

УДК 616.12-008.331.1+615.225

# Резистентна артеріальна гіпертензія: аналіз багатокомпонентної комбінованої антигіпертензивної терапії

О.Г. Обертинська

*Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *резистентна артеріальна гіпертензія, комбінована терапія*

Значну проблему сучасної кардіології становить артеріальна гіпертензія (АГ), резистентна до лікування. Неконтрольована АГ різко збільшує серцево-судинний ризик та сприяє виникненню ураження органів-мішеней, адже чим вищий рівень артеріального тиску (АТ), тим більший ризик розвитку мозкового інсульту, ішемічної хвороби серця (ІХС) та передчасної смерті [1, 3]. АГ визначають як резистентну до лікування, коли терапевтичні стратегії, які передбачають відповідні заходи з модифікації способу життя в комбінації з лікуванням діуретиком та двома іншими антигіпертензивними препаратами (АГП), що належать до різних класів (але у схемі не обов'язково має бути антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів), у адекватних дозах не забезпечують зниження АТ менше 140/90 мм рт. ст. [13]. Незважаючи на всебічне висвітлення у спеціалізованій літературі тактики ведення хворих на АГ та величезний перелік сучасних АГП, кількість пацієнтів з резистентною АГ (РАГ) залишається досить великою – 5–30 % у загальній популяції пацієнтів з АГ [8, 13, 23]. За даними дослідження RUSH, основна причина РАГ – нераціональний режим медикаментозної терапії (у 59 % осіб) [8]. Залишається актуальною проблема неефективності фармакотерапії та продовжується пошук нових препаратів і підходів до лікування. У рекомендаціях Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії та в рекомендаціях Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (2013 р. [13] питання лікування РАГ висвітлено стисло, а схеми багатокомпонентного комбіно-

ваного лікування РАГ не конкретні, тому на практиці вибір окремих класів АГП та послідовність складання комбінацій пацієнтам з РАГ – досить складне завдання для лікарів.

Мета роботи – провести аналіз багатокомпонентної комбінованої антигіпертензивної терапії та визначити шляхи оптимізації комбінованого лікування в пацієнтів з резистентним перебігом артеріальної гіпертензії.

## Матеріал і методи

Обстежено 47 пацієнтів з РАГ: 24 (51 %) чоловіки і 23 (49 %) жінки віком у середньому (56,03±0,38) року. Середній рівень офісного АТ становив (156,07±0,81)/(97,27±0,36) мм рт. ст. Дослідження проходило у два етапи. Перший етап – відбір пацієнтів з РАГ та вивчення клінічних і лабораторно-інструментальних особливостей перебігу РАГ (матеріали й методи першого етапу дослідження детально описано в попередній публікації [2]). Другий етап – оцінка комбінованої антигіпертензивної терапії в пацієнтів з РАГ. Діагноз та стадію есенціальної АГ встановлювали після детального клініко-інструментального обстеження в умовах стаціонару із застосуванням додаткових методів обстеження, що давало змогу заперечити вторинний характер АГ, згідно з рекомендаціями ВООЗ (1999) та Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (2012). Резистентними до лікування вважали хворих, у яких на тлі модифікації способу життя при прийомі трьох і більше АГП різних класів (один із

яких діуретик) у дозах, близьких до максимальних, не вдалося досягти цільового АТ (менше 140/90 мм рт. ст.), або тих, у яких АТ контролюється прийомом 4 і більше препаратів [13]. АГ «білого халата» заперечували після добового моніторування АТ за допомогою реєстратора АВРМ-02/М (Meditech, Угорщина) згідно зі стандартним протоколом. Критеріями вилучення з дослідження були вторинна АГ, серцева недостатність IV функціонального класу (ФК) за NYHA, виражена патологія клапанів серця, низька прихильність до лікування. З метою оцінки антигіпертензивної терапії в резистентних до лікування пацієнтів вивчали лікарський анамнез, а саме регулярність прийому ліків, спектр прийнятих препаратів, дозування. Прихильність пацієнта до медикаментозної терапії оцінювали за допомогою спеціальної анкети з бальною системою. Якщо пацієнт ствердно відповідав на три і більше запитань з шести, вважалося, що прихильність такого пацієнта дуже низька [9]. Весь отриманий цифровий матеріал оброблено за допомогою пакета статистичного аналізу Microsoft Excel.

