Кузьмин О. Б., Бучнева Н. В., Жежа В. В., Сердюк С. В.

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия

НЕКОНТРОЛИРУЕМАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ПОЧКА, НЕЙРОГОРМОНАЛЬНЫЙ ДИСБАЛАНС И ПОДХОДЫ К АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Ключевые слова: резистентная гипертензия, рефрактерная гипертензия, нейрогормональный дисбаланс, почка, антигипертензивная терапия.

Ссылка для цитирования: Кузьмин О. Б., Бучнева Н. В., Жежа В. В., Сердюк С. В.

Неконтролируемая артериальная гипертензия: почка, нейрогормональный дисбаланс и подходы к антигипертензивной лекарственной терапии. Кардиология. 2019;59(12):64–71.

РЕЗЮМЕ

Резистентная и рефрактерная артериальная гипертензии (АГ) представляют собой два разных клинических фенотипа неконтролируемой АГ, которые отличаются по чувствительности к антигипертензивной лекарственной терапии. В обзоре представлены данные, полученные в клинических исследованиях, посвященных выяснению участия нарушения нейрогормонального статуса и функции почек в формировании резистентной и рефрактерной АГ, и новые подходы к повышению эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) в этих популяциях пациентов. Результаты этих исследований показывают, что у больных с неконтролируемой АГ, несмотря на длительный прием ≥ 3 антигипертензивных препаратов с разными механизмами действия, включая диуретик, сохраняется избыточная реабсорбция натрия в дистальных сегментах нефрона, причиной которой являются повышенная активность альдостерона и гиперактивность симпатической части вегетативной нервной системы. В связи с этим в обзоре особое внимание уделено данным, полученным в исследованиях PATHWAY-2, PATHWAY-3 и ReHOT при изучении у пациентов с резистентной АГ клинической эффективности спиронолактона, амилорида и антиадренергических препаратов бисопролола, доксазозина и клонидина, подавляющих активность симпатической части вегетативной нервной системы.

Kuzmin O. B., Buchneva N. V., Zhezha V. V., Serdyuk S. V.

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

UNCONTROLLED ARTERIAL HYPERTENSION: KIDNEY, NEUROHORMONAL IMBALANCE, AND APPROACHES TO ANTIHYPERTENSIVE DRUG THERAPY

Keywords: resistant hypertension; refractory hypertension; neurohormonal imbalance; kidney; antihypertensive therapy.

For citation: Kuzmin O. B., Buchneva N. V., Zhezha V. V., Serdyuk S. V. Uncontrolled Arterial Hypertension: Kidney, Neurohormonal Imbalance, and Approaches to Antihypertensive Drug Therapy. Kardiologiia. 2019;59(12):64–71.

SUMMARY

Resistant and refractory arterial hypertension are two distinct clinical phenotypes of uncontrolled arterial hypertension (AH), which differ in their sensitivity to antihypertensive drug therapy. The review presents data obtained in clinical studies devoted to elucidating the involvement of disorders of neurohormonal status and renal function in the formation of resistant and refractory arterial hypertension, to and the development of new approaches to increasing the effectiveness of antihypertensive therapy in these patient's populations. The results of these studies have shown that in patients with uncontrolled arterial hypertension, despite prolonged intake ≥ 3 antihypertensive drugs with different mechanisms of action, including a diuretic, excess sodium reabsorption persists in the distal segments of nephron due to increased aldosterone activity and sympathetic nervous system hyperactivity. In this regard, special attention has been paid to the data of PATHWAY-2, PATHWAY-3 and ReHOT trials that in patients with resistant AH tested the clinical efficacy of spironolactone, amiloride, and antiadrenergic drugs bisoprolol, doxazosin and clonidine, suppressing activity of the sympathetic nervous system.

Information about the corresponding author: Kuzmin Oleg B. – MD, professor. E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru

Совместные клинические рекомендации АСС/АНА 2017 г. по диагностике и ведению пациентов с артериальной гипертензией (АГ) рассматривают резистентную и рефрактерную АГ как два разных клинических

фенотипа неконтролируемой АГ, которые отличаются по чувствительности к антигипертензивной лекарственной терапии. Резистентной считается АГ, при которой у лиц, получающих 3 антигипертензивных препарата раз-

личного механизма действия в максимальных или максимально переносимых дозах, включая диуретик, артериальное давление (АД) сохраняется выше целевого уровня, или целевое АД достигается при назначении больным 4 лекарственных препаратов (контролируемая резистентная АГ) [1–3]. Для обозначения резистентной АГ ранее использовался также термин «рефрактерная гипертензия», однако в последнее время этот фенотип неконтролируемой АГ выделен в качестве самостоятельного клинического феномена, который определяется как отсутствие контроля целевого АД, несмотря на применение у пациентов ≥ 5 разных по механизму действия антигипертензивных препаратов, включая диуретик длительного действия и антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМКР) [1].

