

РЕЗУЛЬТАТЫ АМБУЛАТОРНОЙ ПРОГРАММЫ ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕФРАКТЕРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

М.М.Батюшин, И.В.Деревянкина, М.З.Гасанов, О.В.Акопова, К.И.Бабиян, Ю.Н.Бойченко, Н.В.Васильченко, Т.А.Габызян, С.Х.Гайборян, И.С.Головатенко, Н.М.Демкова, Д.О.Дмитриев, Е.В.Киртава, О.Л.Котьянкова, Г.В.Луданова, С.А.Ляшенко, А.Е.Малыхина, О.И.Порошенко, А.В.Свечникова, И.Ю.Сидоров, Е.В.Соляникова, И.Д.Ташеян, Е.А.Хейгетян, С.Е.Явруян
Ростовский государственный медицинский университет

Результаты амбулаторной программы эффективного лечения рефрактерной артериальной гипертензии

М.М. Батюшин, И.В. Деревянкина, М.З. Гасанов, О.В. Акопова, К.И. Бабиян, Ю.Н. Бойченко, Н.В. Васильченко, Т.А. Габызян, С.Х. Гайборян, И.С. Головатенко, Н.М. Демкова, Д.О. Дмитриев, Е.В. Киртава, О.Л. Котьянкова, Г.В. Луданова, С.А. Ляшенко, А.Е. Малыхина, О.И. Порошенко, А.В. Свечникова, И.Ю. Сидоров, Е.В. Соляникова, И.Д. Ташеян, Е.А. Хейгетян, С.Е. Явруян
Ростовский государственный медицинский университет

Цель. Повысить эффективность антигипертензивной терапии больных рефрактерной артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. На первом этапе была выделена группа больных рефрактерной АГ и проводился анализ причин рефрактерности. Продолжительность первого этапа составила 1 мес. Второй этап предполагал назначение комбинированной антигипертензивной терапии, направленной на достижение целевых значений артериального давления (АД). Была выбрана комбинация из трёх препаратов – ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), тиазидоподобного диуретика (индапамид) и антагониста кальция дигидропиридинового ряда (нифедипина ХЛ). Больных наблюдали на протяжении 24 нед.

Результаты. Было выделено 200 пациентов, страдающих рефрактерной АГ. Истинная рефрактерность к терапии выявлена в 59,9% случаев. У 40,1% пациентов наблюдалась псевдорезфрактерная АГ: недостаточный контроль АД был обусловлен либо отсутствием в терапии диуретика, либо терапией одним или двумя препаратами. В процессе терапии комбинацией 3 антигипертензивных препаратов наблюдалось снижение средних значений систолического АД со 190 до 132 мм рт. ст., диастолического АД со 104 до 81 мм рт. ст. Целевые значения АД были достигнуты в 94% случаев. Ни в одном случае не было зарегистрировано побочных реакций, которые бы потребовали прекращения лечения.

Заключение. Отмечается высокий удельный вес псевдорезфрактерной АГ (40,1%). Высокая распространённость почечной патологии, в особенности хронического интерстициального воспаления, при рефрактерной АГ подтверждает роль ренальных механизмов в её формировании. Применение трёхкомпонентной терапии (ингибитор АПФ, индапамид и нифедипин ХЛ) позволяет эффективно контролировать АД при рефрактерной и псевдорезфрактерной формах АГ.

Ключевые слова: рефрактерная артериальная гипертензия, комбинированная терапия, индапамид, ингибиторы АПФ, нифедипин ХЛ
РФК 2007; 2:38-42

Results of outpatient program on effective therapy of refractory arterial hypertension

M.M. Batyushin, I.V. Derevyankina, M.Z. Gasanov, O.V. Akopova, K. I. Babiyan, Y.N. Boychenko, N.V. Vasilchenko, T.A. Gabysyan, S.Ch. Gayboryan, I.S. Golovatenko, N.M. Demkova, D.O. Dmitriev, E.V. Kirtava, O.L. Kotyankova, G.V. Ludanova, S.A. Lyashenko, A.E. Malichina, O.I. Poroshenko, A.V.Svechnikova, I.Y. Sidorov, E.V. Solyannikova, I.D. Tashcheyan, E.A. Heygetyan, S.E. Evruyan
Rostov State Medical University

Aim. To increase in efficacy of antihypertensive therapy in patients with refractory arterial hypertension (HT).

