

# Неконтролируемая артериальная гипертония: основные причины, особенности патогенеза и подходы к лечению

А.Р. Денисова<sup>✉</sup>, Т.Д. Солнцева, О.А. Сивакова, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Пациенты с наличием артериальной гипертонии (АГ) представляют особую группу населения с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее сложно поддающимися контролю являются резистентная и рефрактерная АГ. В настоящее время известно, что пациенты с недостижением целевых значений артериального давления имеют худший прогноз с точки зрения как сердечно-сосудистых событий, так и общей смертности. В данном обзоре представлены актуальные вопросы, касающиеся особенностей патогенеза, методов лечения, а также прогноза у больных резистентной и рефрактерной АГ.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, рефрактерная артериальная гипертония, резистентная артериальная гипертония

**Для цитирования:** Денисова А.Р., Солнцева Т.Д., Сивакова О.А., Чазова И.Е. Неконтролируемая артериальная гипертония: основные причины, особенности патогенеза и подходы к лечению. Системные гипертензии. 2021; 18 (1): 13–18. DOI: 10.26442/2075082X.2021.1.200724

REVIEW

## Uncontrolled arterial hypertension: main causes, features of pathogenesis and approaches to treatment

Anastasiia R. Denisova<sup>✉</sup>, Tatiana D. Solntseva, Olga A. Sivakova, Irina E. Chazova

Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

**For citation:** Denisova AR, Solntseva TD, Sivakova OA, Chazova IE.

Uncontrolled arterial hypertension: main causes, features of pathogenesis and approaches to treatment. Systemic Hypertension. 2021; 18 (1): 13–18. DOI: 10.26442/2075082X.2021.1.200724

## Abstract

Patients with arterial hypertension represent a special population group with a high risk of developing cardiovascular diseases. The most difficult to control are resistant and refractory hypertension. It is known that patients with uncontrolled hypertension have a worse prognosis, both in terms of cardiovascular events and all-cause mortality. This review presents topical issues related to the features of pathogenesis, treatment and prognosis in patients with refractory and refractory hypertension.

**Keywords:** cardiovascular diseases, refractory arterial hypertension, resistant arterial hypertension

## Введение

Артериальная гипертония (АГ) является одним из ключевых факторов риска болезней сердечно-сосудистой системы и смертности в мире [1]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения АГ страдают 1,13 млрд человек в мире, из них большинство живут в странах с низким и средним уровнем дохода [2].

Основная задача в лечении АГ – это достижение и поддержание целевых уровней артериального давления (АД), что возможно благодаря раннему обнаружению, адекватному лечению и надлежащему контролю гипертонии [3].

Несмотря на существенный прогресс в понимании эпидемиологии, патофизиологии АГ, в разработке меро-

приятий по изменению образа жизни и оптимизации медикаментозной терапии, у огромного числа пациентов в Российской Федерации не удается поддерживать нормальный уровень АД. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, более 1/2 пациентов, принимающих антигипертензивные препараты (АГП), не достигают целевых значений АД [4]. Особую проблему представляют рефрактерная АГ, ее осложненное течение и наличие высокого риска развития сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, ишемического и геморрагического инсульта, заболеваний периферических артерий и внезапной сердечной смерти).

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Денисова Анастасия Романовна – врач-кардиолог 5-го кардиологического отделения ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: nastya4358@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2686-3026

Солнцева Татьяна Дмитриевна – клинический ординатор 5-го кардиологического отделения ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: Tatanasolntseva372@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7381-7818

Сивакова Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием, врач-кардиолог 5-го кардиологического отделения ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: ya.olga-siv2012@ya.ru; ORCID: 0000-0002-0060-095X

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научной экспертной работе, рук. отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

<sup>✉</sup>Anastasiia R. Denisova – cardiologist, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: nastya4358@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2686-3026

Tatiana D. Solntseva – Clinical Resident, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: Tatanasolntseva372@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7381-7818

Olga A. Sivakova – Cand. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: ya.olga-siv2012@ya.ru; ORCID: 0000-0002-0060-095X

Irina E. Chazova – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

## Определение

В соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению АГ Российского медицинского общества по АГ рефрактерной (резистентной) к лечению считается АГ, при которой рекомендуемая стратегия лечения с применением трех препаратов, включая диуретик, не позволяет снизить систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД) меньше 140 и 90 мм рт. ст. соответственно [3].

