в досягненні цільового АТ за даними офісного АТ і поєднаної оцінки офісного й амбулаторного АТ. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими: * – у групі застосування спіронолактону ($p<0,04$); # – у групі застосування еплеренону ($p<0,05$).

Застосування моксонідину (середня доза $(0,5 \pm 0,1)$ мг/добу) дозволило знизити рівень офісного САТ на 8,6 % ($p=0,002$), ДАТ статистично значуще не змінився; середньодобового САТ – на 5,0 % ($p=0,01$), ДАТ – на 4,0 % ($p=0,04$); середньоденного САТ – на 4,5 %, ДАТ – на 4,0 % ($p=0,01$ для обох показників); середньонічного САТ – на 5,6 % ($p=0,04$). Цільовий рівень офісного АТ був досягнутий у 56,2 % пацієнтів, проте, як і під впливом інших досліджуваних препаратів, при поєднаній оцінці офісного та амбулаторного АТ ефективність контролю АТ знизилася до 41,2 %, що статистично значуще менше, ніж на тлі спіронолактону ($\chi^2=6,015$; $p=0,03$) та еплеренону ($\chi^2=5,281$; $p=0,04$). Статистично значущої різниці впливу небіволулу і моксонідину на рівень офісного й амбулаторного АТ не встановлено ($\chi^2=0,775$; $p=0,439$) (див. табл. 5, рисунок).

Таким чином, за результатами поєданого аналізу досягнутого офісного й середньодобового АТ найефективнішими препаратами є АМР спіронолактон та еплеренон, що чинять зіставний антигіпертензивний ефект.

За результатами покрокового множинного регресійного аналізу з урахуванням віку, індексу маси тіла, окружності талії, вихідного САТ і ШКФ, незалежними предикторами зниження середньодобового САТ під впливом спіронолактону й еплеренону є КАП ($\beta=0,653$; $p=0,002$), альдостерон-ренінове співвідношення ($\beta=0,542$; $p=0,003$), ЕАС ($\beta=-0,362$; $p=0,01$) і рівень С-РП у крові ($\beta=-0,315$; $p=0,03$). Незалежними предикторами зниження середньодобового САТ під впливом небіволулу є збільшення добової альбумінурії ($\beta=0,582$; $p=0,002$) та середньодобової ЧСС ($\beta=0,443$; $p=0,01$). Ефективність моксонідину збільшується зі зростанням рівня глюкози ($\beta=0,564$; $p=0,001$), ЕМС ($\beta=0,412$; $p=0,02$) і віку пацієнтів ($\beta=0,305$; $p=0,04$), незалежно від інших значущих чинників.

За нашими даними, еплеренон не поступався спіронолактону щодо зниження офісного й амбулаторного АТ, а предикторами їх ефективності були підвищення концентрації альдостерону та зростання альдостерон-ренінового співвідношення, що є логічним з патогенетичної точки зору. Проте результати поодиноких досліджень щодо предикторів ефективності 4-го компонента терапії пацієнтів з РАГ мають суперечливий характер. Так, у дослідженні PATHWAY-2 предиктором антигіпертензивної ефективності спіронолактону виявилася низька активність реніну [20], тоді як у роботі [2] не вдалося знайти асоціації між зниженням АТ під впливом еплеренону та концентрацією альдостерону або значенням альдостерон-ренінового співвідношення. У цій же праці було продемон-

стровано отриману нами закономірність – значну частку випадків маскованої гіпертензії у хворих з РАГ. Так, при додаванні еплеренону до стандартної терапії цільового АТ за даними офісних вимірювань досягли 63,5 %, водночас за даними ДМАТ – лише 39 % хворих з РАГ; у нашій роботі ці показники становили відповідно 65,2 та 46,9 %. Така ситуація спостерігалася при лікуванні всіма досліджуваними нами препаратами. Причому варто зазначити, що недосягнення середньодобового АТ відбувалося переважно за рахунок вечірніх та нічних годин. Це питання потребує подальшого вивчення, зокрема й з точки зору хронобіологічного підходу до лікування хворих із РАГ, що може відкрити перспективи поліпшення контролю амбулаторного АТ у цих пацієнтів.