Material and methods. Patients with refractory HT were revealed during first month of program. The causes of refractory HT were analyzed. Combined antihypertensive therapy was prescribed to reach target level of blood pressure (BP). This therapy lasted 24 weeks and included angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, thiazid diuretic (indapamide) and dihydropyridine calcium antagonist (nifedipine XL).

Results. 200 patients with refractory HT were revealed. True refractory HT took place in 59,9% of patients and pseudo refractory HT – in 40,1% of patients. Lack of diuretics or combined antihypertensive therapy were the main reason of insufficient BP control. Proposed 3-drugs therapy resulted in reduction of systolic BP from 190 to 132 Hg mm and diastolic BP from 104 to 81 Hg mm. Target level of BP was reached in 94% patients. There were no side effects which demanded to stop therapy.

Conclusion. High incidence of pseudorefractory HT (40,1%) is revealed. Significant prevalence of renal disturbances especially chronic interstitial inflammatory could be responsible for refractory HT development. Use of 3-drugs therapy (ACE inhibitor, indapamide and nifedipine XL) provides effective control of BP in refractory and pseudorefractory HT.

Key words: refractory arterial hypertension, combined therapy, indapamide, ACE inhibitors, nifedipine XL

Rational Pharmacother. Card. 2007; 2:38-42

Рефрактерность при артериальной гипертензии (АГ) – недостаточно эффективный медикаментозный контроль артериального давления (АД). АГ считают рефрактерной, когда на фоне терапии тремя и более антигипертензивными препаратами (включая диуретик) в субмаксимальных терапевтических дозах не удаётся достичь целевого уровня АД [1-3]. Рефрактерная АГ встречается у 5-10% пациентов, обращающихся в поликлиники. Среди госпитализированных больных АГ оказывается рефрактерной в 25-30% случаев [4]. Однако, по данным ряда исследователей, распространённость рефрактерности среди всей популяции больных АГ не превышает 1%.

Одни из самых частых причин рефрактерной АГ – неадекватность и ошибки антигипертензивной терапии, а также самостоятельное прекращение лечения или уменьшение доз препаратов пациентами. Однако встречается и истинная рефрактерность. По данным проведённого нами регионального скринингового исследования, эффективный контроль АД осуществляется только в 21% случаев. В большинстве случаев причиной неэффективного контроля АД является назначение неадекватной антигипертензивной терапии. Истинная рефрактерность встречается в 12% случаев. Нами была проведена амбулаторная программа, направленная на повышение эффективности антигипертензивной терапии больных рефрактерной АГ.

Материал и методы

Программа включала в себя два этапа. На первом этапе была выделена группа больных рефрактерной АГ и проведен анализ причин рефрактерности. Продолжительность первого этапа составила 1 мес. Второй этап предполагал назначение комбинированной антигипертензивной терапии, направленной на достижение