Как следует из данного определения, термины «резистентная АГ» и «рефрактерная АГ» эквивалентны. Однако в 2012 г. М. Aelajado и соавт. предложили их разделить [5]. В 2017 г., согласно рекомендациям Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца, рефрактерной АГ стали называть клинический вариант наиболее устойчивой к терапии АГ, при которой не достигаются целевые уровни АД при назначении 5 и более АГП разных классов, включая тиазидный диуретик и антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМКР) [6].

Помимо разделения АГ в зависимости от степени повышения АД Т. Dudenbostel и соавт. предложили следующую классификацию АГ [7]:

1. Контролируемая АГ – АГ, при которой для достижения целевых цифр АД требуется менее 3 АГП.

2. Контролируемая резистентная АГ – для достижения целевых цифр АД требуется более 3 АГП, включая диуретик.

3. Неконтролируемая АГ – АГ, при которой не удается достичь целевых цифр АД при применении менее 3 АГП.

4. Резистентная неконтролируемая АГ – недостижение целевых цифр АД при применении 3 и более, но менее 5 АГП, включая диуретик.

5. Рефрактерная АГ – недостижение целевых цифр АД при применении более 5 АГП, включая диуретик и АМКР.

## Псевдорезистентность

Согласно результатам многочисленных исследований факторами, ассоциированными с развитием резистентного течения АГ, могут являться: женский пол, пожилой возраст, хронические заболевания почек, высокий уровень САД, чрезмерное употребление соли, сахарный диабет, ожирение, гипертрофия левого желудочка и негроидная раса [8, 9]. Однако, прежде чем установить диагноз истинной резистентной или рефрактерной АГ, необходимо исключить все вторичные причины АГ, а также состояния, приводящие к псевдорезистентности.

Наиболее частой причиной неконтролируемого течения АГ является синдром обструктивного апноэ сна (распространенность в общей популяции больных АГ, по разным данным, составляет 5–15%/среди больных резистентной АГ – более 30%), ренопаренхиматозные заболевания (1,6–8,0/2–10%), стеноз почечных артерий (1,0–8,0/2,5–20%) и первичный альдостеронизм (1,4–10/6–23%). К редким причинам можно отнести заболевания щитовидной железы (1–2/1–3%), синдром Кушинга (0,5/менее 1%), феохромоцитому (0,2–0,5/менее 1%) и коарктацию аорты (менее 1/менее 1%) [10, 11].

Низкая приверженность назначенной терапии, синдром «белого халата», нарушение правил измерения АД, выраженный кальциноз плечевой артерии и неадекватно подобранная антигипертензивная терапия являются наиболее частыми причинами псевдорезистентности [12].

А. De la Sierra и соавт. определили распространенность эффекта «белого халата» среди 8200 пациентов с резистентной АГ. После амбулаторного мониторинга АД только 62,5% пациентов классифицированы как больные с истинно резистентной АГ, остальные 37,5% имели нормальные показатели АД на фоне проводимой терапии [13]. Интересен тот факт, что при дальнейшем наблюдении за паци-

ентами, имеющими гипертонию «белого халата», часть из них приобретают действительно устойчивую резистентную гипертонию, что может потребовать интенсификации лечения [14, 15]. Все это диктует необходимость амбулаторного контроля АД с помощью суточного мониторирования либо самоконтроля АД во избежание ненужного лечения у пациентов с псевдорезистентностью и своевременного назначения терапии больным, которые приобрели истинную резистентную АГ.

Недостаточная интенсивность лечения и применение нерациональных комбинаций АГП – еще одна из наиболее частых причин псевдорезистентности. В исследовании В. Egan и соавт. показано, что среди 147 635 пациентов с неконтролируемой АГ у 30,3% назначалось 3 АГП и более, и только у 15,0% терапия была оптимальной (включая диуретик и 2 АГП и более при использовании 50% и более от максимальных рекомендованных доз) [16].

Комбинированная терапия, включающая длительно действующие блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики, рекомендуется для большинства пациентов с АГ в качестве начальной. Комбинация препаратов, направленных на несколько механизмов повышения АД, более эффективно снижает АД, чем монотерапия в максимальной дозе [17].

Несомненно, важным условием эффективности лечения является достаточная приверженность проводимой терапии. О. Jung и соавт. оценили соблюдение предписанных схем путем измерения АГП или уровня метаболита препарата в образцах мочи у 76 пациентов с резистентной АГ. Только 36 (47%) из них придерживались всей рекомендованной терапии, тогда как 12 из 40 пациентов не принимали ни одного из назначенных им АГП [18]. Другие исследования, основанные на измерении концентрации препарата в сыворотке или моче, подтвердили низкий уровень приверженности лечению у пациентов с псевдорезистентной АГ [19, 20].