По данным, полученным в крупных популяционных исследованиях, использовавших в качестве критерия целевое значение АД $< 140/90$ мм рт. ст., резистентная АГ выявляется у 12,8–16,9% всех больных АГ, получающих медикаментозную терапию, и наиболее часто встречается у пациентов с ожирением, сахарным диабетом (СД) и хронической болезнью почек (ХБП) [4]. Частота выявления рефрактерной АГ колеблется при этом в пределах 0,5–1,4%, возрастая до 2,09% у больных СД и 2,22% у лиц с альбуминурией (отношение альбумин/креатинин в моче ≥ 30 мг/г креатинина) [5–7]. Длительные клинические наблюдения показывают, что сохранение высокого АД у пациентов с резистентной АГ, имеющих сердечно-сосудистые заболевания и/или дисфункцию почек, является крайне неблагоприятным прогностическим фактором. У таких лиц риск развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта увеличивается по сравнению с таковым у больных АГ, получающих адекватную антигипертензивную терапию (АГТ), в 2,2–2,3 раза [8, 9], а риск перехода ХБП в терминальную стадию заболевания увеличивается в 6,32 раза [10].

В обзоре представлены результаты клинических исследований, посвященных выяснению участия нейрогормональных механизмов в формировании резистентной и рефрактерной АГ и разработке новых подходов к повышению клинической эффективности АГТ в этих популяциях пациентов.

Резистентная АГ

Резистентность к лекарственной терапии имеет полиэтиологическую природу и наиболее часто встречается у больных с вторичными формами АГ, включая первичный гиперальдостеронизм, синдром обструктивного апноэ во сне и хронические паренхиматозные заболевания почек.

Патофизиологические механизмы, участвующие в развитии и прогрессировании резистентной АГ, недостаточ-

но изучены, хотя имеются основания полагать, что в ее основе лежит солечувствительная АГ, которая протекает на фоне избыточного употребления поваренной соли и нормальной или даже сниженной активности ренина в плазме крови [11]. В формировании солечувствительной АГ ведущую роль играют почки, которые, выполняя функцию «баростата» сердечно-сосудистой системы, поддерживают с помощью механизма прессорного натрийуреза системное АД на уровне, необходимом для сохранения водно-солевого и циркуляторного гомеостаза организма. Воздействие на почки нейрогормональных, генетических и других факторов, стимулирующих реабсорбцию натрия в нефроне, ведет к подавлению прессорного натрийуреза и компенсаторному сдвигу физиологической кривой перфузионное давление/натрийурез в сторону более высокого уровня АД, который обеспечивает восстановление способности почек поддерживать нормальный баланс натрия и объем внеклеточной жидкости [12, 13]. При солечувствительной АГ подавление прессорного натрийуреза и повышение АД в отличие от ее солерезистентной формы, характеризующейся повышенной активностью ренин-ангиотензиновой системы (РАС), происходит в основном благодаря увеличению реабсорбции натрия в дистальных сегментах нефрона и сопровождается задержкой жидкости, характерной для объем-зависимой резистентной АГ [14]. Ключевую роль в этом патологическом процессе играет избыточная активность чувствительного к тиазидным диуретикам Na^+ , Cl^- -котранспортера клеток дистальных канальцев, и чувствительных к альдостерону эпителиальных натриевых каналов (ENaC), локализованных в апикальных мембранах клеток кортикальных собирательных трубочек [15–17].

Особенности нейрогормонального дисбаланса у больных с резистентной АГ

Наиболее полно нейрогормональный статус пациентов с резистентной АГ исследован у 279 больных с сохраненной функцией почек, в схему лекарственной терапии которых не включались амилорид или АМКР. Группу сравнения составили 53 пациента с АГ, включая лиц с синдромом обструктивного апноэ во сне, у которых целевое АД $< 140/90$ мм рт. ст. контролировалось при применении ≤ 2 антигипертензивных препаратов (АГП). В результате у больных с резистентной АГ выявлены сниженная в 1,65 раза ($p=0,02$) по сравнению с контролем активность ренина плазмы и повышенное в 1,55 раза ($p=0,0005$) содержание в сыворотке крови альдостерона, которым сопутствовали прирост отношения альдостерон/ренин плазмы в 3,66 раза ($p<0,0001$) и увеличение суточного выделения с мочой альдостерона в 1,52 раза ($p=0,02$). Концентрация в плазме крови метанефрина и норметанефрина – неактивных метаболитов

тов адреналина и норадреналина, значительно превышала норму, но практически не отличалась от аналогичных показателей у пациентов контрольной группы. На фоне этих гормональных сдвигов был отмечен достоверный прирост содержания в крови предсердного и мозгового натрийуретических пептидов, косвенно отражающий увеличение объема внутрисосудистой жидкости [18].