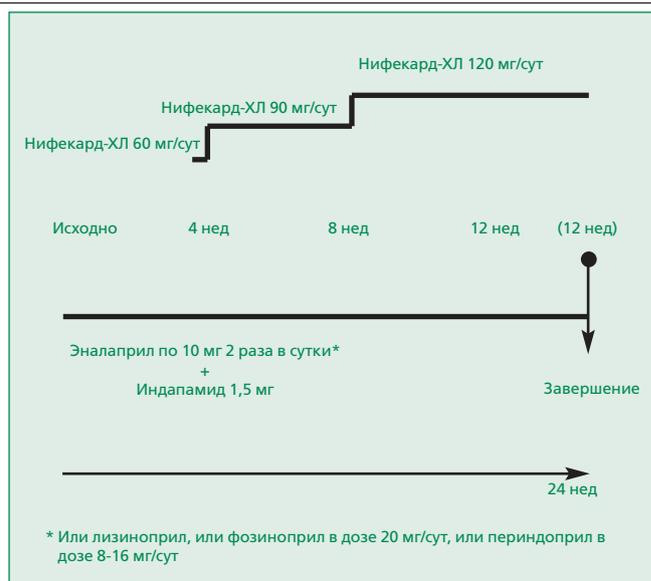


Рис. 1. Дизайн городской амбулаторной программы.

целевых значений АД. Больных наблюдали на протяжении 24 нед.

Для реализации первого этапа была сформирована рабочая группа из 20 терапевтов, работающих в амбулаторно-поликлиническом звене. Им была выдана специально подготовленная анкета с упрощённым заполнением данных, включающая в себя основные сведения о пациенте и о его болезни, результаты лабораторно-инструментальных исследований, информацию о проводимой антигипертензивной терапии и её эффективности.

В качестве схемы терапии была выбрана комбинация из 3 групп препаратов – ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), тиазидоподобного диуретика (индапамида) и антагониста кальция дигидропиридинового ряда. Выбор индапамида

Таблица 1. Комбинации классов антигипертензивных препаратов.

Комбинация	доля больных, %	Комбинация	доля больных, %
БАБ+иАПФ+Д*	20,7	АИР+БАБ+иАПФ+Д*	2,1
АКК+иАПФ+Д*	15,6	АИР+иАПФ+Д*	1,5
иАПФ+Д	11,9	АРАII+иАПФ+АКК+Д*	1,5
АКК+БАБ+иАПФ+Д*	10,4	АРАII+иАПФ+БАБ+Д*	1,5
БАБ+Д	6,8	АРАII+иАПФ	0,7
АКК+БАБ+Д*	5,9	АКК	0,7
иАПФ+БАБ	5,2	Д	0,7
АКК+Д	5,2	АКК+БАБ+иАПФ	0,7
АКК+иАПФ	3,7	АКК+БАБ	0,7
иАПФ	3,1	АИР+БАБ+АКК+Д*	0,7

Примечание. АИР – агонист имидазолиновых рецепторов, АРАII – антагонист рецепторов к ангиотензину II, АКК – антагонист кальциевых каналов, БАБ – бета-адреноблокатор, Д – диуретик, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, * - комбинация, характеризующая рефрактерность к терапии

и иАПФ был предоставлен врачам, вошедшим в программу. Обязательным условием явилось назначение иАПФ в дозе, адекватной 20 мг/сут эналаприла малеата. В качестве антагониста кальция был выбран нифедипин-ХЛ-60 мг (Нифекард-ХЛ, фирма ЛЕК). Это обусловлено оптимальной, на наш взгляд, дозировкой нифедипина в суточной дозе препарата, равной 60 мг, а также возможностью однократного приёма. При этом было предложено титровать дозу только нифедипина-ХЛ (рис. 1).

Статистический анализ включал определение средних арифметических значений признаков, проведение корреляционного и логистического двухфакторного регрессионного анализа. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Терапевтами, участвующими в программе, было выделено 200 пациентов, страдающих рефрактерной АГ. Терапия, проводимая до включения в программу, была заменена на предложенный вариант трёхкомпонентной терапии. Варианты предшествующей терапии представлены в табл. 1; наиболее часто применялась комбинация бета-адреноблокатора, ингибитора АПФ и диуретика.

Истинная рефрактерность к терапии выявлена в 59,9% случаев. У 40,1% пациентов наблюдалась псевдорезистентная АГ: недостаточный контроль АД был обусловлен либо отсутствием в терапии диуретика, либо терапией одним или двумя препаратами. Эти пациенты также были включены в программу, поскольку требовали коррекции схемы антигипертензивной терапии.

