

DOI: 10.26442/2075-082X_2018.3.11-13

Резистентная и рефрактерная артериальные гипертонии: сходства и различия, новые подходы к диагностике и лечению

А.В.Аксенова[✉], Т.Е.Есаулова, О.А.Сивакова, И.Е.Чазова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А

[✉]aksenovaannav@gmail.com

Рефрактерная артериальная гипертония (АГ) – особый фенотип АГ, устойчивый к проводимой антигипертензивной терапии. Термины «рефрактерная АГ» и «резистентная АГ» зачастую считают взаимозаменяемыми и используют в отношении АГ, трудно поддающейся лечению. Группа пациентов с рефрактерной АГ, т.е. больных, не достигающих целевых цифр артериального давления на фоне максимальной антигипертензивной терапии, очень мала. Настоящий обзор посвящен сравнению сходных и контрастных черт в определениях, частоте встречаемости, характеристике пациентов, факторах риска и возможных этиологиях.

Ключевые слова: рефрактерная артериальная гипертония, резистентная артериальная гипертония, антигипертензивная терапия.

Для цитирования: Аксенова А.В., Есаулова Т.Е., Сивакова О.А., Чазова И.Е. Резистентная и рефрактерная артериальные гипертонии: сходства и различия, новые подходы к диагностике и лечению. Системные гипертонии. 2018; 15 (3): 11–13. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.3.11-13

Resistant and refractory arterial hypertension: similarities and differences, new approaches to diagnosis and treatment

[Review]

A.V.Aksenova[✉], T.E.Esaulova, O.A.Sivakova, I.E.Chazova

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

[✉]aksenovaannav@gmail.com

For citation: Aksenova A.V., Esaulova T.E., Sivakova O.A., Chazova I.E. Resistant and refractory arterial hypertension: similarities and differences, new approaches to diagnosis and treatment. Systemic Hypertension. 2018; 15 (3): 11–13. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.3.11-13

Abstract

Refractory hypertension is a novel phenotype of antihypertensive treatment failure. The terms "refractory hypertension" and "resistant hypertension" were considered interchangeable for a long time and related to difficult-to-treat hypertension. Recently, the term "refractory hypertension" refers to a very small group of patients who do not really reach the target blood pressure for maximum antihypertensive therapy. In this review we discuss similarities and contrasts definition, prevalence, patient characteristics, risk factors, and possible underlying etiologies of refractory and resistant hypertension.

Key words: refractory hypertension, resistant hypertension, antihypertensive therapy.

С 1960-х годов и до недавнего времени термины «резистентная артериальная гипертония» (АГ) и «рефрактерная АГ» не разграничивались и использовались для обозначения неэффективности медикаментозной терапии в снижении артериального давления (АД) у пациентов с АГ. В 2008 г. Американская ассоциация сердца опубликовала научное соглашение, регламентирующее понятие резистентной АГ, подходы к ее диагностике и лечению [1]. В 2012 г. было предложено разделить термины резистентной и рефрактерной АГ [2]. В рекомендациях 2017 г. дано следующее определение: «Рефрактерная АГ – фенотип наиболее устойчивой к терапии АГ, при которой нет достижения целевого уровня АД при назначении 5 и более антигипертензивных препаратов (АПГ) разных классов, включая тиазидный диуретик и антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМКР)» [3].

Таким образом, Американской коллегией кардиологов/Американской ассоциацией сердца было предложено разделить АГ на 2 группы в зависимости от достижения или недостижения целевых цифр АД. АГ, при которой для достижения целевых цифр АД требуется менее 3 АПГ, называется контролируемой, если более 3, включая диуретик, – контролируемой резистентной АГ. В случае недостижения целевых цифр при применении менее 3 препаратов – неконтролируемая АГ, 3 и более, но менее 5 – резистентная неконтролируемая АГ, более 5 препаратов – рефрактерная АГ (рис. 1). В Российских клинических рекомендациях по лечению АГ 2013 г. термины «резистентная АГ» и «рефрактерная АГ» эквивалентны [5].