Кроме того, следует учитывать тот факт, что низкая комплаентность к лекарственному лечению, как правило, подразумевает плохую приверженность также немедикаментозным методам коррекции АД, что препятствует оптимальному контролю над заболеванием [21].

## Распространенность

Распространенность резистентной гипертонии, по разным данным, варьирует от 10 до 20% [22–26]. В одном из крупнейших перекрестных исследований проанализированы данные более 470 тыс. человек с АГ, из них 12,8% соответствовали критериям резистентной гипертонии. Пациенты с резистентной АГ были старше (69 лет vs 65 лет;  $p < 0,001$ ), чаще страдали ожирением (49% vs 42%;  $p < 0,001$ ) по сравнению с лицами с нерезистентной АГ. Кроме того, пациенты с резистентной АГ чаще имели сопутствующие заболевания, такие как диабет, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания и хроническая болезнь почек – ХБП ( $p < 0,001$  для всех) [27].

В исследовании С. Xiangyang и соавт., которое включало около 30 тыс. больных, продемонстрировано, что резистентная АГ встречалась у 9,1% [28].

По разным данным, распространенность рефрактерной АГ очень низка. В исследовании REGARDS [29] она составила 0,5% среди всех больных АГ. При анализе испанского регистра, включающего 70 997 человек, 16,9% пациентов имели резистентную АГ и 1,35% – рефрактерную [30]. Из 41 522 лиц в наблюдении NHANES только 94 человека соответствовали определению рефрактерной гипертонии.

## Прогноз

В настоящее время получены интересные сравнительные данные относительно прогноза у больных резистентной и рефрактерной АГ.

Большинство имеющихся исследований показывают, что у пациентов с резистентной АГ, особенно если она не контролируется, имеется худший прогноз по сравнению с общей когортой больных АГ с точки зрения как сердечно-сосудистых событий, так и общей смертности [8, 31–33].

В частности, при анализе исследования REGARDS показано, что частота инсульта, ишемической болезни сердца и смертности от всех причин выше у участников с неконтролируемой резистентной гипертензией по сравнению с пациентами без резистентной гипертензии [34]. Эти данные подтверждаются и рядом других исследований [8, 35].

В когортном исследовании SPCCD среди 36 599 пациентов с АГ и без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе 4317 отнесены к группе резистентных, что соответствовало распространенности в 12%. Пациенты с резистентной АГ по сравнению с пациентами с контролируемой АГ были старше, реже курили, имели более высокие значения САД, более низкую скорость клубочковой фильтрации, у них чаще диагностировали сахарный диабет и фибрилляцию предсердий. В популяции пациентов, исключенных из-за предшествующего сердечно-сосудистого заболевания ( $n=16\ 526$ ), распространенность резистентной АГ составила 19% [36].

Согласно результатам исследования С. Navarro-Soriano и соавт. 17,4% пациентов с резистентной АГ, получавших лечение в начале исследования, после 5 лет наблюдения приобрели рефрактерный характер течения заболевания. Факторами, связанными с этим, стали большее количество лет с момента постановки диагноза резистентной АГ, более высокий уровень исходного гликированного гемоглобина, более высокая средняя 24-часовая частота сердечных сокращений и отказ от проведения СИПАП-терапии при наличии синдрома обструктивного апноэ сна тяжелой степени [37].

Также известно, что пациенты с рефрактерной АГ имеют более высокий риск поражения органов-мишеней, развития сахарного диабета, ишемической болезни сердца, ХБП, наличия перенесенного в анамнезе инсульта по сравнению с пациентами как с контролируемой АГ, так и с резистентной АГ [38].

В 2020 г. опубликованы результаты крупного проспективного исследования, оценивающего риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у больных рефрактерной АГ [39].

В течение 2 лет наблюдались 1576 больных резистентной АГ, которые классифицированы как рефрактерные и нерезфрактерные на основании недостижения целевых значений АД на фоне приема 5 и более препаратов (включая диуретик и АМКР). Рефрактерная АГ выявлена у 135 (8,6%) лиц при амбулаторном измерении АД ( $\geq 130/80$  мм рт. ст.) и у 167 (10,6%) – при офисном измерении АД ( $\geq 140/90$  мм рт. ст.). Интересно, что, используя критерии диагноза АГ, предложенные Американской коллегией кардиологов и Американской ассоциацией сердца в 2017 г., распространенность рефрактерной АГ увеличена до 10,1% при амбулаторном измерении АД и до 11,5% при офисном.

Пациенты с рефрактерной АГ были моложе, чаще страдали ожирением и ХБП, а также имели более высокую распространенность курения, чем пациенты без рефрактерной АГ.

