

Анализ возможных предикторов неэффективного контроля артериальной гипертензии при использовании двухкомпонентной антигипертензивной терапии

Т.О. Кот, О.Н. Крючкова

Analysis of possible predictors of ineffective blood pressure control with two-drug combination therapy

T.O. Kot, O.N. Kryuchkova

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Ключевые слова: артериальная гипертензия, двойная антигипертензивная терапия, контроль артериального давления, предикторы

Резюме

Анализ возможных предикторов неэффективного контроля артериальной гипертензии при использовании двухкомпонентной антигипертензивной терапии

Т.О. Кот, О.Н. Крючкова

В настоящее время у подавляющего большинства пациентов с артериальной гипертензией рекомендуется стратегия стартового назначения двух антигипертензивных лекарственных средств при артериальной гипертензии (АГ). Однако достичь эффективного контроля артериального давления (АД) с применением стартовой двойной терапии возможно не у всех пациентов, что приводит к необходимости усиления медикаментозного лечения путем добавления третьего антигипертензивного агента. Данный факт, а также отсутствие алгоритма прогнозирования достижения целевых уровней АД диктует необходимость поиска предикторов достижения контроля при использовании двух гипотензивных препаратов.

Цель исследования: улучшить качество жизни пациентов с АГ путем выявления предикторов достижения контроля АД при применении стартовой двойной антигипертензивной терапии.

Материал и методы: Исследование проводилось с участием 88 пациентов с гипертонической болезнью. Критериями включения были: добровольное согласие на участие, неконтролируемая АГ, отсутствие базисной антигипертензивной терапии в течение минимум 1 месяца, высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск (ССР). Обследование выполнялось в соответствии с действующим

Крючкова Ольга Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: kryuchkova62@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Кот Татьяна Олеговна – аспирант кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: petr_ugadaev@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

щими стандартами. Проводился комплексный анализ факторов ССР, поиск признаков бессимптомного поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний. Статистическая обработка данных производилась с помощью программ MedStat, «Statistica 10».

Результаты: уровень эффективного контроля АД при применении стартовой двойной антигипертензивной терапии составил 33,3%. Предикторами отсутствия эффективного контроля служили фактор возраста, снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), гипергликемия, ожирение, гиперурикемия, гипертрофия левого желудочка. При межгрупповом сравнении выявлены достоверно более высокие средние показатели АД у неответчиков на стартовую двойную антигипертензивную терапию.

Выводы: отсутствие единых алгоритмов прогнозирования эффективности двухкомпонентной терапии диктует необходимость дальнейшего изучения проблемы. При этом, более высокие уровни АД и более высокий ССР, а также поражение органов-мишеней прогнозируют трудности для адекватного контроля АД и предполагают необходимость более агрессивного стартового лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, двойная антигипертензивная терапия, контроль артериального давления, предикторы

Abstract

Analysis of possible predictors of ineffective blood pressure control with two-drug combination therapy

T.O. Kot, O.N. Kryuchkova

Currently a strategy of initial two-drug combination therapy for treatment of arterial hypertension is recommended. However, not all patients can achieve effective blood pressure (BP) control with the two drugs, which necessitates augmenting drug treatment by adding a third blood pressure lowering drug. This fact, as well as the absence of an algorithm for predicting the achievement of target BP levels, dictates the need to search for predictors of achieving BP control.

The aim of the study: to improve the quality of patients' life by identifying predictors of achieving BP control when prescribing an initial two-drug combination therapy.

Material and methods: The study included 88 patients with essential hypertension. Inclusion criteria were: voluntary consent, uncontrolled hypertension, absence of basic pressure lowering drug treatment for at least 1 month, high and very high cardiovascular risk (CVR). The survey was carried out in accordance with applicable standards. A comprehensive analysis of CVR factors, a search for signs of asymptomatic target organ damage and associated clinical conditions were carried out. Statistical data processing was carried out using the MedStat and Statistica 10 programs.

Results: the effectiveness of initial two-drug combination therapy was 33.3%. The predictors of non-effective BP control were age, decreased high-density lipoprotein, hyperglycemia, obesity, hyperuricemia, left ventricular hypertrophy. Intergroup comparison revealed significantly higher mean BP values in non-responders.