К настоящему времени стало очевидным, что повышенное содержание в крови альдостерона и особенно увеличение отношения альдостерон/ренин плазмы крови, наиболее выраженное у лиц с первичным гиперальдостеронизмом, является характерной чертой большинства больных с солечувствительной объем-зависимой резистентной АГ. Сдвиг нейрогормонального баланса у таких пациентов в сторону повышенной активности альдостерона имеет неблагоприятные последствия, которые проявляются не только в функциональных и структурных нарушениях периферических сосудов, но и в сохранении избыточной реабсорбции натрия в дистальных отделах нефрона, которая препятствует снижению АД, несмотря на интенсивную диуретическую терапию тиазидными диуретиками. В этот патологический механизм прямо включаются минералокортикоидные рецепторы и ENaC клеток кортикальных собирательных трубочек, активность которых контролируется минералокортикоидным гормоном альдостероном [19–21].

Свой вклад в формирование резистентности к АГ вносит и симпатическая часть вегетативной нервной системы (С-ВНС), активность которой увеличивается по мере прогрессирования и увеличения тяжести АГ [22] и сохраняется повышенной у больных с резистентной АГ [18, 23, 24]. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что одной из причин гиперактивности С-ВНС у таких пациентов служит избыточная продукция альдостерона, который, возбуждая минералокортикоидные рецепторы, экспрессированные в клетках паравентрикулярных ядер гипоталамуса, увеличивает активность симпатических структур центральной нервной системы и их неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему и почки [25, 26]. Поддержанию повышенной активности С-ВНС в этих условиях способствует также побочный эффект тиазидных диуретиков, постоянный прием которых сопровождается, в отличие от назначения АМКР спиронолактона, не только снижением АД, но и повышением активности симпатических мышечных нервов, отражающим функциональное состояние периферической С-ВНС [27, 28]. Патологический механизм, опосредующий при резистентной АГ стимулирующее действие С-ВНС на транспорт натрия в дистальных сегментах нефрона, остается неясным, но предполагается, что в нем участвует избыточное выделение норадреналина симпатическими нервными окончаниями,

расположенными в почках, специфически повышающего активность Na^+ , Cl^- -котранспортера в клетках дистальных почечных канальцев [29, 30].

Подходы к повышению эффективности АГТ при АГ

Выяснение участия повышенной продукции альдостерона, гиперактивности С-ВНС и избыточной реабсорбции натрия в почках в формировании резистентной АГ позволило дать патофизиологические обоснования подходам к повышению эффективности ее АГТ.

Интенсификация диуретической терапии

Один из таких подходов – необходимость интенсификации диуретической терапии препаратами, действующими в дистальных канальцах и кортикальных собирательных трубочках, для снижения повышенной реабсорбции натрия в этих сегментах нефрона и устранения задержки жидкости, характерной для пациентов с резистентной АГ.

Прежде всего, это касается использования максимально возможных доз гидрохлортиазида и особенно тиазидоподобного диуретика длительного действия хлорталидона (отечественный аналог – оксодолин), который также тормозит реабсорбцию натрия в почке, подавляя активность Na^+ , Cl^- -котранспортера в клетках дистальных канальцев, но по силе действия превосходит его в 1,5–2 раза. Длительность диуретического действия хлорталидона превышает 40 ч, что при однократном приеме обеспечивает полноценный диуретический и антигипертензивный эффекты в течение суток. В отличие от гидрохлортиазида, эффективного при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) >50 мл/мин/1,73 м², хлорталидон сохраняет свою диуретическую активность при СКФ 30–40 мл/мин/1,73 м² в отсутствие гипоальбуминемии [31]. Благодаря наличию антиоксидантных свойств, способности подавлять агрегацию тромбоцитов, снижать проницаемость сосудистой стенки и стимулировать процессы ангиогенеза [32] хлорталидон в общей популяции больных АГ превосходит гидрохлортиазид по эффективности АГТ [33, 34] и более эффективно, чем амлодипин и лизиноприл, препятствует развитию резистентной АГ у таких пациентов [35].

Клинически оправданной для интенсификации диуретической терапии резистентной АГ является также комбинация тиазидного или тиазидоподобного диуретика с ингибитором ENaC амилоридом, который не только препятствует калийуретическому действию этих препаратов, но и потенцирует их антигипертензивный эффект, дополнительно угнетая реабсорбцию натрия в конечной части дистальных канальцев и кортикальных собирательных трубочках [36]. В одном из фрагментов исследования PATHWAY-2, в котором участвовали 146 больных

с резистентной АГ, специально сравнивалась клиническая эффективность амилорида и АМКР спиронолактона. В результате установлено, что добавление амилорида (10–20 мг/сут) к трем АГП, включавшим хлорталидон (25 мг/сут), вызывает спустя 12 нед лечения снижение систолического АД на 20,4 мм рт. ст. Аналогичный эффект спиронолактона (25 мг/сут) составляет 18,3 мм рт. ст., но сопровождается, в отличие от амилорида, уменьшением объема внутригрудной жидкости, измеренного с помощью методики трансторакальной импедансной кардиографии, на 6,8% ($p < 0,0001$) [20].