В терапии рефрактерной АГ врачи отдавали предпочтение диуретикам, ингибиторам АПФ, бета-адреноблокаторам и антагонистам кальция (рис. 2). При этом в большинстве случаев пользовались генерическими препаратами (рис. 3). Исключение составили антагонисты рецепторов к ангиотензину II. Наиболее широко применялись генерические антагонисты кальциевых каналов и бета-адреноблокаторы. В 6,3% случаев больные получали препараты, не относящиеся к основным классам антигипертензивных препаратов.

Рефрактерная АГ встречалась в основном в пожилом возрасте (средний возраст больных составил $61,4 \pm 2,3$ лет). Среди пациентов одинаково часто встречались лица мужского (44,8%) и женского (55,2%) пола. Длительность АГ составила в среднем 10,9 лет, при этом антигипертензивная терапия применялась только на протяжении последних 6,2 лет. У подавляющего большинства больных имелась 4-я (51,1%) и 3-я степени риска (37,2%). III стадия болезни регистрировалась у 52,4% больных, II стадия – у 47,6%. Несмотря на то, что все пациенты до участия в



Рис. 2. Частота назначения отдельных классов антигипертензивных препаратов.



Рис. 3. Соотношение оригинальных и генерических препаратов в предшествующей антигипертензивной терапии.

программе принимали антигипертензивную терапию, у 75,2% наблюдалась 3-я степень АГ. Все пациенты имели избыточный вес (индекс массы тела – $30,7 \pm 0,3$ кг/м²), 87% больных – повышенный уровень общего холестерина ($6,3 \pm 0,13$ ммоль/л).

Неконтролируемая АГ катализирует атеросклеротические изменения в сосудистой стенке, приводя к формированию тяжёлых сосудистых поражений. Сердечно-сосудистые осложнения наблюдались в 58,6% случаев: ишемическая болезнь сердца – в 46,8%, перенесенный инфаркт миокарда – в 9%, мозговой инсульт – в 7,6% случаев.

При выяснении возможных причин развития рефрактерной АГ было установлено, что 30,3% пациентов страдали хроническим пиелонефритом, 3,4% – хроническим гломерулонефритом; хроническая почечная недостаточность была зарегистрирована в 6,2% случаев,