Conclusions: the absence of unified algorithms for predicting the effectiveness of two-drug combination therapy dictates the need for further study of the problem. At the same time, higher BP levels and a higher level of CVR, as well as target organ damage, predict difficulties for adequate BP control and suggest the need for more aggressive treatment.

Key words: arterial hypertension, two-drug combination therapy, blood pressure control, predictors

Принимая во внимание результаты исследования SPRINT, Американский колледж кардиологов и Американская кардиологическая ассоциация в 2017 году опубликовали рекомендации по применению стартовой двойной антигипертензивной терапии у пациентов со 2-й стадией артериальной гипертензии (АГ) и средним артериальным давлением (АД), превышающим целевой уровень на 20/10 мм рт. ст. [1]. В последующем Европейское общество кардиологов и Европейское общество гипертонии также закрепили положение о применении, в качестве первого шага терапии, двух гипотензивных лекарственных средств у большинства больных, требующих медикаментозного ле-

чения [2]. Воздействие сразу на несколько звеньев патогенеза должно способствовать ускорению достижения целевых уровней АД у пациентов с гипертонией, ведь известно, что адекватный контроль приводит к снижению смертности и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ, в частности, снижает частоту смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) на 20-25%, а острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) – на 35-40% [3, 4].

Однако достичь эффективного контроля АД с применением стартовой двойной терапии возможно не у всех пациентов, что приводит к необходимости усиления медикаментозного лечения путем до-

бавления третьего антигипертензивного агента [2]. Важной и нерешенной задачей при этом является отсутствие единого алгоритма, позволяющего прогнозировать эффективность контроля АД при применении стартовой двойной терапии у конкретного больного. Выявление предикторов контроля необходимо для прогнозирования результатов лечения, что будет способствовать сокращению сроков подбора адекватной медикаментозной стратегии и возможности раннего назначения многокомпонентных фиксированных комбинаций, повышающих приверженность к лечению [2, 5].

Цель исследования

Повысить эффективность контроля АД, улучшить качество жизни пациентов с АД путем выявления предикторов достижения контроля АД при применении стартовой двойной антигипертензивной терапии.

Материал и методы

Исследование проводилось с участием 88 пациентов с гипертонической болезнью: 41 мужчина (46,6%) и 47 женщин (53,4%). Средний возраст участников составил $58,0 \pm 1,5$ лет. Диагностика АД, формулировка диагноза и назначение стартовой двойной терапии проводилось в соответствии с действующими национальными клиническими рекомендациями «Артериальная гипертензия у взрослых» (2020 год) и рекомендациями Европейского общества кардиологов/ Европейского общества гипертонии (2018 год). Набор пациентов проводился на базе отделения кардиологии ГБУЗ РК «Симферопольская городская клиническая больница № 7». Всем пациентам с неконтролируемой АД при госпитализации назначена стартовая двойная антигипертензивная терапия. Использовались основные группы гипотензивных лекарственных средств: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, тиазидные / тиазидоподобные диуретики. В качестве первичного контроля АД принимался уровень $< 140/90$ мм рт. ст. у всех пациентов, у пациентов моложе 65 лет в дальнейшем старались достичь АД $< 130/80$ мм рт.

Критериями включения были: добровольное согласие на участие, неконтролируемая АД, отсутствие базисной антигипертензивной терапии в течение, как минимум, 1 месяца, высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск (ССР). Из исследования исключались пациенты с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, чье состояние требовало назначения резервных антигипертензивных препаратов, а также с диагностированной ИБС, некоронарогенными заболеваниями миокарда, хронической сердечной недостаточностью III и выше функционального класса, врожденными и приобретенными пороками сердца (гемодинамически значимыми),

клинически значимыми нарушениями сердечного ритма и проводимости. Также критериями исключения служили текущие злокачественные новообразованиями любой локализации, 5-летний период после лечения по поводу онкологического заболевания, беременность и период лактации, тяжелые заболевания печени, легких, хроническая болезнь почек 5 стадии и гемодиализ.

Обследование проводилось в соответствии с действующими стандартами. В том числе, определялись показатели липидограммы, углеводного обмена, уровень сывороточного креатинина (с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI), регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях, суточный мониторинг артериального давления (СМАД), эхокардиография (эхоКГ) с расчетом индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) по формуле Американской ассоциации эхокардиографии.