Согласно немногочисленным исследованиям по изучению рефрактерной АГ эта патология относительно редка (рис. 2). По данным ретроспективного анализа M.Acelajado и соавт. среди 304 пациентов с резистентной АГ, наблюдаемых в специализированной клинике по изучению АГ, только у 29 (9,5%)

человек не был достигнут целевой уровень АД. В последующем проспективном анализе в условиях той же клиники только у 3% пациентов из 559, изначально расцененных как имеющие неконтролируемую резистентную АГ, был в дальнейшем установлен диагноз рефрактерной АГ [6].

Известно, что резистентная АГ ассоциирована с большим риском неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза, включая развитие таких осложнений, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), атеросклероз периферических артерий, хроническая болезнь почек (ХБП), в сравнении с пациентами, у которых АД контролируется приемом 3 и менее препаратов [1, 7]. В анализе исследования Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), в которое были включены 1870 лиц с резистентной АГ, P.Muntner и соавт. выявили, что в сравнении с участниками исследования без резистентного течения АГ пациенты с резистентной АГ имели повышенный риск развития ИБС на 44%, ОНМК – 57%, периферического атеросклероза – 23%, ХСН – 88%, терминальной стадии ХБП – 95% и на 30% повышался риск смерти от всех причин в течение почти 5-летней длительности исследования с учетом поправки на такие традиционные факторы, как возраст, курение, сахарный диабет (СД) 2-го типа и уровень липопротеидов низкой плотности [8].

Пациенты с рефрактерной АГ также имели более высокий риск наличия диабета, ИБС, ХБП, перенесенного в анамнезе инсульта по данным исследования Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) по сравнению с пациентами с АГ [9]. Были найдены сходства и различия в факторах риска развития рефрактерной и резистентной АГ. Оба диагноза чаще встречаются среди лиц афроамериканского происхож-

дения. Однако рефрактерная АГ больше распространена среди лиц молодого возраста и женского пола [10, 11]. В перекрестном анализе данных 14 809 пациентов с АГ, участвовавших в исследовании REGARDS, распространенность рефрактерной АГ составила 0,5% среди всех больных АГ, 3,6% – среди лиц с резистентной АГ и 41,7% – среди пациентов, принимающих 5 и более групп АГП. Было показано, что у больных рефрактерной АГ чаще отмечалось наличие альбуминурии, СД, ОНМК и заболевания сердца в анамнезе. При сравнении характеристик пациентов с рефрактерной и резистентной АГ между собой было выявлено, что первая чаще ассоциирована с развитием ХБП и СД [9]. В противоположность этому исследованию в ретроспективном анализе данных пациентов с установленной рефрактерной АГ, обратившихся в University of Alabama Birmingham Hypertension Clinic, ХБП и СД фиксировались не чаще, тогда как ОНМК и ХСН, как и в предыдущем исследовании, были ассоциированы с рефрактерной АГ [12]. При анализе испанского регистра АД (n=70 997) 16,9% пациентов имели резистентную АГ и 1,35% – рефрактерную. У лиц с рефрактерной АГ чаще встречались: СД 2-го типа (48,1% vs 33,5%; $p < 0,001$), ожирение (59,6% vs 51,4%; $p < 0,001$), микроальбуминурия (38,5% vs 24,5%; $p < 0,0001$), гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) по данным электрокардиографии (27,6% vs 14,9%; $p < 0,0001$), анамнез гипертензии был более длительным (13,9 года vs 10,9 года; $p < 0,0001$) и частота кардиоваскулярных осложнений более высокой (20,5% vs 14,9%; $p < 0,0001$) по сравнению с пациентами с резистентной АГ [13]. В другом анализе, также выполненном M.Acelajado и соавт., вновь не выявлено большей распространенности СД, ХБП и ОНМК в когорте рефрактерной АГ, но для них была характерна более частая госпитализация в стационар по поводу декомпенсации ХСН [3]. В нескольких исследованиях при сравнении распространенности гипертрофии ЛЖ, оцениваемой по эхокардиографическим признакам, у пациентов с рефрактерной АГ чаще отмечалась более высокая распространенность гипертрофии ЛЖ, чем у больных резистентной АГ [14], чаще отмечались госпитализации, связанные с ХСН (см. таблицу) [2, 6]. Подобные разногласия в ассоциированных с рефрактерной АГ и резистентной АГ состояниях объяснимы различиями в дизайне исследований.