В последнее время предпринята попытка использовать для интенсификации диуретической терапии резистентной АГ так называемую последовательную блокаду нефрона с помощью диуретиков, действующих в различных сегментах дистального отдела нефрона. Первоначальные данные были получены в исследовании, включавшем 167 больных, у которых целевое АД $\leq 135/85$ мм рт. ст. не было достигнуто, несмотря на длительный прием блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) ирбесартана (300 мг/сут), амлодипина (5 мг/сут) и гидрохлортиазида (12,5 мг/сут). Пациенты были рандомизированы на 2 группы, в одной из которых (1-я группа; $n=85$) к лекарственной терапии, продолжавшейся 12 нед, сначала добавляли спиронолактон (25 мг/сут), а затем в случае сохранения повышенного АД – фуросемид (20–40 мг/сут) и в заключение – амилорид (5 мг/сут). Группу сравнения (2-я группа; $n=82$) составили больные с «последовательной блокадой РАС», которые первоначально получали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) рамиприл (5–10 мг/сут), а затем для дополнительного подавления секреции ренина почками – селективный β_1 -адреноблокатор биспролол (5–10 мг/сут). В результате целевое АД было достигнуто у 58% пациентов 1-й группы и 20% больных во 2-й группе ($p < 0,0001$), а разница в снижении АД между этими группами составила 10/4 мм рт. ст. ($p < 0,001$). Из-за побочных эффектов лечение было прекращено у 7 и 6 больных соответственно в каждой группе [37].

В настоящее время проводится исследование ResHypOT, посвященное сравнению клинической эффективности и безопасности применения лекарственных режимов «последовательной блокады нефрона» с использованием фуросемида и амилорида, и «последовательной блокады РАС» с помощью ингибитора АПФ и β -адреноблокатора биспролола у 80 пациентов с резистентной АГ, получавших ранее БРА лозартан (100–200 мг/сут), амлодипин (5 мг/сут) и хлорталидон (25 мг/сут). Основным критерий оценки эффективности АГТ – величина снижения систолического, диастолического, среднего и пульсового АД спустя 20 нед лекарственной терапии. Дополнительные критерии

оценки – функция почек и частота эпизодов гипотонии при сочетанном применении 5 препаратов с различными механизмами антигипертензивного действия [38].

Ослабление избыточного действия альдостерона

С этой целью используются спиронолактон и другие АМКР, которые ослабляют геномные и негеномные эффекты альдостерона в клетках-мишенях различных органов. Для формирования антигипертензивного эффекта этих лекарственных средств ключевое значение имеет их взаимодействие с минералокортикоидными рецепторами клеток собирательных кортикальных трубочек, которые контролируют активность ENaC, участвующих в увеличении реабсорбции натрия и задержке жидкости у больных с резистентной АГ.

Выполненные в последнее время мета-анализы данных, полученных ранее в 5 рандомизированных контролируемых исследованиях, продолжавшихся в среднем 12 нед, подтвердили эффективность и безопасность применения спиронолактона (25–50 мг/сут) по сравнению с плацебо для АГТ у пациентов с резистентной АГ [39–41].

Наибольший интерес для оценки спиронолактона как четвертого препарата для контроля АД у больных с резистентной АГ представляют результаты исследования PATHWAY-2, в котором сравнивались клинические эффекты этого АМКР, биспролола и доксазозина, селективного блокатора α_1 -адренорецепторов гладкой мускулатуры периферических сосудов. В исследовании участвовали 335 пациентов с клиническим систолическим АД ≥ 140 мм рт. ст. (≥ 135 мм рт. ст. для лиц с СД 2-го типа) или измеренным в домашних условиях систолическим АД ≥ 130 мм рт. ст., получавшие ранее максимальные дозы ингибитора АПФ/БРА, амлодипина и тиазидного диуретика. Для оценки антигипертензивных эффектов исследуемых препаратов больные были рандомизированы на группы плацебо, спиронолактона (25–50 мг/сут), биспролола (5–10 мг/сут) и доксазозина (4–8 мг/сут). В результате установлено, что спиронолактон к концу 12-недельного периода наблюдения значительно эффективнее снижает измеренное в домашних условиях систолическое АД по сравнению не только с плацебо (на 8,70 мм рт. ст.; $p < 0,0001$), но и с биспрололом (на 4,48 мм рт. ст.; $p < 0,0001$), доксазозином (на 4,03 мм рт. ст.; $p < 0,0001$) и комбинацией этих препаратов (на 4,26 мм рт. ст.; $p < 0,0001$). Включение АМКР в АГТ существенно увеличивало также вероятность достижения целевого систолического АД < 135 мм рт. ст., которое в группе спиронолактона достигало 58%, а при назначении биспролола и доксазозина не превышало 11%. Спиронолактон при назначении в течение 12 нед не вызывал существенных побочных эффектов. Из 285 пациентов с резистентной АГ, получавших этот

препарат, гиперкалиемия (6 ммоль/л) выявлена только у одного [42].

