

Резистентная артериальная гипертензия

А.В. Родионов[✉], И.Г. Юдин, В.В. Фомин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

[✉]avrodion@mail.ru

Аннотация

В обзоре представлены современные данные о тактике обследования и лечения пациентов с резистентной артериальной гипертензией (РАГ). Распространенность РАГ составляет около 10–15%, при этом значительная часть случаев приходится на долю псевдорезистентности, связанной с низкой приверженностью терапии, нарушением техники измерения артериального давления, а также повышенной жесткостью артерий у пожилых людей. У большинства пациентов с РАГ необходимо исключать вторичные АГ, среди них чаще всего встречаются лекарственные АГ, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, назальных симпатомиметиков, оральных контрацептивов, а также синдром обструктивного апноэ сна и первичный гиперальдостеронизм. Вторичные АГ зачастую протекают малосимптомно, поэтому дообследование показано пациентам без классических признаков, свойственных этим заболеваниям. Фармакотерапия РАГ заключается в назначении высокодозовой комбинации антигипертензивных препаратов. К препаратам 1-й линии (блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, антагонисты кальция, тиазидные диуретики) прежде всего следует добавлять антагонисты минералокортикоидных рецепторов, которые имеют хорошую доказательную базу (исследования PATHWAY-2, ReHOT), а затем другие препараты резерва. Продолжается изучение интервенционных методов лечения РАГ. На сегодняшний день доказана эффективность ренальной денервации. Продолжается изучение методики амплификации каротидного барорефлекса.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, резистентная артериальная гипертензия, вторичная артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, ренальная денервация

Для цитирования: Родионов А.В., Юдин И.Г., Фомин В.В. Резистентная артериальная гипертензия. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 28–31. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200697

Review

Resistant arterial hypertension

Anton V. Rodionov[✉], Ivan G. Yudin, Viktor V. Fomin

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[✉]avrodion@mail.ru

Abstract

The review provides modern data on the examination and treatment tactics of patients with resistant arterial hypertension (RAH). The prevalence of RAH is about 10–15%, with a significant proportion of pseudo-resistance cases associated with low adherence to therapy, inaccurate blood pressure measurement technique, and increased arterial stiffness in the elderly. In patients with RAH, it is necessary to exclude secondary hypertension, of which drug hypertension associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nasal sympathomimetics, oral contraceptives, as well as those caused by obstructive sleep apnea syndrome or primary hyperaldosteronism are prevalent. Secondary hypertension is often asymptomatic, therefore, additional examination is required for patients without the classic signs of these diseases. Pharmacotherapy of RAH includes a high-dose combination of antihypertensive drugs. In the first instance, first-line drugs (the renin-angiotensin system blockers, calcium antagonists, thiazide diuretics) should be combined with mineralocorticoid receptor antagonists, which have a good evidence base (PATHWAY-2, ReHOT studies), and then other reserve drugs. The study of interventional methods for the treatment of RAH continues. To date, the effectiveness of renal denervation has been proven. The study of the method of carotid baroreflex amplification continues.

Keywords: arterial hypertension, resistant arterial hypertension, secondary arterial hypertension, antihypertensive therapy, renal denervation

For citation: Rodionov AV, Yudin IG, Fomin VV. Resistant arterial hypertension. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 28–31. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200697

Резистентная артериальная гипертензия (РАГ) – это клиническая ситуация, в которой одновременное назначение трех и более антигипертензивных препаратов, один из которых тиазидный диуретик, в адекватных дозах не приводит к достижению целевого артериального давления (АД). Распространенность РАГ точно не известна, однако большинство авторов полагают, что среди всех пациентов с повышенным АД доля больных РАГ составляет примерно 10–15%. В настоящее время пациентов с РАГ становится все больше, что связано с понижением целевых значений АД, а также увеличением распространенности в популяции сахарного диабета, ожирения и синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС).

Прежде чем детально обследовать пациента с РАГ и приступить к модификации терапии, необходимо подтвердить истинную резистентность АГ, поскольку, по некоторым данным, частота псевдорезистентности может превышать 30%.