В основе формирования резистентной гипертензии лежит множество патофизиологических механизмов, однако главенствующую роль на сегодняшний день отводят избыточной задержке жидкости. К объемной перегрузке приводит совокупность таких факторов, как: гиперальдостеронизм, ожирение, ХБП, повышенное потребление поваренной соли с пищей, возраст, принадлежность к афроамериканской расе. Вторичный гиперальдостеронизм и увеличенный внутрисудистый объем, являющиеся звеньями патогенеза формирования резистентного течения АГ, обуславливают важность применения адекватных доз диуретических препаратов, в том числе АМКР, в качестве препаратов 1-й линии [15].

Самое определение рефрактерной АГ подразумевает то, что у данной группы пациентов активная диуретическая терапия, включающая АМКР и тиазидные диуретики, оказалась неэффективной в достижении целевых цифр АД. Результаты многочисленных опубликованных исследований свидетельствуют о том, что при наличии у пациента рефрактерной АГ в меньшей степени отмечается объемная перегрузка (задержка жидкости), в отличие от резистентной АГ, и в большей степени – гиперактивация симпатической нервной системы [16]. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе формирования рефрактерного течения АГ, до конца не ясны. Косвенные показатели состояния объема циркулирующей крови свидетельствуют об одинаковой или даже сниженной задержке жидкости у пациентов с рефрактерной АГ по сравнению с резистентной. Также у больных рефрактерной АГ не наблюдается более выраженного избытка альдостерона по сравнению с группой резистентного течения АГ, на что указывают уровни альдостерона плазмы крови и мочи [1]. Однако отсутствие различий в уровнях циркулирующего альдостерона не исклю-

Рис. 1. Классификация АГ на основе контроля АД и количества принимаемых АГП (адаптировано из [4]).

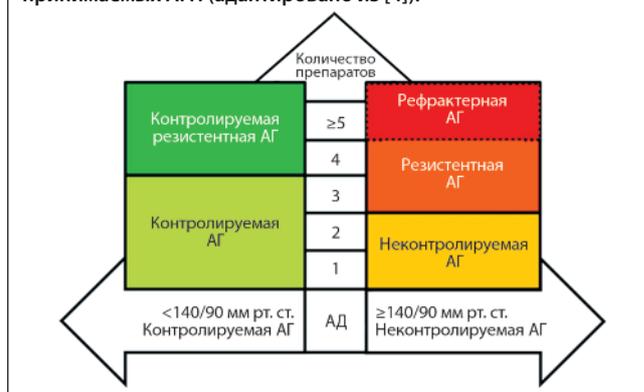


Рис. 2. Распространенность форм резистентной и рефрактерной АГ среди больных АГ (адаптировано из [4]).



чат повышенной активации минералокортикоидных рецепторов вследствие различий в чувствительности тканей к действию альдостерона или действия потенциальных активаторов минералокортикоидных рецепторов, например кортизола. Менее выраженное снижение уровня АД на фоне применения АМКР у пациентов с рефрактерным течением АГ также указывает на отсутствие значимого влияния гиперальдостеронизма в формировании рефрактерной АГ, который, в свою очередь, приводит к объемной перегрузке. В исследовании M.Acelajado и соавт. (2012 г.) было показано, что в группе пациентов с рефрактерной АГ добавление к терапии спиронолактона в среднем снижало АД на 12,9/6,6 мм рт. ст., тогда как в группе резистентной АГ его присоединение приводило к снижению АД на 24,1/9,2 мм рт. ст. Несмотря на использование более высоких доз спиронолактона в группе рефрактерной АГ, снижение уровня АД было значительно менее выраженным. Таким образом, авторы заключают, что гиперальдостеронизм не играет ключевой роли в формировании рефрактерной АГ, что в дальнейшем при подтверждении крупными исследованиями может найти свое отражение в основных терапевтических подходах в лечении рефрактерной АГ; а именно к ограничению использования больших доз АМКР в терапии данной группы пациентов. В работе A.Velasco и соавт. (2018 г.) с помощью магнитно-резонансной томографии сердца исследовались различия внутрисердечной гемодинамики, структурных особенностей миокарда у пациентов с рефрактерным (n=24) и резистентным течением АГ (n=30). Результаты показали, что у больных рефрактерной АГ имеется более выраженная гипертрофия всех стенок миокарда ЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ $88,3 \pm 35,0$ г/м² vs $54,6 \pm 12,5$ г/м²) без расширения камер сердца. Не было выявлено различий в уровне натрийуретических пептидов В-типа и объемов левого предсердия и ЛЖ у пациентов с рефрактерной и резистентной АГ. Основываясь на полученных данных, авторы делают вывод, что избыточная задержка жидкости не является причиной рефрактерного течения АГ [11]. В проспективном исследовании T.Dudenbostel и соавт., включавшем пациентов с реф-

