

## Клинические особенности течения резистентной (рефрактерной) артериальной гипертензии

Х.Э. Шарипова\*, Н.Х. Хамидов

\*Кафедра пропедевтики внутренних болезней; внутренних болезней №2 ТГМУ им. Абуали ибни Сино

Изучена значимость клинико-лабораторных и гемодинамических проявлений артериальной гипертензии (АГ) в возникновении резистентности к проводимой антигипертензивной терапии (АГТ). В течение года проведено клиническое наблюдение за больными с АГ резистентной и нерезистентной к антигипертензивной терапии, проанализирована взаимосвязь выраженности факторов риска сердечно-сосудистых осложнений с эффективностью проводимой комбинированной терапии. Установлено, что для больных резистентной (рефрактерной) артериальной гипертензией (РАГ) характерны значительные колебания АД, особенно САД, которое снижается на фоне медикаментозной терапии только в дневное время ( $214,8 \pm 4,3$  и  $204,0 \pm 3,1$  мм рт. ст.), оставаясь без существенных колебаний в ночное время ( $193,3 \pm 4,1$  и  $187,8 \pm 3,5$  мм рт. ст., соответственно до и после лечения), в связи с чем, можно расценить этот фактор, как имеющий причинно-следственную связь с развитием резистентности к терапии. Показано, что течение РАГ – лабильное течение, учащение госпитализации по поводу осложнений ( $8,2 \pm 0,5$  и  $5,5 \pm 0,4\%$ , соответственно при РАГ и ГБ), раннее поражение органов-мишеней обусловлено сочетанным влиянием гиперлипидемии, тромбофилического состояния и гемодинамических сдвигов, ускоряющих развитие атеросклеротического процесса с учащением периодов его нестабильности и повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** резистентная (рефрактерная) артериальная гипертензия, гемодинамические сдвиги, липиды, эндотелиальная дисфункция

**Актуальность.** Несмотря на огромное количество исследований, посвящённых изучению различных сторон патогенеза, клиники, диагностики и лечения АГ, в настоящее время существует ряд нерешённых проблем, связанных с этой патологией [1-4].

Эпидемиологические исследования, проведённые в Центральной Азии, установили возрастание общей смертности при АГ с 9,6 до 24,1% по мере повышения среднего уровня артериального давления (как систолического, так и диастолического). При этом, среди взрослого населения лишь 26,1% больных АГ получали гипотензивное лечение, а эффективно лечились всего 7,8%. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в группе обследованных с АГ оказалась в 5 раз выше, чем в группе лиц с нормальным артериальным давлением [5-6]. По-прежнему существует категория больных, у которых даже применение современной четырёх- и пятикомпонентной терапии в максимальных дозировках не позволяет адекватно снизить АД, что свидетельствует о резистентности (рефрактерности) к антигипертензивным препаратам. Нет данных о возможностях прогнозирования рефрактерности АГ к терапии до начала лечения. Причины истинной рефрактерности АГ остаются во многом спорными [7-10].

**Цель работы:** изучить особенности клинико-биохимических проявлений (общеклинические показатели, гемодинамика, липидный обмен, гемостаз) РАГ с выявлением значимых факторов риска развития резистентности к антигипертензивным препаратам.

**Материал и методы.** При выделении групп сравнения проведено наблюдение 173 больных артериальной гипертензией (умеренной, тяжёлой и изолированной систолической гипертензией), в том числе 52 больных ГБ с предположительной резистентностью к антигипертензивной терапии и 121 больного с отсутствием признаков резистентности. Критерии исключения: наличие симптоматической гипертензии, аутоиммунные заболевания и приём нестероидных противовоспалительных препаратов.

Всем больным проводили комбинированную трёх- или четырёхкомпонентную терапию в течение 3 недель. Средние дозировки гипотензивных препаратов: ателолол - до 100 мг/сут, эналаприл - 20 мг/сут, нормодипин - 10 мг/сут, гидрохлортиазид - 25 мг/сут. Для подтверждения резистентности к терапии ориентировались на значения средних величин суточного профиля АД и критерия адекватности АГТ



в зависимости от уровня средних величин суточного профиля АД до лечения [7,8].