В среднем пациенты наблюдались 8,9 года, что соответствовало 13 679 человеко-годам наблюдения. После 2-го года наблюдения произошло 338 общих сердечно-сосудистых заболеваний (26,1 на 1 тыс. человеко-лет), из них 288 серьезных сердечно-сосудистых событий (21,8 на 1 тыс. челове-

ко-лет), включая 124 инфаркта миокарда и 96 инсультов; 331 пациент умер (24,2 на 1 тыс. человеко-лет), 196 – от сердечно-сосудистых причин (14,3 на 1 тыс. человеко-лет). Наличие рефрактерной АГ связано со значительно более высоким риском развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых заболеваний, сердечно-сосудистой смертности и возникновения инсульта [39].

## Патогенез и медикаментозное лечение

При изучении механизмов развития резистентности замечены ряд особенностей, определяющих ее развитие, а также переход от резистентного течения гипертензии к рефрактерному.

В настоящее время имеются основания полагать, что главным патофизиологическим звеном возникновения резистентной АГ является избыточная задержка жидкости, которая может быть обусловлена чрезмерным употреблением поваренной соли, наличием гиперальдостеронизма, пожилого возраста, ожирения и ХБП [40–42].

Многие исследования демонстрируют, что усиление диуретической терапии приводит к успешному контролю АД у данной категории больных [43–45]. Кроме того, наличие вторичного гиперальдостеронизма, приводящее к объемной перегрузке, требует назначения АМКР [43].

К. Gaddam и соавт. сообщили, что пациенты с резистентной АГ, несмотря на использование тиазидных мочегонных препаратов (гидрохлоротиазид), имеют стойкую задержку жидкости, что можно преодолеть за счет интенсификации диуретической терапии [41, 46].

В крупном исследовании ASCOT, которое включало 1411 человек, соответствующих критериям резистентности, к проводимой терапии присоединялся АМКР в дозе 25 мг/сут, который приводил к дополнительному снижению САД и ДАД на 22 и 10 мм рт. ст. соответственно через 12 мес наблюдения [25].

Исследование PATHWAY-2 показало значительные преимущества использования АМКР в сравнении с другими гипотензивными препаратами у пациентов с резистентной АГ в дополнение к стандартной 3-компонентной терапии с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента или блокатором рецепторов ангиотензина, амлодипином и индапамидом. Это было двойное слепое 4-факторное перекрестное исследование, в котором оценивалось использование АМКР (в дозировке 25 или 50 мг) по сравнению с бисопрололом (5–10 мг), доксазозином (5–10 мг) или плацебо. Среднее снижение САД составило 8,7, 4,48 и 4,03 мм рт. ст. для АМКР бисопролола и доксазозина соответственно [47].

Результаты исследования PATHWAY-2 еще раз подтверждают теорию о том, что пациенты с резистентной АГ характеризуются наличием перегрузки объемом, вторичной по отношению к избытку альдостерона, что объясняет преимущество назначения АМКР. Однако, как известно, риск гиперкалиемии на фоне приема АМКР повышается у пациентов с некоторыми сопутствующими заболеваниями, такими как ХБП. Предыдущие исследования АМКР исключали пациентов с умеренной и тяжелой ХБП. Тем не менее недавно опубликованные данные наблюдения AMBER показали, что в этой популяции можно безопасно использовать агенты, связывающие калий, такие как патиномер, чтобы снизить риск гиперкалиемии, что может увеличить применение АМКР у пациентов с резистентной АГ и ХБП [48].

В отличие от резистентной рефрактерная АГ может быть менее зависимой от объемной перегрузки жидкостью. На это указывает и само определение, поскольку пациенты с рефрактерной АГ выявляются только после неэффективного интенсивного лечения диуретиками, включая комбина-

цию хлорталидона и АМКР. Косвенные признаки состояния объема предполагают аналогичную или даже пониженную задержку жидкости у пациентов с рефрактерной АГ [49, 50].

В исследовании Т. Dudenbostel и соавт. при сходных показателях активности ренина плазмы, уровня натрийуретических пептидов и 24-часовой экскреции альдостерона с мочой у больных резистентной и рефрактерной АГ уровень потребляемого хлорида натрия (определялся как 24-часовая экскреция натрия с мочой) был значительно меньше в группе пациентов с рефрактерной АГ. Содержание жидкости в грудной клетке по данным трансторакального импеданса также снижено у пациентов с рефрактерной АГ. Эти данные подтверждают, что основные причины резистентного течения АГ в меньшей степени играют роль в развитии рефрактерной АГ [49].