Анализ характеристик пациентов с резистентной и рефрактерной АГ				
Чаще при контролируемой резистентной АГ	<ul style="list-style-type: none"> • Более пожилые пациенты • Одинаковая встречаемость у мужчин и женщин 		<ul style="list-style-type: none"> • Выше • 24-часовая экскреция натрия 	<ul style="list-style-type: none"> • Выше • Вариабельность сердечного ритма
Чаще при рефрактерной АГ	<ul style="list-style-type: none"> • Более молодые пациенты • Чаще у женщин 	• Чаще ХСН	<ul style="list-style-type: none"> • Выше • 24-часовая экскреция метанефринов 	<ul style="list-style-type: none"> • Выше • ЧСС • Офисное САД • Офисное ДАД • Средняя ЧСС • Среднее АД • Центральное АД • Жесткость аорты
Нет отличий		<ul style="list-style-type: none"> • Индекс массы тела • СД • ИБС 	<ul style="list-style-type: none"> • Уровень альдостерона в плазме крови • Активность ренина • 24-часовая экскреция альдостерона 	
Данные противоречивы		• Нарушение мозгового кровообращения		

рактерной (n=15; 2,7%) и резистентной АГ (n=559), было выявлено, что активность ренина плазмы, уровень натрийуретических пептидов и 24-часовая экскреция альдостерона с мочой были сходными в обеих группах, однако уровень потребляемого хлорида натрия (рассчитывался как 24-часовая экскреция натрия с мочой) был значительно ниже в группе пациентов с рефрактерной АГ. В дополнение к этому содержание жидкости в грудной клетке, измеренное посредством трансторакального импеданса, не различалось в двух группах. Аналогичные результаты были получены в ходе перекрестного анализа когорты бразильских пациентов с рефрактерной АГ, подтверждающие, что распространенные причины резистентной АГ в меньшей степени играют роль в развитии рефрактерной АГ [14]. Данные результаты важны в плане исключения таких факторов, как объемная перегрузка, повышенная выработка альдостерона и избыточное потребление соли в качестве основных причин недостижения целевого уровня АД у пациентов с рефрактерной АГ.

Предполагается, что в основе формирования рефрактерного течения АГ лежит повышенная симпатическая активность. В работе T.Dudenbostel и соавт. исследовались показатели активности симпатической нервной системы. Так, по результатам клинического измерения и амбулаторного мониторирования был выявлен повышенный уровень частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое у пациентов с рефрактерной АГ в сравнении с контролируемой резистентной АГ. Разность в ЧСС была особенно выражена в ночные часы и составила $72,7 \pm 9,0$ и $65,6 \pm 9$ уд/мин у больных рефрактерной АГ и контролируемой резистентной АГ соответственно. Другими данными в пользу повышенной активности симпатической нервной системы стали повышенный уровень 24-часовой экскре-

ции норметанефринов и сниженная вариабельность сердечного ритма. Однако повышенный симпатический тонус может являться вторичным адаптивным феноменом, а не служить причиной формирования рефрактерной АГ. Возможными вторичными причинами повышения ЧСС и симпатического тонуса у пациентов с рефрактерной АГ могут являться ХБП, ХСН, повышенный диурез, синдром обструктивного апноэ сна и использование вазодилаторов в высоких дозировках.