Основная причина недостижения целевого АД у больных АГ и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями – это низкая приверженность врачебным рекомендациям (низкая комплаентность). Показано, что около 40% пациентов с впервые поставленным диагнозом АГ прекращают лечиться в течение 1-го года. На протяжении последнего десятилетия вопросам оценки и повышения приверженности посвящено довольно много работ, отдельные разделы рекомендаций Европейского общества кардиологов посвящены способам

увеличения комплаентности [1]. Доверительные взаимоотношения врача и пациента, обучение пациента и его родственников, поведенческая и практическая поддержка со стороны врача, а также родных и близких – все это необходимые элементы для решения проблемы приверженности.

К гипердиагностике АГ может привести нарушение техники измерения АД (поспешное измерение АД после физической или эмоциональной нагрузки, неправильная посадка пациента, использование манжеты малого размера, не соответствующей окружности плеча, неисправный измеритель АД). Очевидной причиной псевдорезистентности также является хорошо известный феномен «гипертонии белого халата».

Известно, что с возрастом у некоторых пациентов повышается жесткость магистральных артерий, что также может стать причиной псевдорезистентности. Давление внутри манжеты превышает давление крови внутри артерии в связи с наличием кальциноза крупных артерий, в том числе плечевой. В этом случае отмечают очевидное несоответствие между уровнем АД и выраженностью поражений органов-мишеней, а на фоне активной антигипертензивной терапии развиваются симптомы гипотонии.

Таким образом, для исключения псевдорезистентности необходимо тщательно оценивать комплаентность, соблюдать правила измерения АД; кроме того, всем пациентам с РАГ необходимо проводить суточное мониторирование АД [2].

Следующим шагом ведения пациентов с РАГ должен стать анализ сопутствующей терапии, поскольку некоторые лекарственные препараты могут значимо повышать АД. Прежде всего речь идет о широко назначаемых и отпускаемых безрецептурно *нестероидных противовоспалительных препаратах* (НПВП). Механизм прогипертензивного действия НПВП связан с подавлением синтеза простагландина E₂ и простаглицлина I₂, задержкой натрия и воды, почечной вазоконстрикцией. Повышение АД, связанное с применением НПВП, является класс-эффектом и не зависит от селективности в отношении циклооксигеназы-2. Применение НПВП не может быть единственной причиной РАГ у здорового человека, но у пациентов, исходно страдающих АГ, сахарным диабетом, заболеваниями почек, эти препараты могут утяжелять течение ранее стабильной АГ [3–5]. Нередко в клинической практике встречается злоупотребление *назальными симпатомиметиками*, как правило, речь идет о самоназначении препаратов пациентами с искривлением носовой перегородки, полипозом носа и другими хроническими заболеваниями ЛОР-органов. Наконец, обсуждая проблему лекарственных АГ, следует упомянуть *оральные контрацептивы*, прием которых приводит к повышению АД примерно у 5% женщин, причем АГ развивается как на фоне «старых», так и современных низкодозовых двухфазных препаратов.

Лекарственные препараты, обладающие прогипертензивным действием:

- НПВП;
- симпатомиметики (в том числе капли в нос);
- оральные контрацептивы;
- иммунодепрессанты (циклоsporин А, такролимус);
- эритропоэтин;
- ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов – VEGF-ингибиторы (бевацизумаб);
- антидепрессанты;
- лакрица;
- стимуляторы (амфетамин и производные);
- некоторые биологически активные добавки, в том числе содержащие эфедру.

РАГ – одно из несомненных показаний для исключения вторичных АГ, которые представляют собой достаточно гетерогенную и плохо распознаваемую группу заболеваний. Причины гиподиагностики симптоматических АГ более 20 лет назад сформулировал профессор В.И. Маколкин: это отсутствие должной настороженности врачей, типичной клинической картины и своевременного полноценного обследования.

Классификация вторичных АГ представлена в табл. 1 [6].

О возможности вторичных АГ следует задуматься в следующих ситуациях:

- возраст моложе 45 лет;
- внезапное начало АГ с частыми кризами или стабилизация АД на высоких значениях;
- систоло-диастолическая АГ с диастолическим АД > 11 мм рт. ст.;
- отсутствие ответа на адекватную антигипертензивную терапию (неэффективность трех и более антигипертензивных препаратов в максимально терапевтических или максимально переносимых дозах);
- быстрое развитие клинически значимых поражений органов-мишеней (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, почечная недостаточность, ретинопатия);
- отсутствие АГ у близких родственников.