В этой связи, если до лечения средние значения суточного профиля АД были: а)  $\geq 180/115$  мм рт.ст., то отсутствие возможности снизить САД и ДАД на 20 и 10 мм рт.ст., соответственно; б) если АД  $< 180/115$  мм рт.ст., то отсутствие возможности снизить САД и ДАД на 10 и 5 мм рт.ст., соответственно, рассматривали как абсолютную резистентность к 3-4-х компонентной терапии. При этом у 17 (32,7%) больных (от 52 - с предположительной резистентностью к антигипертензивной терапии) на фоне регулярной антигипертензивной терапии отмечено адекватное снижение ДАД и САД, как по суточному профилю АД, так и по динамике дневного и ночного АД, а у 35 больных подтверждена резистентность к антигипертензивной терапии. Эти больные составили 1 группу с РАГ. 2 группу составили 35 больных гипертонической болезнью (ГБ), чувствительных к терапии (из числа 121 больных с отсутствием признаков резистентности), сопоставимых основной группе по полу, возрасту, длительности АГ и по сопутствующим заболеваниям. Таким образом, из 173 больных АГ при наблюдении выделены 2 сопоставимые группы по 35 больных в каждой с РАГ (1 группа) и ГБ (2 группа). Частота факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в группах больных с АГ сравнивалась также с сопоставимой по возрасту и полу группой (20 чел.) практически здоровых лиц (группа ПЗ).

В течение года проведено клиническое наблюдение с изучением частоты факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: курение, избыточное употребление алкоголя, гиподинамия; индекс массы тела, индекс талия/бедро; показатели гемостаза - антитромбин-III (АТ-III), суммирующий индекс агрегации тромбоцитов – СИАТ; липидного обмена (общий холестерин (ХС) и холестерин липопротеидов высокой (а-ХС) плотности). Определение фактора Виллебранда проводили по методике О.А. Цигулевой (1980). По результатам эхокардиографии и доплер-КГ рассчитывали основные параметры

систолической и диастолической функций миокарда (ФВ - фракцию выброса и ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка, ОПСС - общее периферическое сопротивление сосудов, Е/А - отношение раннего и позднего диастолического наполнения, ФИЛП - фракцию изгнания левого предсердия). При математической обработке результатов исследования использовали общепринятые методы вариационной статистики. Достоверность различия средних величин устанавливали с помощью t-критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Динамика АД у больных артериальной гипертонией резистентной и нерезистентной к антигипертензивной терапии (табл.1).

Что касается больных 1 группы, то после трёхнедельной терапии антигипертензивными препаратами отмечалось снижение только САД в дневное время, и это снижение не достигало 20 мм рт.ст., т.е. не было адекватным. У больных РАГ до лечения отмечены большие колебания АД, особенно САД. На фоне терапии в этой группе больных колебания САД уменьшились достоверно только в дневное время, оставаясь без существенного снижения в ночное время, в связи с чем, этот фактор можно расценить как способствующий развитию резистентности к терапии.

Течение рефрактерной артериальной гипертонии. Проведено сравнительное изучение частоты показателей, характеризующих особенности манифестации и темпы прогрессирования АГ при наличии или отсутствии рефрактерности к АГП (табл. 2).

Установлено, что резистентная артериальная гипертония начинает проявляться в старшем возрасте, как правило, прослеживается связь начала АГ с эмоциональным стрессом, наличием хронических воспалительных процессов, не обуславливающих возникновение симптоматических гипертоний. Течение РАГ характеризуется более ранним проявле-

**ТАБЛИЦА 1. СРЕДНИЕ ВЕЛИЧИНЫ АД ДО ЛЕЧЕНИЯ И ПОСЛЕ 3-Х НЕДЕЛЬ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ АГ РЕФРАКТЕРНЫХ (1 ГРУППА) И ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ (2 ГРУППА) К ТЕРАПИИ (M+m)**

АД	1-я группа (n=35)		2-ая группа (n=35)		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Среднее суточное:	САД	203,9±3,7	196,1±3,5	201,8±3,1	170,8±2,5**
	ДАД	120,6±1,9	116,2±1,8	114,2±1,9	96,7±1,3**
Среднее (день):	САД	214,8±4,3	204,0±3,1*	212,7±3,8	178,2±2,9**
	ДАД	127,8±3,3	121,8±3,2	125,8±3,1	103,3±2,1*
Среднее (ночь):	САД	193,3±4,1	187,8±3,5	190,9±4,2	163,4±3,5**
	ДАД	113,4±3,1	110,6±2,9	102,6±2,9	90,1±2,0**