В качестве статистического инструмента для обработки полученных данных использовали программы MedStat, «Statistica 10». Для определения нормальности распределения использовали критерии Шапиро-Уилка, Хи-квадрат. При нормальном распределении данные представляли в формате $M \pm m$, где M – среднее, m – ошибка среднего, при альтернативном – в формате $Me (Q1; Q3)$, где Me – медиана, $Q1$ и $Q3$ – 1 и 3 квартиль соответственно. В зависимости от типа распределения использовались параметрические и непараметрические критерии. Различия принимались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На основании критерия эффективности двухкомпонентного лечения, группа разбита на 2 подгруппы: 1-я – пациенты, достигшие эффективного контроля АД при применении двух агентов ($n=29$); 2-я – пациенты, нуждающиеся в добавлении третьего антигипертензивного препарата ($n=59$). Уровень эффективного контроля АД при применении двух антигипертензивных молекул составил 33,3%.

Анализ жалоб при поступлении не выявил достоверно значимых различий в двух группах ($p > 0,05$), при этом наиболее частыми жалобами (более 50% респондентов) являлись общая слабость, повышенная утомляемость, головокружение, головная боль диффузного, давящего характера, больше локализованная в затылочной области, шум в голове и ушах, шаткость походки.

Проведен анализ факторов риска у пациентов с АД. Межгрупповое сравнение по гендерному признаку не показало достоверных различий между группами ($p=0,997$). Критерий возраста (для мужчин ≥ 55 лет, для женщин ≥ 65 лет) играл важную роль в прогнозировании достижения целевых уровней АД. Возрастной фактор ССР встречался у 28,6% в группе респондеров, и у 54,2% – нонреспондеров ($p=0,044$). Частота курения (в настоящем и прошлом) была со-

поставима и составила 31,0 и 37,3% в 1-й и 2-й группах, соответственно ($p=0,735$).

Установлено, что у подавляющего большинства участников исследования (86,2% в 1-й группе и 81,4% во 2-й группе) имелась гиперхолестеринемия. Удалось установить достоверно значимые различия между уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) при межгрупповом сравнении (снижение у 34,5% против 69,5%; $p=0,004$). Таким образом, уровень ЛПВП был значительно ниже в группе неответчиков на двойное лечение. Суммарно фактор дислипидемии встречался примерно с одинаковой частотой (89,7 и 88,1%, соответственно).

Что касается уровня глюкозы крови, сравнение центральных тенденций в двух группах и не показало достоверных различий ($p=0,298$): в 1-й группе уровень средний глюкозы составил 5,2 (4,8; 5,5) ммоль/л, во 2-й – 5,4 (4,8; 6) ммоль/л. Тем не менее, гипергликемия чаще встречалась у пациентов, не достигших контроля при применении двух антигипертензивных агентов ($p=0,04$).

Анализ индекса массы тела (ИМТ) показал, что в первой группе было больше пациентов с избыточной массой тела (79,3%), тогда как во второй группе чаще встречалось ожирение 1-3 степеней (49,2%), а предожирение наблюдалась лишь у 35,6% пациентов.

Уровень мочевой кислоты был статистически выше в группе нонреспондеров по сравнению с группой контроля ($432,8 \pm 12,73$ мкмоль/л против $386,8 \pm 11,75$ мкмоль/л, соответственно) ($p=0,01$), также повышение уровня уратов достоверно чаще встречалось во 2 группе: 76,3% против 46,9% в 1-й группе ($p=0,038$).

Частота встречаемости других факторов риска при межгрупповом сравнении была сопоставима: ЧСС более 80 ударов в минуту ($p=0,974$), отягощенный семейный анамнез развития сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте (<55 лет для мужчин и < 65 лет для женщин) ($p=0,862$), гиподинамия ($p=0,905$), ранняя менопауза у женщин ($p=0,876$).

ЭКГ-критерии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) встречались достоверно чаще в группе неответчиков (61,0% против 31,1%) ($p=0,016$). Аналогичное распределение получено и по данным эхокардиографии (эхоКГ) (52,2% против 37,9%). При этом величина ИММЛЖ достоверно различалась в двух группах ($p=0,049$): 97 (85; 107) г/м² и 97 (104; 117) г/м² в 1-й и 2-й группах, соответственно. Таким образом, как по данным ЭКГ, так и по данным ЭхоКГ, неответчики на двойную антигипертензивную терапию достоверно чаще имели признаки ГЛЖ и большие значения ИММЛЖ, что свидетельствует о более частом и продвинутом бессимптомном поражении сердца у пациентов, нуждающихся в назначении трех антигипертензивных препаратов.