## Результати та їх обговорення

За результатами першого етапу дослідження [2] асоційовані клінічні стани діагностовано у 35 (74 %) із 47 обстежених з РАГ, нерідко в поєднанні. Поєднання РАГ та ІХС мали 24 (51 %) хворих: стабільну стенокардію напруження II–III ФК – 15 (62,6 %), гострий інфаркт міокарда/гострий коронарний синдром в анамнезі – 9 (37,4 %). Фібриляцію передсердь спостерігали у 15 (31 %) обстежених (персистентну форму – у 8 (53 %), постійну – у 7 (47 %) осіб). У 31 (66 %) хворого діагностовано хронічну серцеву недостатність (ХСН): у 25 (53,2 %) – I стадії, I–II ФК за NYHA і у 6 (12,7 %) – IIА стадії, II–III ФК за NYHA. В анамнезі інсульт/транзиторна ішемічна атака були у 12 (25 %) хворих. У більшості (57 %) пацієнтів відзначено ожиріння різного ступеня, а у половини (49 %) обстежених діагностовано метаболічний синдром (МС). Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу тривалістю до 5 років підтверджено у 7 (15 %) хворих. У 19 (40 %) осіб виявлено гіперурикемію, а у 69,1 % із них – порушення обміну ліпопротеїнів. У 60 % хворих відзначено мікроальбумінурію і у 44,5 % – зниження швидкості клубочкової фільтрації, що свідчить про гіпертензивну нефропатію з порушенням функції нирок різного ступеня майже в половини хворих

з РАГ [2]. Надзвичайно висока поширеність основних чинників ризику свідчить про підвищений серцево-судинний ризик у хворих із РАГ, і зниження рівня АТ має вирішальне значення для зниження ризику.

Незважаючи на проведення багатокомпонентної терапії, у цих пацієнтів зі складними коморбідними станами та високим серцево-судинним ризиком не вдалося досягнути цільового рівня АТ, тому важливим завданням є проведення детального аналізу терапії.

Усі пацієнти з РАГ на догоспітальному етапі отримували три і більше АГП. Усі обстежені приймали діуретик як обов'язковий компонент комбінованої терапії при резистентному перебігу АГ, 89 % пацієнтів застосовували інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), близько 75 % –  $\beta$ -адреноблокатори ( $\beta$ -АБ), 40 % хворих – дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (БКК), близько 5 % – блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II), у 8,5 % пацієнтів використовували препарати другої лінії у складі чотири- та п'ятикомпонентної терапії, при цьому 87 % приймали трикомпонентну терапію, а близько 13 % хворих приймали 4 або 5 АГП. До госпіталізації середня тривалість прийому АГП дорівнювала ( $3,8 \pm 0,2$ ) міс. Лише 11 % отримуваних АГП становили оригінальні препарати, а більшість АГП використовували у вигляді генеричних препаратів.

В табл. 1 представлено розподіл пацієнтів залежно від прийому АГП. У 45 (96 %) випадків у комбінованій антигіпертензивній терапії РАГ використовували тіазидний/тіазидоподібний діуретик. Найчастіше в комбінованій терапії з діуретиком використовували ІАПФ (89 %),  $\beta$ -АБ (74,5 %). Дигідропіридинові БКК отримували тільки 40 % хворих, БРА II – лише 4,25 % хворих.

Пацієнти отримували супутню терапію: 50 % приймали статини, майже 60 % – ацетилсаліцилову кислоту, 10 % – пероральні цукрознижувальні препарати.