**Примечание:** \* -  $P < 0,05$  и \*\*  $P < 0,01$  – статистически значимые различия в сравнении до лечения



**ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТА ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ ОСОБЕННОСТИ МАНИФЕСТАЦИИ И ТЕМПЫ ПРОГРЕСС-СИРОВАНИЯ АГ ПРИ РАГ (1-Я ГР.) И ОТСУТСТВИИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АГП (2-Я ГР.)**

Признаки	Группы больных	
	1-я (n=35)	2-я (n=35)
Возраст (лет)	55,8±2,9	54,2±3,1
Пол: жен (абс/ %)	21/60	23/65,7
муж (абс/ %)	14/40	12/34,3
Продолжительность АГ к моменту обследования (годы)	18,7±0,4*	20,3±0,6
Возраст больного при манифестации АГ	36,3±1,2*	33,7±0,8
Связь начала заболевания (абс/%) с:		
• эмоциональным стрессом	17/48,6	20/57,1
• физической перегрузкой	3/8,6	2/5,7
• дисгормональными нарушениями	9/25,7	11/31,5
• отсутствие причинной связи	6/17,1	2/5,7
Наследственная отягощённость по АГ (абс/%)	12/34,3	16/45,7
Наличие воспалительных процессов, не обуславливающих возникновение симптоматических гипертоний (абс/%)	17/48,6	12/34,3
Частота гипертонических кризов (в год)	8,2±0,5**	5,5±0,4
Частота госпитализации за последний год	2,1±0,03**	1,3±0,02
Заболевания сердца (абс/%):		
• инфаркт миокарда	17/48,6	11/31,4
• стенокардия	26/74,3*	18/51,4
• застойная СН	16/45,7*	8/22,9
Цереброваскулярные заболевания (абс/%)		
• транзиторная ишемия мозга	5/14,3	8/22,9
• ишемический инсульт	10/28,6	6/17,1
• геморрагический инсульт	12/34,3*	4/11,4

**Примечание:** \* -  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$  в сравнении с группой больных ГБ

нием поражений органов-мишеней, частыми гипертоническими кризами и случаев госпитализации по поводу гипертонических кризов и осложнений.

Выраженность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при РАГ. Результаты изучения частоты и выраженности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (табл.3) показали, что курение, гиподинамия, избыточное употребление алкоголя и ожирение (повышение индекса массы тела) наблюдаются значительно чаще при РАГ, чем у практически здоровых лиц ( $p < 0,05$ ). Такая же тенденция сохраняется и при сравнении с группой больных ГБ, нерезистентной к терапии ( $p > 0,05$ ). Характерно увеличение числа больных с абдоминальным ожирением (увеличение индекса талия/бедро) при РАГ, по сравнению как с группой практически здоровых лиц, так и с больными гипертонической болезнью, нерезистентной к терапии ( $< 0,001$ ).

В обеих группах больных АГ, при сравнении с группой практически здоровых лиц, отмечено статистически достоверное повышение средних значений гликемии, холестерина, триглицеридов, суммарного индекса агрегации тромбоцитов (СИАТ) и снижение холестерина ЛПВП, антитромбина III (АТ-III). Эти сдвиги более выражены при РАГ ( $P < 0,05$ ). О нарушении системы гемостаза при артериальной гипертонии, более выраженном при РАГ, свидетельствуют повышение ( $< 0,01$ ) суммарного индекса агрегации тромбоцитов (СИАТ), фактора Виллебранда и снижение ( $< 0,05$ ) АТ-III.

Полученные результаты согласуются с данными А.В. Туева, В.В. Щекотова и Н.М. Пантаевой и свидетельствуют о возможности максимально выраженных изменений в системе гемостаза с различной степенью активации внутрисосудистой коагуляции, выраженным дефицитом антитромбина III и депрессией фибринолиза, уже при относительно невысокой степени рефрактерности АГ [8,9].

**ТАБЛИЦА 3. ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ (ПЗ), БОЛЬНЫХ РАГ (1-Я ГР.) И ГБ С ОТСУТСТВИЕМ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АГП (2-Я ГР.)**