Уровень креатинина и СКФ были сопоставимы. Так, уровень сывороточного креатинина составил $101,4 \pm 2,09$ мкмоль/л в 1 и $99,93 \pm 2,56$ мкмоль/л

во 2 группе ($p=0,625$), а СКФ $63,86 \pm 2,68$ мл/мин и $63,75 \pm 2,35$, соответственно ($p=0,976$). Частота встречаемости хронической болезни почек (ХБП) С3а стадии и выше также не отличалась ($p=0,889$).

Установлено, что во 2 группе 2 пациента (3,4%) перенесли ОНМК, в то время как в 1-й группе таких пациентов не было ($p=0,81$). Установленный диагноз сахарного диабета 2 типа наблюдался у 1 пациента в 1-й группе – 3,4%, а во 2-й группе – у 5 человек ($p=0,981$).

Анализ показателей СМАД до назначения антигипертензивной терапии позволил выявить следующие закономерности:

1. статистически значимое повышение показателей СМАД по сравнению с нормативными параметрами в обеих группах;
2. показатели среднего дневного, ночного и суточного САД, среднего ночного ДАД, среднего ночного и суточного АД, среднего ночного и суточного ПАД были достоверно выше во 2-й группе ($p < 0,05$);
3. показатели дневного и суточного ИНД САД, суточного ИНД АД были достоверно выше в группе 2 ($p < 0,05$);
4. вариабельность АД в группе 1 и 2 была сопоставима по всем показателям;
5. в группе 2 достоверно чаще встречался патологический суточный профиль «night-peaker» как при изучении ДАД, так и при изучении САД. Подробно показатели СМАД приведены в таблице 1.

Анализ суточной динамики САД продемонстрировал, что в группе нонреспондеров на двойную антигипертензивную терапию достоверно чаще встречался неблагоприятный суточный профиль «night-peaker» (13,8% против 39,0%, $p=0,031$). Аналогично профилю САД, наблюдалось статистически достоверно более частое ночное повышение ДАД в группе 2 – профиль «night-peaker» обнаружил себя у 23,7% испытуемых и у 3,4% – в 1 группе ($p=0,044$). Необходимо обозначить, что с точки зрения неблагоприятной прогностической значимости ночное АД превосходит дневное, при этом суточная вариабельность АД является прогностическим признаком. Это подтверждается тем фактом, что ночное снижение АД менее чем на 10% у пациентов, получающих антигипертензивную терапию, может указывать на недостаточный эффект лечения и высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, несмотря на достижение целевого уровня АД по данным офисных измерений [6, 7].

Таким образом, установлены предикторы отсутствия эффективного контроля АД при применении двух антигипертензивных агентов: возрастной фактор риска, снижение ЛПВП, гипергликемия, ожирение, гиперурикемия, ГЛЖ. Стоит отметить тот факт, что результаты исследований в этой области неоднородны. Так, ряд авторов выделяет предикторы неэффективного контроля АД: принадлежность к мужскому полу, пограничные значения при измерении офисного АД (130-139/80-89 мм рт.

Литература

ст.), высокий ССР (положительный статус курения, нарушения углеводного обмена, наличие поражения органов-мишеней) [8, 9]. Г.Е. Ройтберг сообщает о высокой частоте скрытой неконтролируемой АГ у пациентов с сахарным диабетом, ожирением и ГЛЖ [6]. В другом исследовании предикторы представлены курением, наличием сахарного диабета и отягощенным семейным анамнезом по нарушениям углеводного обмена [10]. Данные Национального обследования состояния здоровья и обследований 1988-2008 годов показали, что пожилой возраст, черная раса, ожирение, хроническое заболевание почек и высокий ССР были связаны с неэффективностью лечения АГ [11].