Незважаючи на те, що більшість АГП застосовували в максимальних або субмаксимальних дозах (див. табл. 1), досягти цільового рівня АТ у пацієнтів не вдалося.

При багатокомпонентній терапії важливим є не тільки вибір ефективних препаратів в оптимальних дозах, а і їх раціональна комбінація. Найчастішою потрібною комбінацією (табл. 2) стало поєднання діуретика, ІАПФ і  $\beta$ -АБ (у 60 %). Рідше призначали комбінацію діуретика, дигі-

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів залежно від прийому антигіпертензивних препаратів і середні дози

Препарат	Кількість пацієнтів, абс. (%)	Середня доза, мг
<b>Діуретик</b>		
Гідрохлоротіазид	38 (81 %)	27±1
Індапамід	7 (15 %)	2,4±0,3
Торасемід	1 (2 %)	5
Верошпірон	1 (2 %)	25
<b>Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту</b>		
Еналаприл	32 (76,2 %)	35,0±1,8
Лізиноприл	9 (21,4 %)	34,0±1,9
Раміприл	1 (2,4 %)	10
<b>Бета-адреноблокатори</b>		
Бісопролол	21 (60 %)	12,0±0,7
Метопролол	11 (31,4 %)	156,0±15,7
Карведилол	2 (5,7 %)	37,5±1,9
Небіволол	1 (2,9 %)	5
<b>Блокатори кальцієвих каналів</b>		
Амлодипін	17 (89,4 %)	8,2±0,6
Ніфедипін-ретард	1 (5,3 %)	40
Нітрендипін	1 (5,3 %)	40
<b>Блокатори рецепторів ангіотензину II</b>		
Лозартан	1 (50 %)	100
Валсартан	1 (50 %)	320
<b>Препарати другої лінії</b>		
Моксинідин	1 (25 %)	0,2
Доксазозин	2 (50 %)	12,0±0,6
Клонідин	1 (25 %)	0,3

дропіридинового БКК з ІАПФ (у 17 %). Характеристику комбінованої антигіпертензивної терапії в пацієнтів з РАГ до госпіталізації представлено в табл. 2.

У більшості пацієнтів з РАГ спостерігали обґрунтоване призначення сучасних АГП з доведеною ефективністю (один із них діуретик) у різних комбінаціях. Незважаючи на прийом 3- та 4-компонентної терапії в адекватних дозах, обстежені пацієнти не досягали цільового рівня АТ. Отримані дані є приводом для пошуку нових підходів до комбінованої антигіпертензивної терапії у цієї категорії хворих.

У рекомендаціях Європейського товариства з артеріальної гіпертензії 2013 р. [13] зазначено, що в пацієнтів з РАГ необхідно перевірити ефективність препаратів, які входять у багатокомпонентну терапію, і відмінити їх, якщо ефекту немає або він мінімальний (клас рекомендацій I, рівень доказів С).

Таблиця 2

Характеристика комбінованої антигіпертензивної терапії в пацієнтів з резистентною АГ до госпіталізації

Терапія	Кількість пацієнтів, абс. (%)
ІАПФ + β-АБ + Д	28 (59,6 %)
ІАПФ + БКК + Д	8 (17 %)
Бета-АБ + БКК + Д	3 (6,4 %)
БРА II + БКК + Д	2 (4,25 %)
ІАПФ + β-АБ + БКК + Д	2 (4,25 %)
ІАПФ + БКК + Д + I	2 (4,25 %)
ІАПФ + β-АБ + БКК + Д + I	2 (4,25 %)

**Примітка.** Д – діуретик, I – препарати другої лінії.

Частота використання в комбінованій терапії ІАПФ досить висока (89 %). І хоча застосовували ІАПФ зі значною доказовою базою (еналаприл, лізиноприл), в оптимальних дозах, досягти контролю АГ не вдалося. Відомо, що при тривалому застосуванні ІАПФ може розвинутися феномен «вислизання» ангіотензину II (А II) і альдостерону [15] з функціонуванням не АПФ-залежного синтезу А II, подальшим відновленням його ефектів та збільшенням секреції альдостерону, що своєю чергою призводить до альдостерон-обумовленої АГ за рахунок затримки натрію і води. За неефективності антигіпертензивної терапії ефект «вислизання» А II і альдостерону потребує подальшого вивчення, оскільки він може бути вагомою недооціненою причиною формування резистентності до терапії при АГ з огляду на кількість пацієнтів (близько 90 %), які приймають ІАПФ.