Показатели	Группы обследованных			
	ПЗ (n=20)	1-я гр. (n=35)	2-я гр. (n=35)	P2-3
Курение (абс/%)	8/22,9	17/48,6*	13/37,1	>0,05
Избыточное употребление алкоголя (абс/%)	3/15	18/51,4*	12/34,3	>0,05
Гиподинамия (абс/%)	4/20	27/77,1*	23/65,7*	>0,05
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	24,3±2,5	33,5±2,2*	29,7±2,3	>0,05
Индекс талия/бедро	0,78±0,01	1,07±0,02*	0,91±0,02*	<0,001
Гликемия (ммоль/л)	4,23±0,11	5,87±0,23*	5,12±0,17*	<0,01
Холестерин (ммоль/л)	4,81±0,14	6,84±0,21*	6,12±0,18*	<0,01
Холестерин ЛПВП (а-ХС)	1,32±0,04	0,97±0,05*	1,09±0,03*	<0,05
Триглицериды (ммоль/л)	1,92±0,12	3,31±0,29*	2,48±0,25*	<0,05
СИАТ (%)	48,3±2,7	68,5±3,2*	57,2±3,1*	<0,01
Антитромбин-III (сек)	35,6±1,1	30,1±0,7*	32,8±0,9*	<0,05
Фактор Виллебранда (%)	88,62±4,31	128,84±7,65*	104,45±6,12*	<0,05
ИММЛЖ (г/м <sup>2</sup> )	152,3±7,8	185,1±8,9*	174,8±8,2*	>0,05
ФВ (%)	61,2±1,4	56,2±0,9*	65,7±1,3*	<0,00
ОПСС (дин/см/сек)	1826,4±48,5	2936,5±71,3*	2487,2±56,1*	<0,00
Е/А	1,26±0,03	0,81±0,03*	0,93±0,04*	<0,00
ФИЛП (%)	73,4±1,8	58,8±1,7*	65,2±1,7*	<0,001

*Примечание: \* - P<0,05 в сравнении с практически здоровыми лицами*

Согласно результатам данного исследования, принимая во внимание гиперлипидотемию у больных РАГ, повышение содержания фактора Виллебранда можно объяснить наличием выраженной эндотелиальной дисфункции, способствующей увеличению риска развития сосудистых осложнений. Высокая летальность при артериальной гипертонии связывается с тромбофилическими осложнениями, возникновение которых обусловлено не только нарушениями в системе гемостаза и липидного обмена, но и гемодинамическими сдвигами, в том числе ГЛЖ и сердечной недостаточностью [3,10]. Согласно полученным результатам, патологическая направленность гемодинамических сдвигов, характеризующих систолическую и диастолическую функции левого желудочка при РАГ, существенна как при сравнении с показателями группы практически здоровых лиц, так и с таковыми больных АГ, чувствительной (нерезистентной) к терапии: снижение фракции выброса (ФВ), повышение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), снижение ФИЛП и отношения Е/А. ИММЛЖ существенно не отличается в сравниваемых группах, хотя имеет более высокие значения при РАГ.

Анализ полученных результатов показывает, что при РАГ наблюдается ассоциирование факторов риска - гликемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, гиперкоагуляционного синдрома, повышение индекса талия/бедро, снижение ФВ, повышение ОПСС и нарушение диастолической функции левого желудочка. О важной патогенетической роли сочетания факторов риска при РАГ свидетельствуют следующие данные: сочетание 3-х и более факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний отмечено у 71,4% и 31,4% больных с резистентной и нерезистентной к гипотензивной терапии АГ, соответственно. В этих подгруппах (с сочетанием факторов риска) доля больных с частыми сердечно-сосудистыми осложнениями (2 и более) составляла 68% и 36,3%, соответственно, при резистентной и нерезистентной к терапии АГ.

Если сопоставить данные изучения течения РАГ (лабильное течение, повторные эпизоды гипертонических кризов, учащение госпитализации по поводу гипертонических кризов и осложнений, более раннее поражение органов-мишеней), то становится очевидным наличие при ней сочетанных влияний на сосудистую систему (гиперлипидемии, тромбофилического состояния, гемодинамических сдвигов) с ускоренным развитием атеросклероза венечных и церебральных артерий.

