

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»

Кадочкина Н.Г.

Резистентная артериальная гипертензия

Практическое пособие для врачей



Гомель 2018

Рекомендовано на заседании Ученого совета ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» в качестве практического пособия для врачей , протокол № 7 от 27.06.2018г.

С о с т а в и т е л и:

Врач-терапевт отделения иммунопатологии и аллергологии ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», к.м.н., **Кадочкина Н.Г.**

Р е ц е н з е н т ы:

заведующая кафедрой внутренних болезней №1 с курсом эндокринологии УО «ГомГМУ», к.м.н., доцент Малаева Е.Г.;

заведующая кардиологическим отделением ГУ ГКБ № 3 Чурина М.В.

Кадочкина, Н. Г. Резистентная артериальная гипертензия/Н.Г.Кадочкина. – Гомель.: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2018. – 40 с.

В практическом пособии представлены современные данные о причинах, диагностике и лечении резистентной артериальной гипертензии. Рассматриваются новые, в т.ч. инвазивные, стратегии преодоления резистентности к антигипертензивной терапии.

Практическое пособие предназначено для врачей-терапевтов, кардиологов, врачей общей практики. Может быть использовано студентами медицинских университетов.

УДК 616.12-008.331.1/2(075.8)

© Составитель: Кадочкина Н.Г., 2018

© Оформление: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Список сокращений	4
2. Введение	5
3. Определение и распространенность резистентной артериальной гипертензии.....	6
4. Причины резистентности артериального давления к терапии.....	7
- «Резистентный пациент».....	9
- «Резистентный врач»/врачебная инертность.....	9
- Псевдорезистентность.....	10
- Методические ошибки в измерении артериального давления. Правила измерения артериального давления.....	11
- Гипертензия «белого халата».....	12
- Лекарственные причины резистентной артериальной гипертензии.....	13
- Повышенное употребление натрия и поваренной соли.....	16
- Вторичные формы артериальной гипертензии.....	17
5. Алгоритм диагностики резистентной артериальной гипертензии.....	19
6. Целевые значения артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией.....	23
7. Лечение резистентной артериальной гипертензии.....	24
- достижение максимальной степени соблюдения предписанного режима.....	24
- рекомендации по выполнению нефармакологических вмешательств.....	25
- лекарственная терапия.....	27
- аппаратные методы в лечении резистентной артериальной гипертензии	33
8. Заключение.....	38
9. Литература.....	39

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АК	антагонисты кальция
БРА II	блокаторы рецепторов к ангиотензину II
ДАД	диастолическое артериальное давление
ЕОК	Европейское общество кардиологов
ЕОГ	Европейское общество гипертонии
ИАПФ	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
МАУ	микроальбуминурия
НПВС	нестероидные противовоспалительные средства
ПГА	первичный гиперальдостеронизм
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РЧА	радиочастотная абляция
САД	систолическое артериальное давление
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СМАД	суточное мониторирование артериального давления
СОАС	синдром обструктивного апноэ сна
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЭКГ	электрокардиография
Эхо КГ	эхокардиография

"Если ты все делаешь правильно, а давление не снижается, значит ты мало знаешь о гипертензии. Если ты знаешь о гипертензии все, а давление все равно не снижается, значит надо шире взглянуть на проблему." P.D. White

Введение

Резистентная артериальная гипертензия (АГ) является одной из актуальных проблем кардиологии, так как тесно связана со значительным повышением риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Точную распространенность данного заболевания трудно определить из-за множества его причин и отсутствия четких критериев диагностики. Однако сегодня очевидно, что до 30% пациентов с АГ могут иметь резистентность к антигипертензивной терапии и именно эти пациенты составляют основную массу больных, которые попадают в поле зрения врачей-специалистов: терапевтов, кардиологов, врачей поликлиник и стационаров.

Несмотря на большой арсенал современных антигипертензивных препаратов, преодоление резистентности к лечению и достижение целевого уровня артериального давления (АД) остается сложной клинической задачей. Даже тщательно сбалансированная комбинированная терапия, успешная модификация образа жизни и хорошая приверженность к лечению не всегда гарантируют успех в должной коррекции АГ. В связи с этим активно разрабатываются современные технологии снижения АД, в том числе инвазивные.

В данном пособии приводятся современные представления об эпидемиологии, причинах резистентной АГ, подходах к ее диагностике и лечению, включая новые технологии. Целью данного пособия является попытка создать мотивацию у врачей для более активного и настойчивого лечения пациентов с АГ, что в конечном итоге должно привести к увеличению доли пациентов, у которых достигается целевой уровень АД и соответствующее снижение сердечно-сосудистого риска.