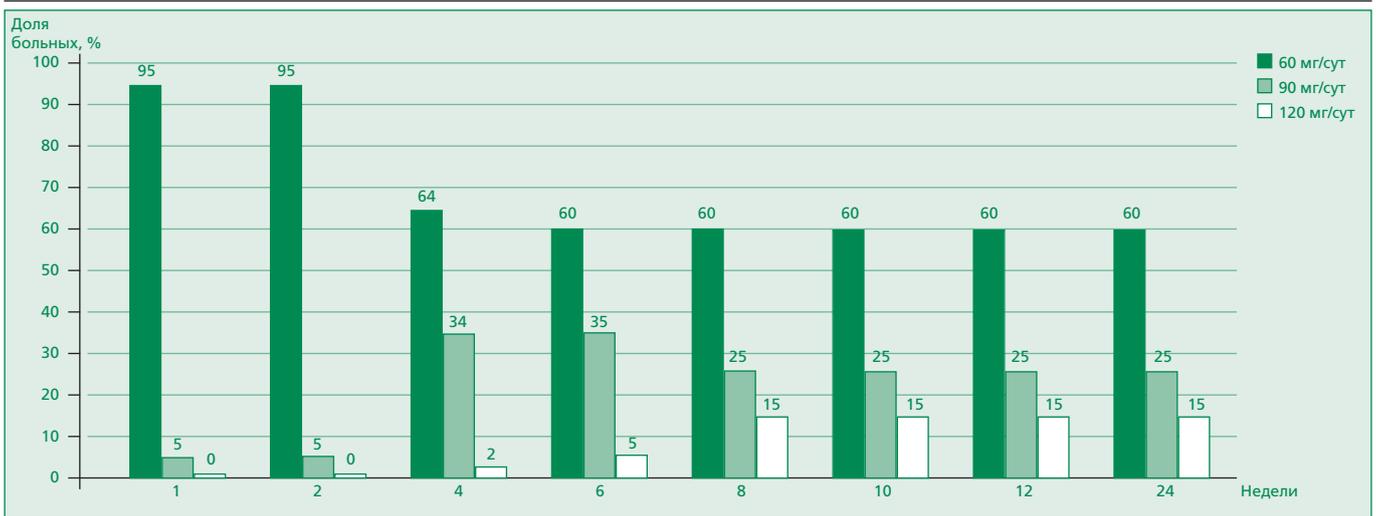


Рис. 4. Титрование дозы препарата Нифедкард-ХЛ.

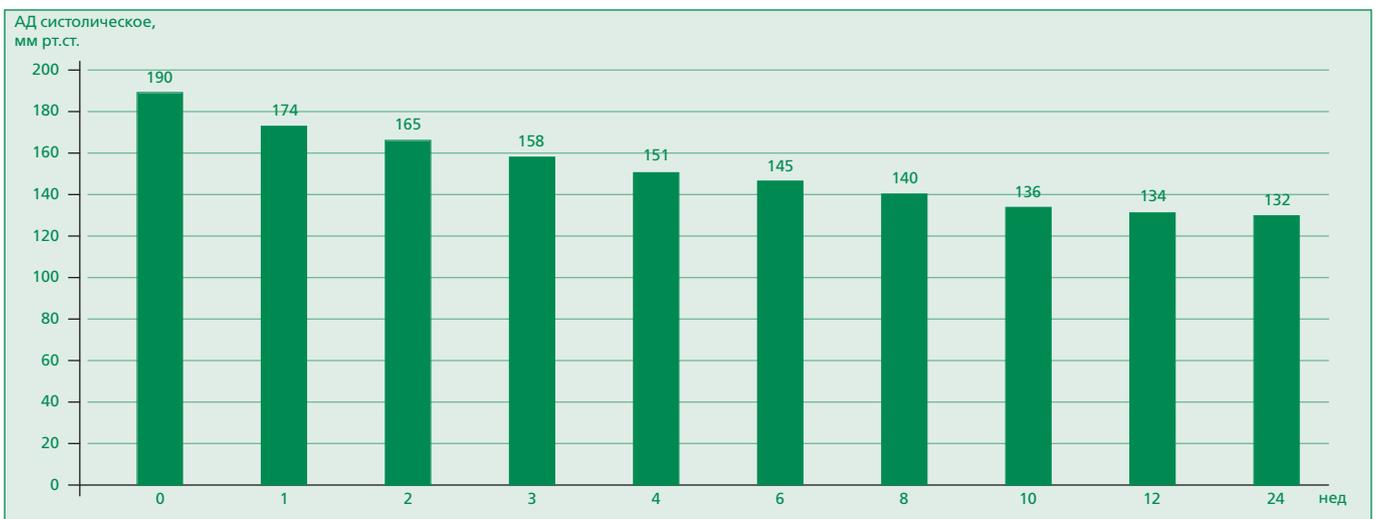


Рис. 5. Динамика САД.