Із діуретиків у 45 (96 %) випадків у комбінованій антигіпертензивній терапії РАГ використовували тiazидний/тiazидоподібний діуретик. З огляду на те, що в більшості пацієнтів з РАГ спостерігається ожиріння та МС, насторожує часте використання в комбінованій антигіпертензивній терапії тiazидного діуретика гідрохлоротіазиду (у середній дозі 27 мг/добу у 81 % випадків), враховуючи його несприятливий вплив на метаболічні ефекти. Рідко при лікуванні РАГ використовували тiazидоподібні діуретики (індапамід у 15 % випадків), хоча вони мають добрий гіпотензивний ефект і при цьому найменше впливають на вуглеводний та ліпідний обмін [24], що надає їм переваги при лікуванні АГ у пацієнтів з МС.

Результати досліджень останніх років свідчать про те, що пацієнти з РАГ мають надмірну затримку рідини і перевантаження об'ємом [1], і саме неадекватна терапія діуретиками може спричиняти резистентність до лікування. До

можливих причин цього можна віднести саме підвищений рівень альдостерону, який часто супроводжує РАГ, через феномен «вислизання» секреції альдостерону після періоду її зниження на тлі блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) [12, 13]. У такому випадку для досягнення цільових значень АТ і зниження альдостеронзалежних ефектів необхідне приєднання препаратів з властивостями антагоністів альдостерону, які, за результатами нашого дослідження, в комбінованій терапії використовували дуже рідко (спіронолактон у 2 % випадків). У рекомендаціях Європейського товариства з гіпертензії 2013 р. [13] щодо ведення пацієнтів з РАГ зазначено, що за відсутності протипоказань необхідно розглянути приєднання до комбінованої терапії мінералокортикоїдів (клас рекомендацій IIA, рівень доказів B).

Також рідко при лікуванні РАГ використовували петльовий діуретик торасемід (у 2 %), хоча цей діуретик внесено до переліку АГП, рекомендованих Українською асоціацією кардіологів для тривалої терапії АГ, і в численних дослідженнях доведено, що при еквівалентному антигіпертензивному ефекті порівняно з тіазидними діуретиками (гідрохлоротіазид, хлорталідон та індапамід) він значно рідше викликає гіпокаліємію і є метаболічно нейтральним. Крім безпечної інтенсифікації діуретичної терапії, за допомогою торасеміду можна досягти впливу на нейрогуморальні ланки РАГ, а саме на гіперальдостеронізм та перевантаження об'ємом. Доведено, що торасемід має антиальдостеронові властивості, в основі яких лежить здатність препарату блокувати альдостеронові рецептори в нирках і серці та гальмувати секрецію альдостерону наднирниками подібно до спіронолактону [21], що робить його перспективним при лікуванні РАГ, особливо за наявності протипоказань до застосування мінералокортикоїдів. Як петльовий діуретик він має переваги при лікуванні РАГ за наявності ниркової та серцевої недостатності, за необхідності його можна комбінувати з тіазидними/тіазидоподібними діуретиками та антагоністами альдостерону.