ВИСНОВКИ

1. Пацієнти з резистентною артеріальною гіпертензією характеризуються вищим рівнем офісного й амбулаторного артеріального тиску, великою частотою (до 14 %) порушень добового ритму артеріального тиску за типом *nigh-peaker* та високим ранковим приростом артеріального тиску. Для пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією характерною рисою є вища порівняно з хворими з псевдорезистентною артеріальною гіпертензією, активність симпатoadреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем, проте рівень артеріального тиску (за даними офісних і амбулаторних вимірювань) корелює лише з концентрацією альдостерону в крові.

2. Для пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією порівняно з хворими із псевдорезистентністю характерним є більша частота та виразність гіпертензивного ураження серця (концентрична гіпертрофія лівого шлуночка в 95 % випадків, більший індекс маси міокарда лівого шлуночка та більш значні порушення діастолічної функції лівого шлуночка), сонних артерій (наявність атеросклеротичних бляшок у 80 % та зниження швидкісних характеристик кровоплину) і нирок (більш суттєве зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації, особливо при розрахунку за цистатином С та більша екскреція альбуміну із сечею).

3. Пацієнтам з істинною резистентною артеріальною гіпертензією притаманні більш виражені ознаки активації системного запалення низької градації, ніж при псевдорезистентності, що засвідчує вищий, вміст у крові білків гострої фази запалення (С-реактивного протеїну на 17,3 %, фібриногену на 10,6 %) і прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-6 на 21,8 %, фактора некрозу пухли-

ни α на 13 %). Зростання активності системного запалення низької градації асоціюється з відносною активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у пацієнтів з істинною резистентною артеріальною гіпертензією, на що вказує кореляційний зв'язок концентрації альдостерону в плазмі з рівнем інтерлейкіну-6, а також вмісту активного реніну з рівнем інтерлейкіну-6 і фактора некрозу пухлини α .

4. Найефективнішими препаратами для додавання до потрійної фіксованої комбінації є антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів спіроно-

лактон і еплеренон, під впливом яких досягнення цільового артеріального тиску (за даними офісних і амбулаторних вимірювань) у пацієнтів з істинною резистентною артеріальною гіпертензією становить відповідно 48,5 і 46,9 %. Використання небівололу сприяло досягненню цільового артеріального тиску (за даними офісного артеріального тиску і добового моніторингу артеріального тиску) у 39,7 %, а додавання моксонідину було ефективним у досягненні цільового артеріального тиску в 41,2 % пацієнтів з істинною резистентною артеріальною гіпертензією.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція, проект дослідження, редагування тексту – Л.М., О.М., О.К.; збір матеріалу, статистичне опрацювання даних, написання тексту – О.М., К.С., О.К., О.Г.