Недавно опубликованы данные, полученные в исследовании ReHOT, в котором участвовали 187 пациентов с резистентной АГ, принимавшие ранее эналаприл/лозартан, амлодипин и хлорталидон. В этом исследовании сравнивалась клиническая эффективность спиронолактона и антиадренергического препарата клонидина, антигипертензивный эффект которого связан с возбуждением α_2 -адренорецепторов и I_1 -имидазолиновых рецепторов нейронов тормозных симпатических структур центральной нервной системы. С этой целью больные были разделены на группу (n=95), получавшую в течение 12 нед спиронолактон (12,5–50 мг/сут), и группу (n=92), принимавшую клонидин (0,2–0,6 мг/сут). Первичная конечная точка – достижение целевого уровня офисного АД <140/90 мм рт. ст. или 24-часового амбулаторного АД <130/80 мм рт. ст. Сопоставление антигипертензивных эффектов показало, что оба препарата примерно одинаково снижают офисное АД, в то время как спиронолактон превосходит клонидин по способности снижать систолическое и диастолическое 24-часовое амбулаторное АД: –11,8 против –7,3 мм рт. ст. (p=0,030) и –6,3 против –3,9 мм рт. ст. (p=0,045) соответственно. К концу наблюдения в группах спиронолактона и клонидина было выявлено одинаковое общее число пациентов, достигших первичной конечной точки: 20,5% против 20,8%. Более детальный анализ результатов показал, что при использовании в качестве целевого АД офисное этот показатель возрастает до 33,3 и 29,3%, а при использовании 24-часового амбулаторного АД – 44,0 и 46,2% соответственно. По мнению авторов, у больных с резистентной АГ клонидин не превосходит спиронолактон по клинической эффективности и в целом не обеспечивает контроль АД у большинства таких пациентов [43].

Подавление активности симпатической нервной системы

Такой подход предполагает включение в АГТ у больных с резистентной АГ антиадренергических лекарственных средств, угнетающих активность С-ВНС.

Первоначальные сведения о клинической эффективности некоторых препаратов этого ряда были получены в исследовании PATHWAY-2. При сравнении спиронолактона с бисопрололом и доксазозином было установлено, что АМКР оказывает у пациентов с резистентной АГ более значительный антигипертензивный эффект, чем эти лекарственные средства. Если при назначении спиронолактона измеренное в домашних условиях систолическое АД спустя 12 нед терапии снизилось на 12,7 мм рт. ст., то аналогичный показатель для бисопролола составил 8,4 мм рт. ст., а для доксазозина 8,3 мм рт. ст. Целевого

уровня систолического АД <135 мм рт. ст. достигли 58% пациентов, принимавших спиронолактон, и только 11% больных, лечившихся бисопрололом и доксазозином [42]. Более обнадеживающие результаты были получены в исследовании ReHOT, посвященном сравнительной оценке клинической эффективности спиронолактона и клонидина у больных с резистентной АГ. В этом исследовании клонидин практически не уступал спиронолактону по способности снижать систолическое и диастолическое офисное АД (–13,7/–6,4 мм рт. ст. против –15,1/–7,7 мм рт. ст.) и существенно не отличался от АМКР по числу пациентов, достигших спустя 12 нед лечения целевого уровня АД [43].

В настоящее время выполняется исследование APPROPRIATE, в котором предполагается оценить клиническую эффективность неселективного β -адреноблокатора пропранолола (120 мг/сут) у 200 больных с резистентной АГ, рандомизированных в группу активного лечения и группу плацебо. Длительность терапии 12 нед. Основным критерий оценки АГТ – статистически значимые различия по снижению систолического и диастолического АД при 24-часовом амбулаторном мониторинге АД по сравнению с исходными показателями между двумя исследуемыми группами [44].

Сравнение клинической эффективности спиронолактона с амилоридом и антиадренергическими средствами у лиц с резистентной АГ, получающих длительную терапию ингибитором АПФ/БРА, амлодипином и тиазидным или тиазидоподобным диуретиком, позволило сформулировать ряд положений относительно медикаментозной терапии у таких пациентов. Эти положения нашли отражение в последних рекомендациях ACC/ANA и ESC/ESH по диагностике и ведению больных с АГ [1, 2].