Рідко в комбінованій терапії РАГ призначали БРА II (у 4,2 %), хоча при еквівалентному антигіпертензивному ефекті порівняно з іншими групами АГП першого ряду сартанам притаманні додаткові органопротекторні ефекти: кардіопротекція [11], нефропротекція [6], первинна та вторинна профілактика інсульту [19], запобіган-

ня новим випадкам фібриляції передсердь у пацієнтів з АГ, ХСН, гіпертрофією лівого шлуночка і ремоделюванням лівого передсердя [16, 20], здатність позитивно впливати на пуриновий обмін [17] та поліпшення глікемічного профілю [10, 11, 14]. З огляду на часте поєднання РАГ з мікроальбумінурією/нефропатією, фібриляцією передсердь, вираженою гіпертрофією лівого шлуночка, МС та гіперурикемією частота використання БРА II при РАГ повинна бути більшою, враховуючи їх доведену здатність гальмувати ранні стадії ниркового ураження, викликати регрес гіпертрофії лівого шлуночка, позитивно впливати на метаболічні процеси та рівень сечової кислоти, знижувати частоту розвитку ЦД 2-го типу *de novo* та запобігати виникненню пароксизмів фібриляції передсердь.

За результатами проведеного дослідження слід визнати, що частка призначення  $\beta$ -АБ у комбінованій терапії РАГ досить висока (75 %). Поясненням частого використання  $\beta$ -АБ у комбінованій терапії може бути часте поєднання РАГ з ІХС, фібриляцією передсердь та ХСН тих супутніх станів, лікування котрих потребує призначення  $\beta$ -АБ. У більшості випадків при призначенні  $\beta$ -АБ лікарі віддавали перевагу сучасним препаратам цієї групи з доведеним кардіопротекторним і сприятливим впливом на прогноз захворювання (бісопролол, метопролол).

Серед використовуваних комбінацій АГП при лікуванні РАГ найбільш частою (близько 60 %) була комбінація діуретика (у 81 % – гідрохлоротіазиду), ІАПФ і  $\beta$ -АБ. Враховуючи результати нашого дослідження, пацієнти з РАГ у більшості випадків мали ожиріння, порушення вуглеводного, холестеринового та пуринового обміну, тобто МС, тому в цієї категорії хворих у комбінації з  $\beta$ -АБ доцільно надати перевагу метаболічно нейтральним діуретикам, а при необхідності призначення  $\beta$ -АБ слід надавати перевагу препаратам з вазодилаторними властивостями (небіволлол, карведилол [13]), частота призначення яких серед  $\beta$ -АБ за результатами нашого дослідження надто низька (карведилол – 5,4 %, небіволлол – 2,7 %).

Привертає увагу низька частота використання в комбінованій терапії БКК (40 %), хоча висока ефективність комбінації БКК з блокаторами РААС доведена в багатьох дослідженнях і вважається оптимальною [4, 13]. Крім того, максимальне поліпшення прогнозу забезпечує саме поєднання блокаторів РААС з БКК тривалої дії,

зокрема амлодипіном. У пацієнтів з РАГ з огляду на високий рівень АТ і дуже високий ступінь серцево-судинного ризику доцільно використовувати БКК у комбінованій терапії з ІАПФ/БРА II та діуретиком, враховуючи доведені ангіопротекторні властивості та метаболічну нейтральність, хоча при ІХС та ХСН слід надавати перевагу  $\beta$ -АБ перед БКК. У разі, якщо багатоконпонентна комбінована терапія з використанням  $\beta$ -АБ або БКК недостатньо ефективно знижує АТ, доцільно застосовувати їх комбінацію, тобто використовувати 4-компонентну терапію (ІАПФ/БРА II, діуретик, БКК та  $\beta$ -АБ). З огляду на часте поєднання РАГ з ІХС (у 51 % пацієнтів) за відсутності контролю АТ така комбінація виправдана, оскільки БКК чинять антиангінальний ефект та гальмують атеросклеротичний процес.