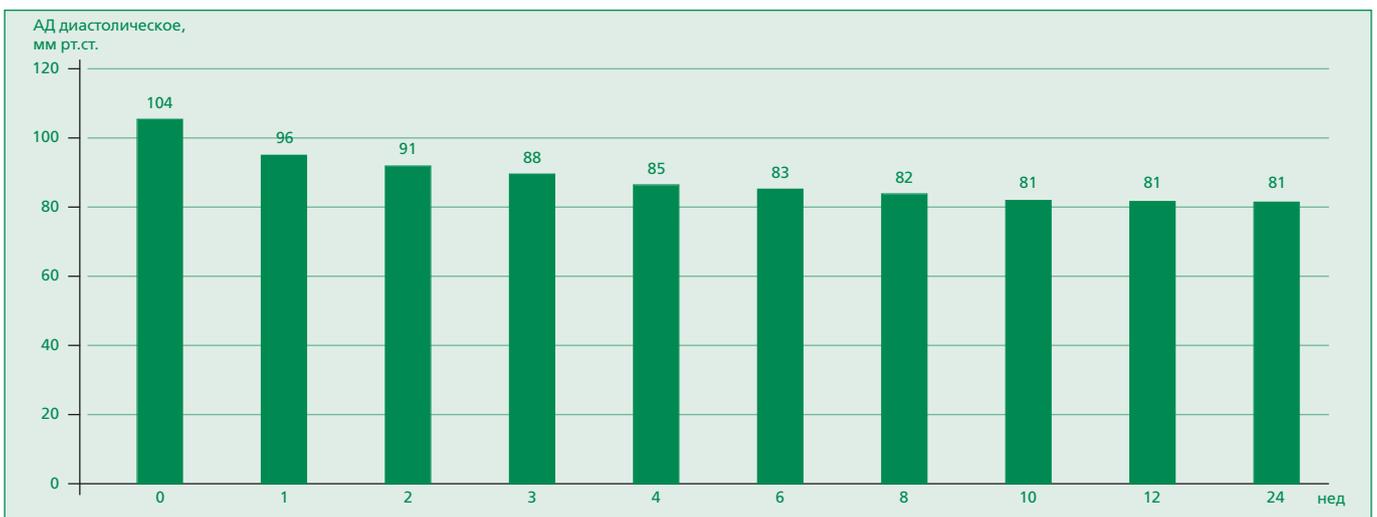


Рис. 6. Динамика ДАД.

то есть у каждого 16-го пациента. Выявлена положительная связь (по Пирсону) между исходными уровнями САД, ДАД и креатинином крови ($r=0,41$, $p<0,05$; $r=0,45$, $p<0,03$, соответственно), а также положи-

тельная связь между исходным уровнем САД и стадией хронической почечной недостаточности (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $R=0,54$, $p<0,01$). Хроническая почечная патология является важным