Перечислены лишь неспецифические признаки, на которые нужно обращать внимание у всех пациентов. Кроме того, у пациентов с РАГ следует активно искать и типичные проявления той или иной формы вторичной АГ, например изменение внешности при гиперкортицизме, симпатоадреналовые кризы при феохромоцитоме и т.д. [7]. В табл. 2

Таблица 1. Основные причины вторичных АГ

Почечные

Ренопаренхиматозные:

- хронический гломерулонефрит
- диабетическая нефропатия
- аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек
- аномалии развития почечной паренхимы
- злокачественные новообразования почек
- ренин-продуцирующая опухоль (ренинома)
- травма почки («почка Пейджа»)

Вазоренальные:

- стеноз почечных артерий
- фибромускулярная дисплазия почечных артерий
- неспецифический аортоартериит
- аномалии развития почечных артерий

Эндокринные

Надпочечниковые:

- первичный гиперальдостеронизм
- опухоли хромаффинной ткани (феохромоцитомы)
- синдром Иценко–Кушинга (надпочечниковый синдром Кушинга)

Тиреоидные:

- тиреотоксикоз
- гипотиреоз

Гипофизарные:

- болезнь Иценко–Кушинга (гипофизарный синдром Кушинга)
- акромегалия

Гиперпаратиреоз

Гемодинамические

- Коарктация аорты
- Васкулиты, в том числе неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу)
- Недостаточность аортального клапана

СОАС

представлены классические симптомы вторичных АГ и объем необходимых исследований в конкретной клинической ситуации [8].

Во многих случаях вторичная АГ протекает без классических «студенческих» симптомов и проявляется только устойчивой РАГ [9, 10]. Следовательно, если стандартная антигипертензивная терапия не позволяет нормализовать АД, следует вернуться к вопросу о необходимости дообследования на предмет вторичных АГ [11].

Следующий этап ведения пациентов с РАГ – собственно коррекция антигипертензивной терапии [12]. Как правило, на момент обращения к врачу пациент уже принимает несколько антигипертензивных препаратов различных классов, соответственно, возникает вопрос: нужно ли полностью менять схему лечения или же просто добавлять к имеющейся терапии следующие линии препаратов? Очевидно, что в составе сложной комбинации препаратов невозможно вычлнить «работающие» и «неработающие» препараты, поэтому наиболее разумной тактикой эксперты считают полную замену схемы лечения («перезагрузку»), в рамках которой пациенты получают новую трехкомпонентную комбинацию блокатора ренин-ангиотензиновой системы, диуретика и антагониста кальция, назначаемых в максимально переносимых или максимальных терапевтических дозах [13]. У 30–50% пациентов этап «перезагрузки» позволяет достичь целевого АД, что приводит к исчезновению формальных критериев РАГ. Таким образом, у значительной доли пациентов модификация факторов риска, повышение приверженности терапии и назначение адекватной трехкомпонентной терапии позволяет достичь целевого АД.

Не следует недооценивать и классические немедикаментозные методы снижения АД, в частности ограничение поваренной соли в рационе и снижение массы тела. В небольших работах показано, что пациенты, употребляющие меньше поваренной соли с пищей, значительно лучше реагировали на медикаментозную терапию [12].

В качестве препарата 4-й линии при отсутствии противопоказаний рекомендуют назначать антагонисты минералокортикоидных рецепторов, главным образом спиронолактон.