Незважаючи на недосягнення цільового рівня АТ трикомпонентною комбінацією ліків, досить рідко застосовували комбінацію з чотирьох та більше препаратів (близько 13 %). Серед БКК у 90 % випадків використовували амлодипін, що виправдано з огляду на доведену антигіпертензивну ефективність, безпечність та вплив на прогноз. Серед БКК не використовували лерканідипін, хоча в клінічних випробуваннях продемонстровано його антигіпертензивну ефективність у пацієнтів з тяжкою АГ або РАГ (як додаткова терапія) [5]. Крім того, є дані, що серед дигідропіридинових БКК лерканідипін володіє найбільш вираженими нефропротекторними властивостями [7, 18]. Так, дослідження ZAFRA свідчить про високу антигіпертензивну активність лерканідипіну при комбінованій терапії у хворих з хронічною нирковою недостатністю, при цьому він сприяє зменшенню протеїнурії та поліпшує функцію нирок [18]. Органопротекторні ефекти, властиві ІАПФ та дигідропіридиновим БКК III покоління, при поєднаному призначенні цих препаратів взаємно посилюються. Це особливо важливо, оскільки погіршення функції нирок різного ступеня виявляється майже в половині пацієнтів з РАГ (у 44,5 % – зниження швидкості клубочкової фільтрації, у 60 % – мікропротеїнурія) і нефропротекторні властивості лерканідипіну обумовлюють перспективність його для використання у складі комбінованої багатоконпонентної терапії в пацієнтів з РАГ з порушенням функції нирок і потребують подальшого вивчення.

Препарати другої лінії використовували рідко:  $\alpha$ -адреноблокатор доксазозин – у 2 пацієнтів та агоніст імідазолінових рецепторів моксонідин – у 1 пацієнта.

Невикористаним резервом у лікуванні РАГ є новий представник  $\alpha$ -адреноблокаторів з центральним механізмом дії – урапідил. Цей препарат має властивості  $\alpha$ -адреноблокатора і додатково виявляє центральну гіпотензивну дію. Порівняно з іншими  $\alpha$ -адреноблокаторами (наприклад, празозином або доксазозином) він майже не викликає зростання частоти скорочень серця. Його застосування визнано ефективним у разі РАГ, а також за наявності супутніх захворювань, а саме ЦД 2-го типу, дисліпідемії, гіперурикемії [23]. Комбінації урапідилу можливі з усіма іншими класами препаратів. Враховуючи часте поєднання РАГ з ожирінням та МС, серед препаратів другої лінії доцільним є використання агоністів імідазолінових рецепторів, а саме моксонідину. За ефективністю цей препарат не поступається іншим АГП, при цьому сприятливо впливає не лише на рівень АТ, а й на показники інсулінорезистентності, тому показаний у пацієнтів з МС, ожирінням, порушенням толерантності до глюкози [13].

Актуальність проблеми вартості лікарських препаратів для України не потребує обговорення, тому більша частина українських пацієнтів приймає генеричні препарати. При резистентному перебігу АГ постає питання щодо ефективності не тільки «молекули» АГП, а й виробника. Генеричні препарати з високою терапевтичною ефективністю можуть вдало заміщувати оригінальні лікарські засоби, і при лікуванні РАГ необхідно надавати перевагу лише препаратам з доведеною терапевтичною еквівалентністю генеричного та оригінального препарату. На сьогодні необхідно продовжити пошук нових шляхів у лікуванні РАГ з визначенням найбільш потужних антигіпертензивних препаратів та їх комбінацій, оскільки зниження АТ сприяє зменшенню серцево-судинного ризику при АГ незалежно від способу його досягнення.

## Висновки

1. Серед антигіпертензивних препаратів першої лінії найчастіше в лікуванні резистентної артеріальної гіпертензії використовують діуретики (100 %), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (89 %) та  $\beta$ -адреноблокатори (75 %). Блокатори кальцієвих каналів застосовували у 40 %. Найрідше використовували блокатори рецепторів ангіотензину II (4,25 %).

2. Серед діуретиків у комбінованій терапії резистентної артеріальної гіпертензії найчастіше використовували тіазидний діуретик гідрохлоротиазид у середній дозі 27 мг/добу (у 81 %), рідше – тіазидоподібний діуретик індапамід (15 %) і ще рідше – петльовий діуретик торасемід (2 %) та антагоніст альдостерону спіронолактон (2 %).