1. Для достижения контроля АД у больных с резистентной АГ оптимальным четвертым препаратом является спиронолактон, который в дозе 25–50 мг/сут позволяет достигать целевой уровень систолического АД <135 мм рт. ст. у 58% пациентов [42]. При непереносимости этого препарата эмпирически рекомендуется назначать АМКР эплеренон (50–100 мг/сут), обладающий менее выраженными побочными прогестивными и андрогенными свойствами.
2. В случае низкой эффективности или непереносимости спиронолактона у лиц с резистентной АГ альтернативным лекарственным средством может быть амилорид (10–20 мг/сут), который оказывает в этих условиях сопоставимое со спиронолактоном антигипертензивное действие [20]. По данным, полученным в исследовании PATHWAY-3, добавление 10 мг/сут амилорида к 25 мг/сут гидрохлортиазида снижает систолическое АД на 4 мм рт. ст. больше, чем удвоение дозы гидрохлортиазида с 25 до 50 мг/сут [36].

3. При необходимости пациентам с резистентной АГ могут также назначаться антиадренергические препараты бисопролол (5–10 мг/сут), доксазозин (4–8 мг/сут) или клонидин (0,2–0,6 мг/сут), которые в этой популяции больных уступают спиронолактону по своей клинической эффективности [42, 43].

Рефрактерная АГ

Этот фенотип неконтролируемой АГ характеризуется экстремально низкой чувствительностью к АГТ и определяется как отсутствие контроля целевого АД, несмотря на применение ≥ 5 разных по механизму действия АГП, включая диуретик длительного действия (хлорталидон) и спиронолактон [1, 45].

Первые исследования этого клинического феномена показывают, что больные с рефрактерной АГ отличаются по некоторым показателям нейрогормонального статуса и водно-солевого баланса от пациентов с резистентной АГ. В одной из таких работ участвовали 15 лиц с рефрактерной АГ с АД, значительно превышающим целевой уровень $<140/90$ мм рт. ст. (1-я группа), и 29 больных с контролируемой резистентной АГ (2-я группа, или группа сравнения). В результате установлено, что пациенты 1-й группы не отличаются от больных группы сравнения по активности ренина плазмы крови, содержанию в ней альдостерона и выделению этого гормона с мочой, но характеризуются увеличенным в 1,5 раза выделением почками норметанефрина ($p=0,039$), отражающим сохранение повышенной активности С-ВНС. Больные с рефрактерной АГ имеют также достоверно более высокие частоту сердечных сокращений, скорость распространения пульсовой волны и тонус периферических сосудов. Между исследованными группами не было различия во внутригрудном объеме жидкости, но у лиц с рефрактерной АГ был отмечен в 1,52 раза ($p=0,024$) более низкий уровень

24-часовой экскреции натрия с мочой, свидетельствующий о сохраняющейся задержке его в организме [46]. По данным, полученным с помощью магнитно-резонансной томографии, больные с рефрактерной АГ отличаются также более выраженной гипертрофией всех стенок левого желудочка (ЛЖ) без сопутствующего увеличения объемов левого предсердия и ЛЖ сердца, что косвенно указывает на отсутствие у таких пациентов повышенного объема внутрисосудистой жидкости [47].

Заключение

В связи с этим становится все более очевидным, что между фенотипами резистентной и рефрактерной АГ существуют различия [48], которые проявляются, в частности, в сохранении у лиц с рефрактерной АГ повышенной активности С-ВНС и избыточной задержки натрия. Это способствует сохранению повышенного тонуса периферических сосудов и АД. В связи с этим имеют основания полагать, что для адекватного контроля АД в этой популяции пациентов должны использоваться такие подходы к АГТ, которые позволяют достаточно эффективно подавлять избыточную активность С-ВНС и дополнительно тормозить реабсорбцию натрия в почках. Одним из таких вариантов может быть использование максимальных доз антиадренергического препарата клонидина или схожего с ним по механизму антигипертензивного действия центрального α_2 -адреномиметика гуанфацина и/или «последовательной блокады нефрона» с помощью длительно действующего петлевого диуретика торасемида, хлорталидона и амилорида. Для оценки клинической эффективности этих подходов к медикаментозной терапии больных с рефрактерной АГ необходимы дополнительные клинические исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C 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: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71(6):1269–324. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000066
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2018;72(5):e53–90. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000084
- Kuzmin O.B., Zhezha V.V., Landar L.N., Salova O.A. Resistant arterial hypertension in patients with chronic kidney disease: prevalence, prognostic significance, reasons and approaches to antihypertensive therapy. Nephrology. 2019;23(1):37–44. [Russian: Кузьмин О.Б., Жежа В.В., Ландарь Л.Н., Салова О.А. Резистентная артериальная гипертензия у пациентов с хронической болезнью почек: распространенность, прогностическое значение, причины и подходы к антигипертензивной терапии. Нефрология. 2019;23(1):37–44]. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-1-37-44
- Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Liu ILA, Calhoun DA, McGlynn EA et al. Characteristics of Resistant Hypertension in a Large, Ethnically Diverse Hypertension Population of an Integrated Health System. Mayo Clinic Proceedings. 2013;88(10):1099–107. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.06.017
- Calhoun DA, Booth JN, Oparil S, Irvin MR, Shimbo D, Lackland DT et al. Refractory Hypertension: Determination of Prevalence, Risk Factors, and Comorbidities in a Large, Population-Based Cohort. Hypertension. 2014;63(3):451–8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02026
- Armario P, Calhoun DA, Oliveras A, Blanch P, Vinyoles E, Banegas JR et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Refractory