Косвенным признаком повышенного объема внутрисосудистой жидкости может являться отсутствие выраженного увеличения полостей сердца при наличии значимой гипертрофии всех стенок левого желудочка. Так, в исследовании А. Velasco и соавт. продемонстрирован подобный тип делирования миокарда у больных рефрактерной АГ [50].

В нескольких работах показателями избыточной симпатической активности у пациентов с рефрактерной АГ являлись повышенный уровень частоты сердечных сокращений в покое, 24-часовой экскреции норметанефринов, сниженная вариабельность сердечного ритма и большая жесткость сосудов, определяемая скоростью пульсовой волны, по сравнению с пациентами с резистентной АГ [49, 50].

По всей видимости, повышенная симпатическая активность является основополагающим механизмом формирования рефрактерного течения АГ, а чрезмерная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и наличие гиперальдостеронизма с меньшей вероятностью играют роль в формировании рефрактерности, поэтому назначение АМКР не является эффективной стратегией у данной группы больных, что подтверждается рядом исследований [5].

Для контроля АД у этой категории больных может потребоваться применение эффективных симпатолитических стратегий либо с помощью фармакологических средств [51], либо с помощью подходов на основе различных устройств [52], в отличие от продолжающейся интенсификации терапии диуретиками и АМКР.

С 2010 г. стали появляться публикации об эффективности комбинированного препарата сакубитрил/валсартан, относящегося к классу блокаторов ангиотензиновых рецепторов и ингибиторов неприлизина, в лечении больных АГ [53, 54].

Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование PARAMETER показало, что сакубитрил/валсартан превосходит олмесартан в снижении АД у 454 пациентов [55]. Метаанализ 11 рандомизированных контролируемых исследований с участием 6028 лиц показал, что сакубитрил/валсартан более эффективен, чем блокаторы рецепторов ангиотензина, для лечения пациентов с АГ [56]. Полученные результаты диктуют необходимость дальнейшего изучения данного препарата, в том числе его использования в лечении резистентной и рефрактерной АГ.

### Немедикаментозные методы лечения

Не следует забывать, что важнейшей мерой преодоления рефрактерного течения АГ является модификация факторов риска. Несмотря на небольшое количество исследований, посвященных контролю АД у пациентов с резистентной и рефрактерной АГ с помощью снижения массы тела, соблюдения диеты и увеличения физической активности, имеющаяся литература выглядит многообещающей. Как

известно, АГ тесно связана с избыточной массой тела, а ее снижение сопровождается снижением АД [57]. Schiavon и соавт. обследовали 100 пациентов с индексом массы тела от 30,0 до 39,9 кг/м<sup>2</sup>, которым проводилась операция желудка по Ру в сочетании с медикаментозной терапией или только медикаментозная терапия в течение 12 мес. Распространенность резистентной АГ между группами на исходном уровне была сопоставимой (10 и 16% соответственно). В группе, получавшей только медикаментозную терапию, не увидели снижения распространенности АГ, однако все участники, перенесшие бариатрическую операцию, больше не относились к категории резистентных.

В нескольких исследованиях изучалось влияние аэробных тренировок на АД у пациентов с резистентной АГ. F. Dimeo и соавт. представили результаты, когда ходьба по беговой дорожке приводила к снижению офисных САД и ДАД на 6,6 и 2,7 мм рт. ст., а суточное амбулаторное АД снизилось на 5,4 и 2,8 мм рт. ст. соответственно [58]. Одно из самых успешных исследований по снижению АД у больных резистентной АГ представили G. Guimaraes и соавт. Авторы предполагают, что в дополнение к снижению активности симпатической нервной системы и усилению регуляции вагусной активности упражнения в бассейне с подогревом могут еще больше способствовать расширению сосудов, снижению ренина, ангиотензина II, альдостерона и приводить к увеличению высвобождения оксида азота и натрийуретического пептида [59].

При сравнении влияния различных методов тренировок на АД обнаружено, что все виды упражнений (аэробные, с отягощением и изометрические тренировки) значительно снижают САД [60].

Избыточное потребление соли с пищей способствует развитию резистентной гипертонии как за счет прямого повышения АД, так и за счет ослабления эффекта большинства классов гипотензивных средств [61, 62]. Хотя не проведено специальных исследований, но, принимая во внимание патогенетические механизмы, снижение потребления соли рекомендовано всем больным АГ, в том числе с неконтролируемым течением.

Лечение АГ при помощи различных устройств не рекомендуется для рутинного использования во всем мире, в том числе и на территории РФ, однако результаты полученных исследований говорят о необходимости дальнейшего изучения интервенционных методов лечения рефрактерной АГ [63].