Література

- Barbaro N.R., Fontana V., Modolo R. et al. Increased arterial stiffness in resistant hypertension is associated with inflammatory biomarkers // *Blood Press.*– 2015.– Vol. 24.– P. 7–13.
- Calhoun D.A., White W. Effectiveness of the selective aldosterone blocker, eplerenone, in patients with resistant hypertension // *J. Am. Soc. Hypertens.*– 2008.– Vol. 2 (6).– P. 462–468.
- 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.– P. e510–e526.
- Cortez A.F., Muxfeldt E.S., Cardoso C.R., Salles G.F. Prognostic value of C-reactive protein in resistant hypertension // *Am. J. Hypertens.*– 2016.– Vol. 29, N 8.– P. 992–1000.
- Cuspidi C., Macca G., Sampieri L. et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension // *J. Hypertens.*– 2001.– Vol. 19, N 11.– P. 2063–2070.
- Daugherty S.L., David Powers J.D., Magid J.D. et al. Incidence and Prognosis of Resistant Hypertension in Hypertensive Patients // *Circulation.*– 2012.– Vol. 125 (13).– P. 1635–1642.
- Duprez D.A. Role of the rennin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review // *J. Hypertens.*– 2006.– Vol. 24.– P. 983–991.
- Frohlich E.D. Classification of resistant hypertension // *Hypertension.*– 1988.– Vol. 11, N 3, Suppl. 2.– P. 67–70.
- Gifford R.W. Resistant hypertension: introduction and definitions // *Hypertension.*– 1988.– Vol. 11.– P. 1165–1166.
- Kario K., Pickering T.G., Umeda Y. et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensive patients. A prospective study // *Circulation.*– 2003.– Vol. 107.– P. 1401–1406.
- Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study // *New Engl. J. Med.*– 1990.– Vol. 322.– P. 1561–1566.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz R. et al. 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) // *J. Hypertens.*– 2013.– Vol. 31 (7).– P. 1281–1357.
- Morisky E.D., Alfonso A., Krousel-Wood M., Ward J.H. Predictive Validity of a Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting // *J. Clin. Hypertens.*– 2008.– Vol. 10.– P. 348–354.
- Persell S.D. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008 // *Hypertension.*– 2011.– Vol. 57.– P. 1076–1080.
- Pierdomenico S.D., Lapenna D., Bucci A. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension // *Amer. J. Hypertens.*– 2005.– Vol. 18.– P. 1422–1428.
- Smith S.M. Epidemiology, prognosis, and treatment of resistant hypertension // *Pharmacotherapy.*– 2013.– Vol. 33 – P. 1071–1086.
- Tsioufis C., Kordalis A., Flessas D. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system // *Int. J. Hypertens.*– 2011.– P. 642416. doi:10.4061/2011/642416.
- Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/ APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // *Hypertension.*– 2018.– Vol. 71 (6).– P. e13–115. doi:10.1161/HYP.000000000000065.
- Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.*– 2018.– Vol. 39 (33).– P. 3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Williams B., MacDonald T., Morant S. et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial // *Lancet.*– 2015.– Vol. 386 (10008).– P. 2059–2068.

Резистентная артериальная гипертензия: клинико-патогенетические особенности и предикторы эффективности терапии

Л.А. Мищенко, Е.Г. Купчинская, Е.А. Матова, Е.И. Сербенюк, О.В. Гулкевич

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

Цель работы – изучить особенности поражения органов-мишеней, состояние нейрогуморального и провоспалительного статуса, определить предикторы эффективности антигипертензивной терапии у больных с резистентной артериальной гипертензией (РАГ).

Материалы и методы. В исследование включено 257 больных с подозрением на резистентное течение артериальной гипертензии (АГ). Вторичная АГ диагностирована у 8,5 % больных. Применение в течение 3 мес тройной фиксированной комбинации (ФК) антигипертензивных препаратов в максимальных дозах позволило выделить больных с истинной РАГ (n=103) и пациентов с псевдорезистентной АГ (ПРАГ) (n=132). Между группами был проведен сравнительный анализ клинических особенностей, степени выраженности поражения органов-мишеней, состояния нейрогуморального (концентрация альдостерона плазмы (КАП), активный ренин в плазме, метанефрины в моче) и провоспалительного (С-реактивный протеин (С-РП), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли α (ФНО- α) в плазме) статуса. У больных с РАГ определены предикторы эффективности присоединения 4-го антигипертензивного препарата (спиронолактона, эплеренона, небиволола, моксонидина) к тройной ФК антигипертензивных препаратов.