3. Найбільш поширеною багатокомпонентною комбінацією антигіпертензивних препаратів при резистентній артеріальній гіпертензії стало поєднання діуретика, інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту і β-адреноблокатора (у 60 % пацієнтів).

4. У хворих на резистентну артеріальну гіпертензію, незважаючи на недосягнення цільового рівня артеріального тиску трикомпонентною комбінацією ліків, досить рідко застосовували комбінацію з чотирьох препаратів.

5. Більшість пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією мають асоційовані клінічні стани (ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, метаболічний синдром, хронічна хвороба нирок, фібриляція передсердь), нерідко в поєднанні, та високий серцево-судинний ризик, тому вибір антигіпертензивних препаратів і їх комбінацій необхідно проводити з урахуванням метаболічних ефектів, можливих побічних дій препаратів, впливу на супутню патологію та її прогноз.

## Література

1. Бритов А.Н., Бистрова М.М. Резистентна артеріальна гіпертонія: сучасні підходи до діагностики та лікування // Рациональна фармакотерапія в кардіології. – 2007. – № 2. – С. 38–42.
2. Обертинська О.Г. Клінічні аспекти резистентної артеріальної гіпертензії // Укр. кардіол. журн. – 2014. – № 4. – С. 30–36.
3. Adler A.I., Stevens R.J., Manley S.E. et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64) // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 63 (1). – P. 225–232.
4. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288. – P. 2981–2997.
5. Barrios V., Navarro A., Esteras A. et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE Study // *Blood Press.* – 2002. – Vol. 11 (2). – P. 95–100.
6. Brenner B.M., Cooper ME, de Zeeuw D et al. The losartan renal protection study – rationale, study design and baseline characteristics of RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) // *New Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 861.
7. Dalla Vestra M. et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina) // *Diabetes Nutr. Metab.* – 2004. – Vol. 17 (5). – P. 259–266.
8. Garg J.P. et al. RUSH University Hypertension Service // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 18. – P. 619–626.
9. Girerd X., Fourcade J., Brillet G. et al. The compliance evaluation test: a validated tool for detection of nonadherence among hypertensive treated patients // *J. Hypertension.* – 2001. – Vol. 19. – P. 74.
10. Julius S., Kjeldsen S.E. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363 (9426). – P. 2022–2031.
11. Kjeldsen S.E., Dahlof B., Devereux R.B. et al., LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) Study Group. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288 (12). – P. 1491–1498.
12. Lijnen P., Staessen J., Fagard R., Amery A. Increase in plasma aldosterone during prolonged captopril treatment // *Am. J. Cardiol.* – 1982. – Vol. 49. – P. 1561–1566.
13. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 31. – P. 1281–1357.
14. McMurray J.J., Holman R.R., Haffner S.M. et al., NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events // *New Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362 (16). – P. 1477–1490.
15. Opie L.H. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: the advanced continues. – NY, 1999. – 274 p.
16. Pitt B. et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE) // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349. – P. 747–752.
17. Puig J.G. et al. Effect of eprosartan and losartan on uric acid metabolism in patients with essential hypertension // *J. Hypertension.* – 1999. – Vol. 17. – P. 1033–1039.
18. Robles N.R., Ocon J., Gomez C.F et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study // *Ren. Fail.* – 2005. – Vol. 27, № 1. – P. 73–80.
19. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. et al. Morbidity and Mortality After Stroke. Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES) // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36. – P. 1218–1226.
20. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 2388–2442.
21. Uchida T., Yamanaga K., Nishikawa M. et al. Antialdosterone effect of torasemide // *Eur. J. Pharmacol.* – 1991. – Vol. 205. – P. 145.
22. Viera A.J. Resistant hypertension // *J. Am. Board Fam. Med.* – 2012. – Vol. 25 (4). – P. 487–495.
23. Zusman R.M. The role of alpha 1-blockers in combination therapy for hypertension // *Int. J. Clin. Pract.* – 2000. – Vol. 54. – P. 36–40.
24. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomized double-blind studies // *Drug. Saf.* – 2001. – Vol. 24. – № 15. – P. 1155–1165.