Единственным зарегистрированным на территории РФ интервенционным методом лечения АГ является радиочастотная денервация почечных артерий, подавляющая активность симпатической нервной системы посредством разрушения нервных сплетений в адвентиции почечных артерий.

Метаанализ основных опубликованных к настоящему времени плацебо-контролируемых исследований по денервации почечных артерий доказал превосходство денервации над плацебо в снижении офисного АД и суточного амбулаторного АД [64].

В РФ на базе ИКК им. А.Л. Мясникова денервация почечных артерий проводится с ноября 2011 г. по настоящее время [65–67].

Продолжается изучение таких методов, как стимуляция барорецепторов каротидного синуса, абляция каротидного тельца, формирование артериовенозной фистулы [68–70]. Возможно, их дальнейшее усовершенствование и более широкое внедрение в клиническую практику внесут значимый вклад в преодоление рефрактерности у больных с гиперактивацией симпатической нервной системы; данный вопрос требует дальнейшего наблюдения и оценки полученных результатов.

## Заключение

Распространенность АГ в последние годы неуклонно растет. Наиболее тяжело поддающимися контролю являются резистентная и рефрактерная АГ, патогенез которых до конца не изучен. Результаты, говорящие о распространенности ассоциированных клинических состояний среди больных рефрактерной АГ, полученные в проведенных исследованиях, разнятся, что говорит об актуальности данной тематики и необходимости дальнейшего анализа.

Проблема поиска эффективной терапии остается до настоящего времени актуальной как у больных вторичной АГ,

так и у больных с рефрактерным течением эссенциальной гипертензии. Требуется дальнейшее изучение патогенеза, более тщательная и детальная верификация вторичных форм АГ, а также поиск эффективных медикаментозных и немедикаментозных стратегий для успешного преодоления рефрактерности.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература/References