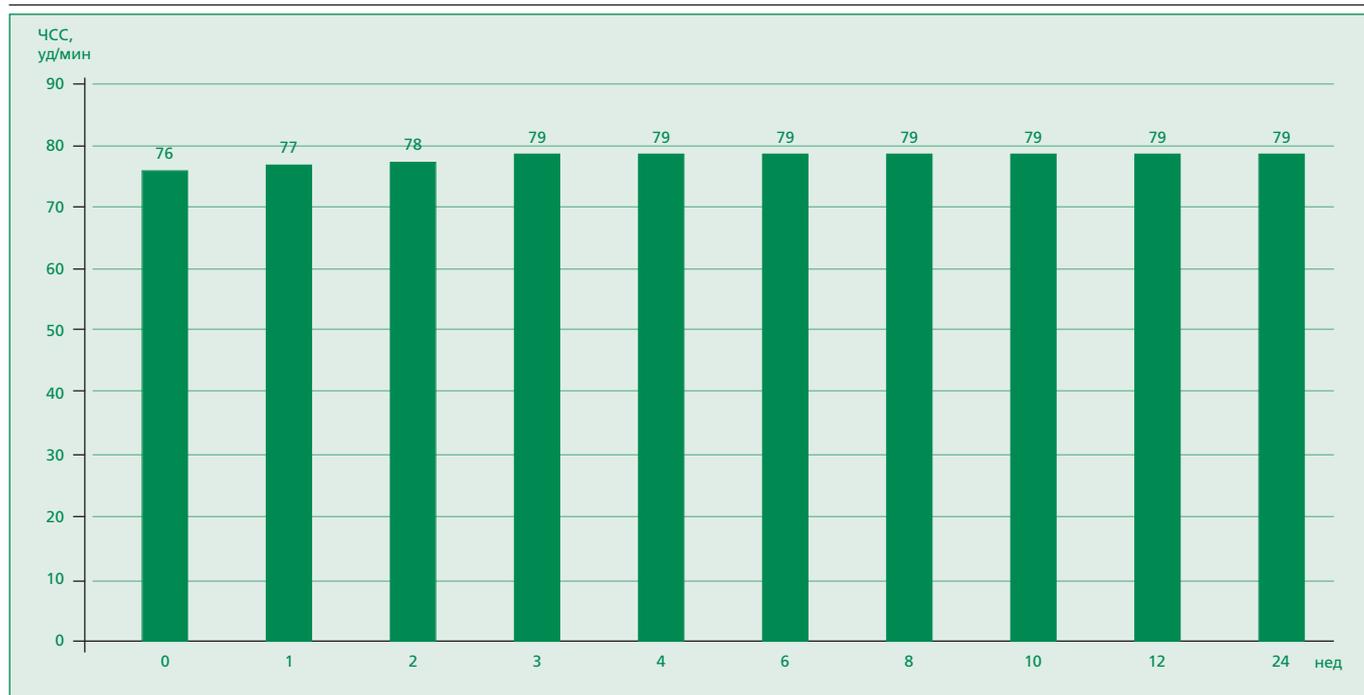


Рис. 6. Динамика ЧСС.

фактором рефрактерности и злокачественности АГ. Вместе с тем поражение почек наиболее часто является не причиной, а следствием АГ и обозначается как гипертонический нефроангиосклероз.

Все больные в соответствии с программой получали оригинальный индапамид в дозе 1,5 мг, 95% – энalapрил, в остальных случаях применялись другие ингибиторы АПФ. В 60% случаев исходная доза Нифедарда-ХЛ - 60 мг сохранилась до конца наблюдения, в 25% случаев требовалось её увеличение до 90 мг/сут, а в 15% случаев – до 120 мг/сут (рис. 4).

В процессе терапии наблюдалось снижение средних значений САД с 190 до 132 мм рт. ст., ДАД – с 104 до 81 мм рт. ст. (рис. 5, 6). Несмотря на большие дозы Нифедарда, частота сердечных сокращений не увеличивалась (рис. 7).

Ни в одном случае не было зарегистрировано побочных реакций, которые бы потребовали прекращения лечения. В 6% случаев наблюдалась пастозность стоп, прошедшая спустя 6-10 нед терапии, у 2 пациентов пастозность стоп сохранялась на протяжении 24 нед. В 1,5% случаев отмечено незначительное покраснение лица, субъективно переносившееся пациентами хорошо и не потребовавшее отмены препарата. В 0,75% случаев наблюдалась легкая тошнота, прошедшая спустя 3 нед от начала коррекции лечения.

Целевые значения АД были достигнуты в 94% случаев. При проведении логистического регрессионного анализа было показано влияние общего холестерина, индекса массы тела и окружности талии и уровня

креатинина крови на достижение целевых уровней АД. Вероятность контроля АГ снижалась при повышении значений этих параметров.

Выводы

1. При анализе рефрактерных форм АГ отмечается высокий удельный вес псевдорезистентности (40,1%), обусловленной включением в схему терапии больных, не достигших целевых значений АД, менее 3 антигипертензивных препаратов.

2. Высокая распространённость почечной патологии, особенно хронического интерстициального воспаления, при рефрактерной АГ, подтверждает роль ренальных механизмов в её формировании.

3. Применение трёхкомпонентной терапии с включением в схему терапии иАПФ, индапамида и нифедипина-ХЛ позволяет эффективно контролировать АД при рефрактерной и псевдорезистентной формах АГ.

Литература

- 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
- The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *Hypertension* 2003;42:1206-52
- Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваск тер профилактикт 2004; (прил.):1-20.
- Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Секреты артериальной гипертензии: ответы на Ваши вопросы. М.: Солвей Фарма. 2004.