Надійшла 27.01.2015 р.

## Резистентная артериальная гипертензия: анализ многокомпонентной комбинированной антигипертензивной терапии

О.Г. Обертинская

*Винницький національний медичинський університет ім. М.И. Пирогова*

**Цель работы** – провести анализ многокомпонентной комбинированной антигипертензивной терапии и определить пути оптимизации комбинированного лечения у пациентов с резистентным течением артериальной гипертензии (АГ).

**Материал и методы.** Обследовано 47 пациентов с резистентной АГ: 24 (51%) мужчины и 23 (49%) женщины в возрасте в среднем (56,03±0,38) года. Средний уровень офисного АД составил (156,07±0,81)/(97,27±0,36) мм рт. ст.

**Результаты.** Установлено, что все пациенты с резистентным течением АГ принимали диуретики, среди них преимущественно использовали гидрохлортиазид – в 81 % случаев, индапамид – в 15 %, очень редко использовали торасемид – 2 %. Наиболее часто в комбинированной терапии с диуретиком использовали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – в 89 % случаев, среди них эналаприл – в 76,2 % случаев, лизиноприл – в 21,4 %, редко использовали рамиприл – 2,4 %. Бета-адреноблокаторы назначали часто (75 %), но редко использовали препараты с вазодилатирующим эффектом (карведилол – 5,7 %, небиволол – 2,9 %). Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов принимали 40 % пациентов, из них около 90 % использовали амлодипин, значительно реже – нитрендипин и нифедипин (по 5,3 %) и не использовали лерканидипин. Неоправданно редко в комбинированной терапии резистентной АГ назначали блокаторы рецепторов ангиотензина II (4,2 % случаев).

**Выводы.** Среди различных комбинаций антигипертензивных препаратов резистентное течение АГ чаще встречается на фоне приема комбинации диуретика (преимущественно тиазидного), ИАПФ и β-адреноблокатора (60 % случаев). Следовательно, данная комбинация менее эффективна, чем другие.

**Ключевые слова:** резистентная артериальная гипертензия, комбинированная терапия.

## Resistant hypertension: analysis of multi-combination antihypertensive therapy

O.G. Obertynska

*M.I. Pyrogov Vinnytsia National Medical University, Ukraine*

**The aim** – to analyze the efficiency of multi-combination antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension.

**Materials and methods.** The work is based on the analysis of the treatment of 47 patients with treatment-resistant hypertension, among them 24 men and 23 women. The mean age of patients was 56.03±0.38 years. We studied medication history, regularity of drug intake, the drugs dosage.

**Results.** Among diuretics, patients with resistant hypertension mostly used hydrochlorothiazide – 81 % cases, indapamide – 15 %, torasemide – only 2 %. Aldosterone antagonists were used only in 2 % patients, although their efficiency has been proven irrespective of hyperaldosteronism. Together with diuretics, angiotensin converting enzyme were prescribed most often – in 89 % cases, including mostly enalapril and lisinopril, rarely – ramipril and perindopril. The percentage of β-blockers usage was high (about 75 % patients), with rare usage of β-blockers with vasodilator effect (carvedilol and nebivolol). Dihydropyridine calcium antagonists were used in 40 % of patients, most often amlodipine, much less – nitrendipine and nifedipine. Angiotensin II receptor blockers were used only in 4,2 % cases.

**Conclusions.** Resistant course of AH is more common in patients receiving the combination of diuretics (mainly thiazide), ACE inhibitors and β-blockers (60 % of cases). Thus, this combination might be less effective than others.

**Key words:** resistant hypertension, combination antihypertensive therapy.