Таблица 2. Клиническая картина вторичных АГ и объем необходимых исследований		
Симптомы	Возможные заболевания	Дальнейшая тактика обследования
Храп, ожирение, дневная сонливость	СОАС	Эпвортская шкала сонливости, полисомнография
Гипокалиемию, судороги, парестезия	Первичный гиперальдостеронизм	Альдостерон-рениновое отношение (соотношение)
Повышение уровня креатинина и снижение скорости клубочковой фильтрации, протеинурия, гиперурикемия, отеки	Заболевания почек	Ультразвуковое исследование почек, биопсия
Атеросклероз различных локализаций, шумы в проекции почечных артерий	Реноваскулярная АГ	Мультиспиральная компьютерная томография – ангиография почечных артерий
Снижение или отсутствие пульсации на артериях ног, типичные рентгенологические изменения	Коарктация аорты	Допплерография или мультиспиральная компьютерная томография аорты
Повышение массы тела, багровые стрии, гирсутизм, аменорея, лунообразное лицо, перераспределение жировой клетчатки по верхнему типу, гипокалиемию	Синдром Кушинга	Малый дексаметазоновый тест, определение ночного кортизола в слюне, суточная экскреция кортизола с мочой
Кризовая АГ, головная боль, потливость, тахикардия	Феохромоцитома	Определение экскреции метанефринов (метанефрин, норметанефрин) с мочой
Утомляемость, увеличение массы тела, диастолическая АГ, мышечная слабость	Гипотиреоз	Определение уровня тиреотропного гормона
Снижение массы тела, тахикардия, систолическая АГ, экзофтальм, тремор	Тиреотоксикоз	Определение уровня тиреотропного гормона
Нефролитиаз, остеопороз, сонливость, депрессия, мышечная слабость	Гиперпаратиреоз	Определение сывороточного кальция, паратиреоидного гормона
Увеличение кистей, стоп, языка, головная боль, нарушения зрения	Акромегалия	Определение гормона роста и инсулиноподобного ростового фактора-I

Доказательная база для спиронолактона в качестве 4-го препарата для лечения РАГ весьма велика. Это и относительно старые исследования ASPIRANT и PHARES, выполненные 10 лет назад, и последние сравнительные исследования PATHWAY-2 и ReNOT. В исследовании PATHWAY-2 с перекрестным дизайном и плацебо-контролем сравнивали антигипертензивную эффективность спиронолактона, бисопролола и доксазозина. По результатам исследования спиронолактон достоверно эффективнее препаратов сравнения, особенно у пациентов со сниженным уровнем ренина [14]. В исследовании ReNOT спиронолактон 12,5–50 мг в качестве 4-го препарата сравнивали с клонидином 0,1–0,3 мг – $n=92$ vs $n=95$. Различия недостоверны, но в группе спиронолактона снижение АД было более выраженным [15]. Эплеренон хуже изучен у пациентов с РАГ, однако есть основания полагать, что по антигипертензивному действию он уступает спиронолактону [16].

В небольшом исследовании DENERVHTA сравнивали эффективность спиронолактона и ренальной денервации (РДН) катетером Medtronic Symplicity в качестве 4-го компонента терапии при РАГ. Спиронолактон превзошел по эффективности РДН, однако необходимо принимать во внимание, что в рамках этого исследования использовали катетеры I поколения (Symplicity), кроме того, выборка была достаточно скромной ($n=38$) [17].

Очередность назначения препаратов резерва 5–6-й линии полностью остается на усмотрение лечащего врача, поскольку серьезных исследований многокомпонентной терапии не существует. Как правило, назначают агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин), β -адреноблокаторы (метопролол, бисопролол, небиволол). Гораздо реже применяют α -адреноблокаторы (доксазозин, теразозин), хотя они обладают довольно выраженным гипотензивным действием в высоких дозах. Иногда в качестве «терапии отчаяния» назначают пролонгированные нитраты, пытаясь использовать их побочное действие – снижение АД – в качестве основного.

На протяжении 10 лет продолжается разработка инструментальных немедикаментозных методов лечения АГ, на сегодняшний день в реальной клинической практике во многих странах применяют РДН [18]. Последние контроли-

руемые исследования с фальш-процедурой (SPYRAL-HTN ON MED, SPYRAL-HTN OFF MED, RADIANCE-HTN SOLO) продемонстрировали достоверную, но достаточно скромную антигипертензивную эффективность (снижение САД на 7–8 мм рт. ст.), сопоставимую с действием одного препарата. Применение РДН ограничивается также ее высокой стоимостью.

Продолжается изучение амплификации каротидного барорефлекса – одного из интервенционных методов лечения РАГ. Суть метода заключается в имплантации специального устройства, «растягивающего» луковицу сонной артерии во время систолы, что ведет к снижению влияния симпатической нервной системы и активации блуждающего нерва. В результате снижается частота сердечных сокращений, увеличивается время наполнения левого желудочка и снижение сердечного выброса, что в конечном итоге приводит к снижению АД. Так, в исследовании CALM-FIM [19] у 11 из 15 пациентов достоверно отмечалось снижение АД более чем 10/5 мм рт. ст. Применение метода, однако, ограничивается риском развития осложнений: у двух пациентов возникла ортостатическая гипотензия, а в более ранних работах описывались такие последствия вмешательства, как парез языка и отек легких. В настоящее время в реальной клинической практике метод практически не применяется и находится на стадии изучения, хотя определенные поводы для осторожного оптимизма есть.