- Hypertension. Journal of the American Heart Association. 2017;6(12):e007365. DOI: 10.1161/JAHA.117.007365
8. Tsioufis C, Kasiakogias A, Kordalis A, Dimitriadis K, Thomopoulos C, Tsiachris D et al. Dynamic resistant hypertension patterns as predictors of cardiovascular morbidity: a 4-year prospective study. *Journal of Hypertension*. 2014;32(2):415–22. DOI: 10.1097/HJH.000000000000023
9. Kasiakogias A, Tsioufis C, Dimitriadis K, Konstantinidis D, Koumelli A, Leontsinis I et al. Cardiovascular morbidity of severe resistant hypertension among treated uncontrolled hypertensives: a 4-year follow-up study. *Journal of Human Hypertension*. 2018;32(7):487–93. DOI: 10.1038/s41371-018-0065-y
10. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, Bowling CB, Gutiérrez OM, Irvin MR et al. Incident ESRD and Treatment-Resistant Hypertension: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014;63(5):781–8. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.11.016
11. Weinberger MH. Salt Sensitivity of Blood Pressure in Humans. *Hypertension*. 1996;27(3):481–90. DOI: 10.1161/01.HYP.27.3.481
12. Guyton AC. Renal function curves and control of body fluids and arterial pressure. *Acta Physiologica Scandinavica. Supplementum*. 1990;591:107–13. PMID: 2220403
13. Ivy JR, Bailey MA. Pressure natriuresis and the renal control of arterial blood pressure: Hypertension and the kidney. *The Journal of Physiology*. 2014;592(18):3955–67. DOI: 10.1113/jphysiol.2014.271676
14. Hall JE. Renal Dysfunction, Rather Than Nonrenal Vascular Dysfunction, Mediates Salt-Induced Hypertension. *Circulation*. 2016;133(9):894–906. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018526
15. Kuzmin O.B., Pugaeva M.O., Buchneva N.V. Renal mechanisms of nephrogenic arterial hypertension. *Nephrology*. 2008;12(2):39–46. [Russian: Кузьмин О.Б., Пугаева М.О., Бучнева Н.В. Почечные механизмы нефрогенной артериальной гипертензии. *Нефрология*. 2008;12(2):39–46]
16. Graham LA, Dominiczak AF, Ferreri NR. Role of renal transporters and novel regulatory interactions in the TAL that control blood pressure. *Physiological Genomics*. 2017;49(5):261–76. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00017.2017
17. Pavlov TS, Staruschenko A. Involvement of ENaC in the development of salt-sensitive hypertension. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2017;313(2):F135–40. DOI: 10.1152/ajprenal.00427.2016
18. Gaddam KK. Characterization of Resistant Hypertension Association Between Resistant Hypertension, Aldosterone, and Persistent Intravascular Volume Expansion. *Archives of Internal Medicine*. 2008;168(11):1159–64. DOI: 10.1001/archinte.168.11.1159
19. Judd EK, Calhoun DA, Warnock DG. Pathophysiology and Treatment of Resistant Hypertension: The Role of Aldosterone and Amiloride-Sensitive Sodium Channels. *Seminars in Nephrology*. 2014;34(5):532–9. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2014.08.007
20. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(6):464–75. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30071-8
21. Calhoun DA. Fluid retention, aldosterone excess, and treatment of resistant hypertension. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(6):431–3. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30080-9
22. Grassi G, Ram VS. Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2016;10(5):457–66. DOI: 10.1016/j.jash.2016.02.015
23. Grassi G, Bombelli M, Buzzzi S, Volpe M, Brambilla G. Neuroadrenergic disarray in pseudo-resistant and resistant hypertension. *Hypertension Research*. 2014;37(6):479–83. DOI: 10.1038/hr.2014.25
24. Eikelis N, Marques FZ, Hering D, Marusic P, Head GA, Walton AS et al. A polymorphism in the noradrenaline transporter gene is associated with increased blood pressure in patients with resistant hypertension. *Journal of Hypertension*. 2018;36(7):1571–7. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001736
25. Oki K, Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE. Role of mineralocorticoid action in the brain in salt-sensitive hypertension: Brain mineralocorticoids in hypertension. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2012;39(1):90–5. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2011.05538.x
26. Wray DW, Supiano MA. Impact of Aldosterone Receptor Blockade Compared With Thiazide Therapy on Sympathetic Nervous System Function in Geriatric Hypertension. *Hypertension*. 2010;55(5):1217–23. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.147058
27. Menon DV, Arbique D, Wang Z, Adams-Huet B, Auchus RJ, Vongpatanasin W. Differential Effects of Chlorthalidone Versus Spironolactone on Muscle Sympathetic Nerve Activity in Hypertensive Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(4):1361–6. DOI: 10.1210/jc.2008-2660
28. Raheja P, Price A, Wang Z, Arbique D, Adams-Huet B, Auchus RJ et al. Spironolactone Prevents Chlorthalidone-Induced Sympathetic Activation and Insulin Resistance in Hypertensive Patients. *Hypertension*. 2012;60(2):319–25. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194787
29. Mu S, Shimosawa T, Ogura S, Wang H, Uetake Y, Kawakami-Mori F et al. Epigenetic modulation of the renal β -adrenergic-WNK4 pathway in salt-sensitive hypertension. *Nature Medicine*. 2011;17(5):573–80. DOI: 10.1038/nm.2337
30. Walsh KR, Kuwabara JT, Shim JW, Wainford RD. Norepinephrine-evoked salt-sensitive hypertension requires impaired renal sodium chloride cotransporter activity in Sprague-Dawley rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2016;310(2):R115–24. DOI: 10.1152/ajpregu.00514.2014
31. Cooney D, Milfred-Laforest S, Rahman M. Diuretics for hypertension: Hydrochlorothiazide or chlorthalidone? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2015;82(8):527–33. DOI: 10.3949/ccjm.82a.14091
32. Kountz DS, Goldman A, Mikhail J, Ezer M. Chlorthalidone: The Forgotten Diuretic. *Postgraduate Medicine*. 2012;124(1):60–6. DOI: 10.3810/pgm.2012.01.2518
33. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone: Antihypertensive and Metabolic Effects. *Hypertension*. 2015;65(5):1041–6. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05021
34. Liang W, Ma H, Cao L, Yan W, Yang J. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2017;21(11):2634–42. DOI: 10.1111/jcmm.13205
35. Bangalore S, Davis BR, Cushman WC, Pressel SL, Muntner PM, Calhoun DA et al. Treatment-Resistant Hypertension and Outcomes Based on Randomized Treatment Group in ALLHAT. *The American Journal of Medicine*. 2017;130(4):439–448.e9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.10.002
36. Brown MJ, Williams B, Morant SV, Webb DJ, Caulfield MJ, Cruickshank JK et al. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2016;4(2):136–47. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00377-0
37. Bobrie G, Frank M, Azizi M, Peyrard S, Boutouyrie P, Chatellier G et al. Sequential nephron blockade versus sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. *Journal of Hypertension*. 2012;30(8):1656–64. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283551e98
38. Cestário E do ES, Fernandes LAB, Giollo-Júnior LT, Uyemura JRR, Matarucco CSS, Landim MIP et al. Resistant Hypertension On Treatment (ResHypOT): sequential nephron blockade compared to dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone sys-