В исследовании ASCOT предикторами развития резистентной гипертензии были более высокие исходные уровни САД, мужской пол, сахарный диабет, ГЛЖ, повышенный ИМТ, повышение уровня глюкозы в плазме натощак и более высокое потребление алкоголя [12]. Схожие результаты получены в исследовании N. Naser (2016), показавшем, что, несмотря на комбинированное лечение, большинство пациентов не достигает контроля АД (78%), при этом частота скрытой неконтролируемой АГ составила 32,1%, а ее предикторами были мужской пол и высокий ССР (положительный статус курения, ожирение и сахарный диабет), а главную роль в неэффективном контроле сыграло ночное повышение АД (у 22,3% против дневного у 10,1% пациентов, $p = 0,001$) [13, 14].

Подводя итоги, отметим, что более высокие уровни АД и более высокий ССР, а также поражение органов-мишеней прогнозируют трудности для адекватного контроля АД и предполагают необходимость более агрессивного стартового лечения. Таким образом, может быть оправдано более раннее использование многокомпонентной терапии. Такая стратегия может предотвратить или замедлить развитие резистентности и снизить риск сердечно-сосудистых событий и смерти.

Выводы

1. Среди пациентов с АГ высокого и очень высокого ССР уровень эффективного контроля АД при применении стартовой двойной антигипертензивной терапии наблюдался в 33,3% случаев.

2. Установлены предикторы отсутствия эффективного контроля АД при применении двух антигипертензивных агентов: возрастной фактор риска, снижение ЛПВП, нарушение гликемии натощак и НТГ, ожирение, гиперурикемия, ГЛЖ.

3. При межгрупповом сравнении выявлены достоверно более высокие средние показатели АД у неответчиков на стартовую двойную антигипертензивную терапию.

4. В группе неэффективного контроля АД достоверно чаще встречался патологический суточный профиль «night-peaker» как при изучении ДАД, так и при изучении САД.

1. 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: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / P. K. Whelton [et al.] // *Hypertension*. – 2018. – Vol.71, №6. – P. 1269-1324.
2. 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) / B. Williams [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol.39. – P. 3021-3104.
3. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials / M. Böhm [et al.] // *Lancet*. – 2017. – Vol.389, №10085. – P. 2226-2237.
4. Загидуллин, Н. Ш. Алгоритм повышения эффективности контроля артериального давления при артериальной гипертензии / Н. Ш. Загидуллин, А. Ф. Гарева, Н. Н. Сухарева // *РМЖ*. – 2017. – Т.25, №20. – С. 1429-1434.
5. Treatment adherence and quality of life in patients on antihypertensive medications in a Middle Eastern population: adherence / I. Alhaddad, O. Hamoui, A. Hammoudeh, S. Mallat // *Vasc Health Risk Manag.* – 2016. – Vol.12. – P. 407-413.
6. Ройтберг, Г. Е. Контроль эффективности гипотензивной терапии: сопоставление офисных измерений и показателей суточного мониторинга артериального давления / Г. Е. Ройтберг, П. А. Сластникова, О. Е. Платонова // *Архив внутренней медицины*. – 2014. – Т.6, №20. – С. 14-18.
7. Circadian pattern of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with and without type 2 diabetes / D. E. Ayala [et al.] // *Chronobiol Int.* – 2013. – Vol.30, №1-2. – P. 99-115.
8. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension / J. R. Banegas [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol.35, №46. – P. 3304-3312.
9. Independent predictors of effective blood pressure control in patients with hypertension on drug treatment in Brazil / F. F. C. FilhoPinto [et al.] // *J ClinHypertens.* – 2018. – Vol.20, №9798. – P. 125-132.
10. Masked uncontrolled hypertension: Prevalence and predictors / G. Youssef [et al.] // *The Egyptian Heart Journal*. – 2018. – Vol.70. – P. 369-373.
11. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008 / B. M. Egan [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol.124, №9. – P. 1046-1058.
12. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk / A. K. Gupta [et al.] // *J Hypertens.* – 2011. – Vol.29, №10. – P. 2004-2013.
13. Blood Pressure Control in Hypertensive Patients, Cardiovascular Risk Profile and the Prevalence of Masked Uncontrolled Hypertension (MUCH) / N. Naser [et al.] // *Med Arch.* – 2016. – Vol.70, №4. – P. 274-279.
14. Gorostidi, M. Combination therapies for hypertension – why we need to look beyond RAS blockers / M. Gorostidi, A. de la Sierra // *Expert Rev ClinPharmacol.* – 2018. – Vol.11, №9. – P. 841-853.