Результаты и обсуждение. Для пациентов с РАГ характерны высокий уровень офисного и амбулаторного артериального давления (АД), наличие до 14 % нарушений суточного ритма АД по типу *nigh-peaker*, увеличение утреннего прироста АД. Пациенты с РАГ имели в 95 % случаев концентрическую гипертрофию левого желудочка и 80 % – атеросклеротические бляшки в сонных артериях, существенное снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации и увеличение экскреции альбумина с мочой (ЭАМ). Более высокое содержание С-РП на 17,3 % ($p=0,02$), ИЛ-6 на 21,8 % ($p=0,01$), ФНО- α на 13 % ($p=0,003$) установлено в группе больных с РАГ по сравнению с больными с ПРАГ. К предикторам снижения АД при присоединении спиронолактона и эплеренона отнесены КАП ($\beta=0,653$; $p=0,002$), альдостерон-рениновое соотношение ($\beta=0,542$; $p=0,003$), ЭАМ ($\beta=-0,362$; $p=0,01$) и уровень С-РП в крови ($\beta=-0,315$; $p=0,03$).

Выводы. Пациенты с РАГ имеют более высокий уровень АД, степень поражения органов-мишеней, активацию системного воспаления низкой градации и активность симптоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. Наиболее эффективными препаратами при присоединении к тройной ФК являются антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон и эплеренон), под воздействием которых достижение целевого АД (по данным офисных и амбулаторных измерений) у больных с РАГ составляет соответственно 48,5 и 46,9 %. Использование небиволола способствовало нормализации АД у 39,7 %, моксонидина – у 41,2 % пациентов с РАГ.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, тройная фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов, поражение органов-мишеней, спиронолактон, эплеренон, небиволол, моксонидин.

Resistant arterial hypertension: clinical and pathogenetic peculiarities and predictors of therapy effectiveness

Л.А. Mishchenko, O.G. Kupchynska, O.O. Matova, K.I. Serbeniuk, O.V. Gulkevych

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

The aim – to evaluate the features of the target organs damage, neurohumoral and proinflammatory status and to determine the predictors of the effectiveness of antihypertensive therapy in patients with resistant arterial hypertension (RAH).

Materials and methods. The study included 257 patients with apparent RAH. The secondary hypertension was revealed in 8.5 % of patients. After 3 months therapy with triple fixed-dose combination (FDC) of antihypertensive drugs in maximum tolerated doses, patients were distributed into two groups – true RAH (n=103) and patients with pseudo resistant AH (PRAH) (n=132). We performed the comparative analysis of clinical characteristics, target organ damage degree, features of neurohumoral (plasma concentration of aldosterone and active renin, 24 – hour urinary metanephrines) and proinflammatory (C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor – α (TNF- α) in plasma) status among groups. The predictors of effectiveness of the 4th antihypertensive drug addition (spironolactone, eplerenone, nebivolol, moxonidine) to triple FDC in patients with RAH were studied.

Results and discussion. Higher levels of office and ambulatory blood pressure (BP), frequent (up to 14 %) disturbance of BP rhythm as *nigh-peaker* type, high BP morning surge are typical for RAH patients. 95 % of RAH patients had concentric left ventricular hypertrophy and 80 % – carotid atherosclerosis, a lower glomerular filtration rate and higher

level of urinary albumin excretion rate (UAER). RAH patients had higher level of CRP – by 17.3 % ($p=0.02$), IL-6 – by 21.8 % ($p=0.01$), TNF- α – by 13 % ($p=0.003$) in comparison with PRAH patients. The predictors of spironolactone and eplerenone efficacy are plasma aldosterone concentration ($\beta=0.653$; $p=0.002$), aldosterone-renin ratio ($\beta=0.542$; $p=0.003$), UAE ($\beta=-0.362$; $p=0.01$) and the level of CRP ($\beta=-0.315$; $p=0.03$).

Conclusions. Higher level of BP, target organ damage, more expressed activation of low – grade inflammation, sympathetic and renin-aldosterone-angiotensin systems activity are typical for RAH patients. The most effective drugs in addition to three – component FDC are MRA – spironolactone and eplerenone, which lead to the achievement of target BP at 48.5 % and 46.9 % (according to office and ambulatory testing) RAH patients. Nebivolol application contributed to BP normalization at 39.7 % and moxonidine – at 41.2 % RAH patients.

Key words: resistant arterial hypertension, triple fixed dose combination of antihypertensive drugs, target organs damage, spironolactone, eplerenone, nebivolol, moxonidine.