Заключение

Подводя итог, можно сказать, что в настоящее время проблема РАГ остается актуальной. Стандартом консервативной терапии РАГ можно назвать комбинацию блокатора ренин-ангиотензиновой системы, антагониста кальция и тиазидного диуретика с добавлением в качестве препарата 4-й линии небольшой дозы спиронолактона. По-прежнему нет крупных исследований относительно дальнейшего ведения таких пациентов, неясно, в какой последовательности и каким образом комбинировать β -адреноблокаторы, α -адреноблокаторы, препараты центрального действия и т.д. Новые немедикаментозные методы лечения РАГ, такие как РДН, амплификация каротидного барорефлекса, требуют

дополнительного изучения и пока не могут в полной мере заменить привычную лекарственную терапию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European society of cardiology and the European society of hypertension ESC/ESH task force for the management of arterial hypertension. *Hypertension* 2018; 36: 2284–309.
- Denolle T, Chamontin B, Doll G, et al. Management of resistant hypertension: Expert consensus statement from the French Society of Hypertension, an affiliate of the French Society of Cardiology. *J Hum Hypertens* 2016; 30 (11): 657–63.
- Sowers J, White W, Pitt B. The Effects of Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Nonsteroidal Anti-inflammatory Therapy on 24-Hour Blood Pressure in Patients With Hypertension, Osteoarthritis, and Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165: 161–9.
- Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines "Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice". *Mod Rheumatol J* 2015; 1: 4.
- Combe B, Swergold G, McLay J, et al. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study). *Rheumatology* 2009; 48 (4): 425–32.
- Frohlich ED. Classification of resistant hypertension. *Hypertension* 1988; 11 (3): II.67–70.
- Gifford RW. An algorithm for the management of resistant hypertension. *Hypertension* 1988; 11 (3): II.101–5.
- Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: The most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011; 58 (5): 811–7.
- Calhoun DA, 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; 117 (25): 510–26.
- Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant hypertension: Detection, evaluation, and management a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2018; 72: 53–90.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016; 37 (36): 2768–801.
- Acelajado MC, Hughes ZH, Oparil S, Calhoun DA. Treatment of Resistant and Refractory Hypertension. *Circ Res* 2019; 124 (7): 1061–70.
- Bobrie G, Frank M, Azizi M, et al. Sequential nephron blockade versus sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: A prospective, randomized, open blinded endpoint study. *J Hypertens* 2012; 30 (8): 1656–64.
- Williams B, Macdonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): A randomized, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386 (10008): 2059–68.
- Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, et al. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension the REHOT randomized study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension* 2018; 71 (4): 681–90.
- Yugar-Toledo JC, Modolo R, de Faria AP, Moreno H. Managing resistant hypertension: Focus on mineralocorticoid-receptor antagonists. *Vasc Health Risk Manag* 2017; 13: 403–11.
- Oliveras A, Armario P, Clarà A, et al. Spironolactone versus sympathetic renal denervation to treat true resistant hypertension: Results from the DENERVHTA study – A randomized controlled trial. *J Hypertens* 2016; 34 (9): 1863–71.
- Mahfoud F, Mancia G, Schmieder R, et al. Renal Denervation in High-Risk Patients With Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75 (23): 2879–88.
- Bates MC, Stone GW, Chen CY, Spiering W. Device profile of the MobiusHD EVBA system for the treatment of resistant hypertension: overview of its mechanism of action, safety and efficacy. *Expert Rev Med Devices* 2020; 17 (7): 649–58. DOI: 10.1080/17434440.2020.1779054

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Родионов Антон Владимирович – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: avrodion@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1565-5440

Юдин Иван Григорьевич – аспирант каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-0028-2784

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2682-4417

Anton V. Rodionov – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: avrodion@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1565-5440

Ivan G. Yudin – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-0028-2784

Viktor V. Fomin – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-2682-4417

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2021



OMNIDOCTOR.RU