- tem plus bisoprolol in the treatment of resistant arterial hypertension – study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):101. DOI: 10.1186/s13063-017-2343-3
39. Wang C, Xiong B, Huang J. Efficacy and Safety of Spironolactone in Patients with Resistant Hypertension: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Heart, Lung and Circulation*. 2016;25(10):1021–30. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.02.016
40. Zhao D, Liu H, Dong P, Zhao J. A meta-analysis of add-on use of spironolactone in patients with resistant hypertension. *International Journal of Cardiology*. 2017;233:113–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.158
41. Liu L, Xu B, Ju Y. Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2017;39(3):257–63. DOI: 10.1080/10641963.2016.1246564
42. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, cross-over trial. *The Lancet*. 2015;386(10008):2059–68. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3
43. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR 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. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10662
44. Constantine GR, Ranasinghe P, Weeratunga P, Weeraratne C, Galappaththi P, Rajapakse S et al. Addition of Propranolol in Resistant Arterial hypertension Treatment (APROPRIATE study): study protocol for a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):124. DOI: 10.1186/s13063-017-1863-1
45. Siddiqui M, Calhoun DA. Refractory versus resistant hypertension: Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2017;26(1):14–9. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000286
46. Dudenbostel T, Acelajado MC, Pisoni R, Li P, Oparil S, Calhoun DA. Refractory Hypertension: Evidence of Heightened Sympathetic Activity as a Cause of Antihypertensive Treatment Failure. *Hypertension*. 2015;66(1):126–33. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05449
47. Velasco A, Siddiqui M, Kreps E, Kolakalapudi P, Dudenbostel T, Arora G 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
48. 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):11–3. [Russian: Аксенова А.В., Есаулова Т.Е., Сивакова О.А., Чазова И.Е. Резистентная и рефрактерная артериальные гипертензии: сходства и различия, новые подходы к диагностике и лечению. *Системные гипертензии*. 2018;15(3):11–13]. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.3.11-13

Поступила 07.04.19 (Received 07.04.19)