**ВЫВОДЫ:**

1. Для больных РАГ характерны значительные колебания АД, особенно САД, которое снижается на фоне медикаментозной терапии только в дневное время, оставаясь без существенных колебаний в ночное время, в связи с чем, можно расценить этот фактор, как имеющий причинно-следственную связь с развитием резистентности к терапии.
2. Течение РАГ характеризуется более ранним (от момента манифестации АГ) проявлением поражений органов-мишеней и ассоциацией факторов риска и развитием тромбофилических состояний.
3. Повышение содержания фактора Виллебранда на фоне гиперхолестеринемии (и гипертриглицеридемии) у больных РАГ свидетельствует о выраженной эндотелиальной дисфункции, способствующей увеличению риска развития сосудистых осложнений.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Бабкин А.П. Оценка эффективности комбинированной терапии с применением диуретика индапамида у больных с высоким порогом вкусовой чувствительности к поваренной соли / А.П. Бабкин [и др.] // Артериальная гипертензия в практике врача-терапевта, невролога, эндокринолога и кардиолога: тезисы докл. 2 Всеросс. науч.-практ. конф. – М. – 2006. – С.41
2. Небиеридзе Д.В. Гиперактивность нервной системы: клиническое значение и перспективы коррекции / Д.В.Небиеридзе, Р.Г.Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2004.- №3.- С.94-99
3. Недогода С. В. Возможности коррекции факторов риска у больных артериальной гипертензией на фоне ожирения / С.В.Недогода, И.Н.Барыкина, У.А.Брель // Лечащий врач.- 2008.- №3.- С. 91–92
4. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии, 2003. VII доклад экспертов Объединённого национального комитета по профилактике, диагностике, оценке и лечению повышенного артериального давления, 2003 // Кардиология.- 2003.- № 11.- С. 15-25.
5. Кадыров К.А. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и её связь с некоторыми факторами риска и данными проспективного исследования: автореф. дис. ... канд. мед. наук/ К.А.Кадыров.- Бишкек. - 1992.- 36 с.
6. Мейманалиев Т.С. Эпидемиология и профилактика артериальной гипертензии в Центральной Азии/ Т.С.Мейманалиев, А.А.Аканов, Б.Х.Махмудов// Центрально-Азиатский медицинский журнал.- 1995.- 1.- С.14-16
7. Табакьян Е.А. Суточное мониторирование АД, клиническое измерение АД в контроле эффективности лечения больных с резистентной артериальной гипертензией: автореф. дис. ... канд. мед. наук /Е.А.Табакьян. – М.- 1998.- 24 с.
8. Туев А.В. Рефрактерная к терапии артериальная гипертензия / А.В. Туев, В.В. Щекотов// Кардиология.- 1993.- № 3.- С.62-67
9. Пантаева Н.М. Состояние периферического кровообращения и реологические свойства крови у больных АГ, рефрактерной к комбинированной терапии: автореф. дис. ...канд. мед. наук/ Н.М. Пантаева.- М.- 2000.- 26 с.
10. Хамидова А.Н. Течение резистентной артериальной гипертензии/ А.Н. Хамидова, Н.Х. Хамидов, Х.Ё. Шарипова // Материалы 51 годичной научно-практической конференции ТГМУ «Вода и здоровье человека». -Душанбе.- 2003.- С.376-377



# Summary

## Clinical features of resistant (refractory) arterial hypertension

H.E. Sharipova\*, N.H. Khamidov

*\*Chair of Internal Medicine Propaedeutics; Internal Medicine №2 Avicenna TSMU*

The significance of clinico-laboratorial and hemodynamic manifestations of arterial hypertension (AH) in resistance appearing to ongoing antihypertensive therapy (AHT) is studied. During the year, a clinical observation of patients with resistant and nonresistant hypertension to antihypertensive treatment, analyzed the relationship of significant risk factors for cardiovascular complications with the efficiency of ongoing combination therapy. Found that patients with resistant (refractory) hypertension (RAH) is characterized by large fluctuations in blood pressure, particularly SAP, which is reduced with medical therapy only during the day time ( $214,8 \pm 4,3$  and  $204,0 \pm 3,1$  mm Hg . cent.), remaining without significant fluctuations in the night ( $193,3 \pm 4,1$  and  $187,8 \pm 3,5$  mm Hg. Art., respectively, before and after treatment), and therefore, this factor can be considered as having a causal relationship with the development of resistance to therapy. Shown that RAH currency is labile, increased hospitalization for complications ( $8,2 \pm 0,5$  and  $5,5 \pm 0,4\%$ , respectively, for RAH and AH), early organ damage caused by combined effect of hyperlipidemia, thrombophilic status and hemodynamic changes that accelerate the development of atherosclerosis with increased periods of his instability and increased risk of cardiovascular complications.

**Key words:** resistant (refractory) hypertension, hemodynamic changes, lipids, endothelial dysfunction

### АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Шарипова Хурсанд Ёдгоровна – профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ТГМУ;  
Таджикистан, г.Душанбе, пр.Рудаки, 139  
E-mail: scharif@mail.ru