- Stanaway JD, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1923–94.
- World Health Organization. A global brief on Hypertension. WHO/DCO/WHO/2013.2.
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии 2019; 16 (1): 6–31 [Chazova IE, Zernakova YuV. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019; 16 (1): 6–31 (in Russian)]. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
- Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013; 6: 25–34 [Scientific Organizing Committee of the ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Preventive Medicine*. 2013; 6: 25–34 (in Russian)].
- Aelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14: 7–12.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71: e13–e115.
- Dudenbostel T, Siddiqui M, Oparil S, David A, Calhoun A Novel Phenotype of Antihypertensive Treatment Failure. *Hypertension* 2016; 67: 1085–92. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06587
- Muntner P, Davis BR, Cushman WC, 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: 1012–21. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03850
- Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, et al. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension* 2000; 36 (4): 594–9. DOI: 10.1161/01.hyp.36.4.594
- Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli Franz H. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J* 2014; 35: Issue 19; p. 1245–54. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs534
- Anderson GH Jr, Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens* 1994; 12: 609–15.
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. *Circulation* 2008; 117: e510–e526
- 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: 898.
- Muxfeldt ES, Fiszman R, de Souza F, et al. Appropriate time interval to repeat ambulatory blood pressure monitoring in patients with white-coat resistant hypertension. *Hypertension* 2012; 59: 384–9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.185405
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 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). *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
- Egan BM, Zhao Y, Li J, et al. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. *Hypertension* 2013; 62: 691–7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01448
- Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290–300.
- Jung O, Gechter JL, Wunder C, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens* 2013; 31: 766–74. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32835e2286
- Brinker S, Pandey A, Ayers C, et al. Therapeutic drug monitoring facilitates blood pressure control in resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 834–5. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.067
- Ceral J, Habrdova V, Vorisek V, et al. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertens Res* 2011; 34 (1): 87–90. DOI: 10.1038/hr.2010.183
- Horvathova H, Kimlikova K, Balazovjeh I, Kyselovic I. Compliance and the therapeutic effect in patients with arterial hypertension. *Bratisl Lek Listy* 2003; 104 (4–5): 149–54. PMID: 14604255
- Fuchs FD, Massiere D, Tonelli de Oliveira FC. Prevalence of truly resistant hypertension prospectively evaluated in a clinical setting. *Circulation* 2009; 120: S1163.
- Otero FR, Grigorian LS, Lado ML, et al. Association between refractory hypertension and cardiometabolic risk. The HYPERFRE study. *Nefrologia* 2008; 28 (4): 425–32.
- Egan BM, Zhao Y, Li J, et al. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. *Hypertension* 2013; 62: 691–7.
- Gupta AK, Nasothimiou EG, Chang CL, et al. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. *J Hypertens* 2011; 29: 2004–13. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834a8a42
- Jamerson K, Bakris GL, Dahlöf B, et al. Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial. *Blood Press* 2007; 16: 80–6. DOI: 10.1080/08037050701395571
- Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, et al. Characteristics of resistant hypertension in a large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 1099–107. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.06.017
- Xiangyang C, Jennifer CS, Brixner D, Kahler KH. Results of a retrospective, observational pilot study using electronic medical records to assess the prevalence and characteristics of patients with resistant hypertension in an ambulatory care setting. *Clin Ther* 2009; 31 (5): 1116–23.
- Calhoun DA, Booth JN, Oparil S, et al. Lackland, George Howard, Monika M. Safford and Paul Muntner. Refractory Hypertension: Determination of Prevalence, Risk Factors, and Comorbidities in a Large, Population-Based Cohort. *Hypertension* 2014; 63: 451–8; originally published online Dec 9, 2013. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02026
- Armario P, Calhoun DA, Oliveras A, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Refractory Hypertension. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e007365. DOI: 10.1161/JAHA.117.007365
- Irvin MR, Booth JN, Shimbo D, et al. Apparent treatment-resistant hypertension and risk for stroke, coronary heart disease, and all-cause mortality. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8: 405–13. DOI: 10.1016/j.jash.2014.03.003
- Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al; REACH Registry Investigators. Resistant hypertension: a frequent and ominous finding among hypertensive patients with atherothrombosis. *Eur Heart J* 2013; 34: 1204–14. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs368
- Smith SM, Gong Y, Handberg E, et al. Predictors and outcomes of resistant hypertension among patients with coronary artery disease and hypertension. *J Hypertens* 2014; 32: 635–43. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000051
- Howard VJ, Cushman M, Pulley L, et al. The reasons for geographic and racial differences in stroke study: objectives and design. *Neuroepidemiology* 2005; 25: 135–43. DOI: 10.1159/000086678
- Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Hypertens Int* 2015; 88: 622–32.
- Holmqvist L, Boström K, Kahan T, et al. Cardiovascular outcome in treatment-resistant hypertension: results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database (SPCCD). *J Hypertens* 2018; 36: 402–9.
- Navarro-Soriano C, Martínez-García M-A, Torres G, et al. Factors associated with the changes from a resistant to a refractory phenotype in hypertensive patients: a Pragmatic Longitudinal Study. *Japan Soc Hypertens* 2019. DOI: 10.1038/s41440-019-0285-8
- 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.
- Cardoso CRL, Salles GF. Refractory Hypertension and Risks of Adverse Cardiovascular Events and Mortality in Patients With Resistant Hypertension: A Prospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e017634. DOI: 10.1161/JAHA.120.017634
- Weinberger MH. Salt Sensitivity of Blood Pressure in Humans. *Hypertension* 1996; 27 (3): 481–90. DOI: 10.1161/01.HYP.27.3.481
- Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Intern Med* 2008; 168 (11): 1159–64. DOI: 10.1007/archinte.168.11.1159
- Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, et al. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002; 40 (6): 892–6.
- Khosla N, Chua DY, Elliott WJ, Bakris GL. Are chlorthalidone and hydrochlorothiazide equivalent blood-pressure-lowering medications? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005; 7: 354–6.
- Ouzan J, Pérault C, Lincoff AM, et al. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15 (4 Pt 1): 333–9.
- Vlase HL, Panagopoulos G, Michelis MF. Effectiveness of furosemide in uncontrolled hypertension in the elderly: role of renin profiling. *Am J Hypertens* 2003; 16: 187–93.
- Gaddam K, Corros C, Pimenta E, et al. Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical study. *Hypertension* 2010; 55: 1137–42. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141531
- 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 randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386 (10008): 2059–68.
- Agarwal R, Rossignol P, Romero A, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32135-X
- Dudenbostel T, Aelajado MC, Pisoni R, et al. Refractory hypertension: evidence of heightened sympathetic activity as a cause of antihypertensive treatment failure. *Hypertension* 2015; 66: 126–33. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05449
- Velasco A, Siddiqui M, Kreps E, et al. Refractory Hypertension Is not Attributable to Intravascular Fluid Retention as Determined by Intracardiac Volumes. *Hypertension* 2018; 72 (2): 343–9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10965
- Siddiqui M, Bhatt J, Judd EK, Suzanne Oparil, et al. Reserpine Substantially Lowers Blood Pressure in Patients with Refractory Hypertension: a Proof-of-Concept Study. *Am J Hypertens* 2020; 33. Issue 8; p. 741–7.
- Агаева Р.А., Данилов Н.М., Сагайдак О.В., Чазова И.Е. Место интервенционных методов в алгоритме лечения рефрактерной артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2018; 15 (1): 21–2 [Агаева Р.А., Данилов Н.М., Сагайдак О.В., Чазова И.Е. The place of intervention methods of treatment of patients with resistant hypertension in clinical practice. *Systemic Hypertension*. 2018; 15 (1): 21–2 (in Russian)]. DOI: 10.26442/2075082X\_15.1.21-22

53. Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet* 2010; 375 (9722): 1255–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61966-8
54. Kario K, Sun N, Chiang FT, et al. Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Asian patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hypertension* 2014; 63 (4): 698–705. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02002
55. Williams B, Cockcroft JR, Kario K, et al. Effects of sacubitril/valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension: the PARAMETER study. *Hypertens* 2017; 69: 411–20. DOI: 10.1097/HJT.0000000000000925
56. Malik AH, Aronow WS. Efficacy of sacubitril/valsartan in hypertension. *Am J Ther* 2019. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000925
57. Aucott L, Poobalan A, Smith WC, et al. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes: a systematic review. *Hypertension* 2005; 45: 1035–41.
58. Dimeo F, Pagonas N, Seibert F, et al. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension* 2012; 60: 653–8.
59. Guimaraes GV, de Barros Cruz LG, Fernandes-Silva MM, et al. Heated water-based exercise training reduces 24-hour ambulatory blood pressure levels in resistant hypertensive patients: a randomized controlled trial (Hex trial). *Int J Cardiol* 2014; 172: 434–41.
60. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e004473.
61. Weinberger MH, Cohen SJ, Miller JZ, et al. Dietary sodium restriction as adjunctive treatment of hypertension. *JAMA* 1988; 259: 2561–5.
62. Luft FC, Weinberger MH. Review of salt restriction and the response to antihypertensive drugs: satellite symposium on calcium antagonists. *Hypertension* 1988; 11 (Suppl. 1): 1–229–1–232.
63. Lauder L, Azizi M, Kirtane AJ et al. Device-based therapies for arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17 (10): 614–28. DOI: 10.1038/s41569-020-0364-1
64. Sardar P, Bhatt DL, Kirtane AJ, et al. Sham-Controlled Randomized Trials of Catheter-Based Renal Denervation in Patients With Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73 (13): 1633–42. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.082
65. Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Эндovasкулярная радиочастотная денервация почечных артерий – инновационный метод лечения рефрактерной артериальной гипертензии. Первый опыт в России. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012; 18 (1): 51–4 [Danilov NM, Matchin YuG, Chazova IE. Endovaskularnaya radiochastotnaya denervatsiya pochechnykh arteriy – innovatsionnyi metod lecheniya refrakternoi arterial'noi gipertonii. Pervyi opyt v Rossii. *Angiologiya i sosudistaia khirurgiya*. 2012; 18 (1): 51–4 (in Russian)].
66. Агаева Р.А., Данилов Н.М., Щелкова Г.В., и др. Клинический случай. Применение метода радиочастотной денервации почечных артерий мультielektrодным биполярным устройством при рефрактерной артериальной гипертензии. *Кардиологический вестн*. 2017; 13 (2): 76–9 [Agaeva RA, Danilov NM, Shcholkova GV, et al. Klinicheskii sluchai. Primenenie metoda radiochastotnoi dener vatsii pochechnykh arterii mul'tielektrodnym bipoliarnym ustroystvom pri refrakternoi arterial'noi gipertonii. *Kardiologich. vestn*. 2017; 13 (2): 76–9 (in Russian).]
67. Агаева Р.А., Данилов Н.М., Щелкова Г.В., и др. Радиочастотная денервация почечных артерий с применением различных устройств у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2018; 15 (4): 34–8 [Agaeva RA, Danilov NM, Shcholkova GV, et al. Radiofrequency renal denervation with different device for treatment in patient with uncontrolled hypertension. *Systemic Hypertension*. 2018; 15 (4): 34–8 (in Russian)]. DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.000043
68. Van Kleef MEAM, Bates MC, Spiering W. Endovascular Baroreflex Amplification for Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2018; 20 (5). DOI: 10.1007/s11906-018-0840-8
69. Schlaich M, Schultz C, Shetty S, et al. Transvenous carotid body ablation for resistant hypertension: main results of a multicentre safety and proof-of-principle cohort study [abstract 1416]. *Eur Heart J* 2018; 39: 267.
70. MacRae JM, Pandeya S, Humen DP, et al. Arteriovenous fistula-associated high-output cardiac failure: a review of mechanisms. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: e17–e22.

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.03.2021



OMNIDOCTOR.RU