На сегодняшний день не выработана единая стратегия лечения пациентов с рефрактерной АГ. Больные рефрактерной АГ устойчивы ко всем основным классам существующих антигипертензивных средств, включая активную многокомпонентную диуретическую терапию. Требуются дальнейшие исследования для подтверждения значимости повышенного симпатического тонуса в развитии рефрактерной АГ, так как это поможет в формировании нового диагностического подхода и новой стратегии в преодолении рефрактерности с использованием симпатолитических медикаментозных и немедикаментозных средств, таких как радиочастотная денервация почечных артерий, барорефлексаактивирующая терапия, хирургическая нейроваскулярная декомпрессия.

Таким образом, проблема резистентного течения АГ с каждым годом приобретает все большую актуальность в связи с неуклонным увеличением ее распространенности. Выделена форма наиболее устойчивой к медикаментозной терапии АГ, в зарубежных источниках обозначенная как рефрактерная АГ, опасная более ранним развитием осложнений. До конца остаются не изученными механизмы формирования рефрактерного и резистентного течения АГ, что, в свою очередь, обуславливает ограничение применения медикаментозных и немедикаментозных методов в лечении данной патологии.

Литература/References

- 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. *Hypertension* 2008; 51 (6): 1403–19.
- Aelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14: 7–12.
- 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.
- Dudenbostel T, Calhoun D. Refractory Hypertension a novel phenotype of antihypertensive treatment failure. *Hypertension* 2016; 67: 1085–92.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии (клинические рекомендации). Кардиологический вестник. 2015; X (1). / Diagnostika i lechenie arterialnoj gipertonii (klinicheskie rekomendacii). *Kardiologicheskij vestnik*. 2015; X (1). [in Russian]
- Dudenbostel T, Acelajado MC, Pisoni R et al. Refractory hypertension: evidence of heightened sympathetic activity as a cause of antihypertensive treatment failure. *Hypertension* 2015; 66: 126–33.
- De la Sierra A et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57 (5): 898–902.
- Muntner P et al. Treatment-resistant hypertension and the incidence of cardiovascular disease and end-stage renal disease: results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension* 2014; 64 (5): 1012–21.
- Calhoun DA, Booth JN, Oparil S et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension* 2014; 63: 451–8.
- Чазова И.Е., Данилов Н.М., Литвин А.Ю. Рефрактерная артериальная гипертензия. Монография. М.: Атмосфера, 2014. / Chazova I.E., Danilov N.M., Litvin A.Yu. Refrakternaya arterialnaya gipertonija. Monografiya. M.: Atmosfera, 2014. [in Russian]
- Velasco A, Siddiqui M, Kreps E et al. Refractory hypertension is not attributable to intravascular fluid retention as determined by intracardiac volumes. *Hypertension* 2018.
- Irvin MR, Booth JN, Shimbo D et al. Calhoun/Apparent treatment-resistant hypertension and risk for stroke, coronary heart disease, and all-cause mortality. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8: 405–13.
- Armario P, Oliveras A, Blanch P et al. Refractory hypertension: prevalence, associated factors and differences with resistant hypertension. *J Hypertension* 2017. DOI: 10.1097/01.hjh.0000523892.30290.dd
- Modolo R, de Faria AP, Sabbatini AR et al. Refractory and resistant hypertension: characteristics and differences observed in a specialized clinic. *J Am Soc Hypertens* 2015; 9: 397–402.
- Gaddam KK et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med* 2008; 168 (11): 1159–64.
- Dudenbostel T, Siddiqui M, Gharpure N, Calhoun DA. Refractory versus resistant hypertension: Novel distinctive phenotypes. *J Nat Sci* 2017; 3 (9): e430.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аксенова Анна Владимировна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. гипертонии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: aksenovaannav@gmail.com

Есаулова Татьяна Евгеньевна – ординатор отд. гипертонии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: yestatjana@gmail.com

Сивакова Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием гипертонии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: ya.olga-siv2012@ya.ru

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. гипертонии, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова, зам. ген. дир. по научной работе ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: c34h@yandex.ru