Определение и распространенность резистентной АГ

Одним из первых термин «резистентная АГ» в его современной интерпретации предложил известный американский клиницист R. Gifford еще в 1978г. [1]. В рекомендациях по лечению АГ Европейского общества кардиологов (ЕОК)/Европейского общества гипертонии (ЕОГ) 2013 г. приводится следующее определение резистентной АГ:

«АГ считается резистентной к лечению, если адекватное изменение образа жизни в сочетании с терапией диуретиком и двумя другими антигипертензивными препаратами различных классов в адекватных дозах (за исключением антагониста минералокортикоидных рецепторов) не позволяет снизить систолическое и диастолическое АД < 140 и 90 мм рт. ст. соответственно» [2].

Даже если АД удастся контролировать, но лишь с помощью 4 и более антигипертензивных препаратов, такая гипертензия все равно считается резистентной.

Важно отметить, что все препараты должны назначаться в оптимальных терапевтических дозах и комбинациях и должно быть соблюдено условие реального приема гипотензивных препаратов.

Нельзя ставить знак равенства между резистентной АГ и злокачественной АГ. При последней отмечается выраженное повышение АД > 180/120 мм рт. ст. (чаще – 220-230/120 мм рт. ст.). В основе поражения органов-мишеней (сетчатки, головного мозга, почек) и сосудов при злокачественной АГ – фибриноидный некроз сосудистой стенки. Главным признаком злокачественной АГ являются характерные изменения глазного дна: отек диска зрительного нерва (IV стадия ретинопатии по Keith–Wagener–Barker) и/или геморрагии и экссудаты в сетчатке (III стадия ретинопатии). Для злокачественной АГ характерно внезапное начало и быстрое прогрессирование всех стандартных симптомов.

Распространенность резистентной АГ в общей популяции мало изучена. К сожалению, исследования, целью которых являлось бы именно

изучение распространенности резистентной АГ, практически отсутствуют. Тем не менее, некоторые проекты показали, что встречаемость резистентной АГ колеблется от 5 % среди больных в общей медицинской практике до 50 % у пациентов нефрологического профиля [3].

Один из первых крупных проектов по изучению распространенности и прогноза резистентной АГ опубликован Daugherty с соавт. в 2012 году [4]. Проанализирован регистр, включающий 200 тыс. пациентов с впервые выявленной АГ. В течение последующего наблюдения примерно 21 % больных потребовалось назначение 3-х и более антигипертензивных препаратов, причем через 1 год после назначения третьего препарата один из 50 пациентов имел резистентность к проводимой терапии. Таким образом, распространенность резистентной АГ среди лиц с впервые выявленной АГ составила около 2 %.

Среди лиц с АГ, по данным регистра NHANES (США), распространенность резистентной АГ постоянно увеличивается на протяжении последних 30 лет и в среднем составляет 8,9 %. Статистика Франции, Германии, Великобритании и Испании демонстрирует большую распространенность резистентности к лечению – от 14,6 до 17,5 %.

Согласно российским данным (Конради А.О., 2011) распространенность резистентной АГ составляет от 1% до 11% больных в специализированных отделениях, от 2% до 5% в популяции больных АГ.

Причины резистентности артериального давления к терапии

Причины резистентности АД к лечению многообразны, что делает диагностику резистентной АГ весьма непростой клинической задачей.

Впервые развернутая и подробная классификация резистентной АГ в зависимости от ее причин была представлена Frohlich E. в 1988г., которая не потеряла актуальности до настоящего времени [5]. Она состоит из трех больших разделов (таблица 1).

Таблица 1. Классификация резистентной АГ (Frohlich E., 1988г.).

I. «Резистентный пациент»

A. Недостаточная приверженность пациента к лечению:

1. Диета:

- а) избыточное потребление натрия с пищей;
- б) недостаточная степень снижения веса при необходимости;
- в) избыточное потребление алкоголя.

2. Лекарственные факторы:

- а) пациент не принимает назначенные врачом препараты;
- б) пациент не соблюдает рекомендованную врачом дозировку препаратов;
- в) развитие побочных эффектов препаратов.

Б. Самостоятельное прекращение пациентом лечения;

В. Отказ от дальнейшего наблюдения и лечения.

II. «Резистентный врач»

A. Неточный клинический диагноз;

Б. Недостаточная информированность пациента о своем заболевании;

В. Неточная оценка врачом потребления натрия с пищей;

Г. Неадекватная схема лечения;

Д. Недооценка лекарственных взаимодействий.

III «Резистентная артериальная гипертензия»

A. Псевдогипертензия:

1. «Офисная» гипертензия (гипертензия «белого халата»);

2. Неправильное измерение АД.

Б. Псевдорезистентность (перегрузка жидкостью и натрием);

В. Истинная резистентная артериальная гипертензия:

1. Неустановленные прерсорные механизмы:

- а) нераспознанные причины вторичной артериальной гипертензии;
- б) нераспознанная застойная сердечная недостаточность;
- в) нераспознанная аневризма сердца.

2. Недиагностированные «лекарственные» механизмы:

- а) неадекватный выбор диуретика;
- б) снижение эффективности ранее принимаемого диуретика;
- в) неадекватное использование антигипертензивных и сопутствующих препаратов.

«Резистентный пациент»

Недостаточная приверженность пациента к терапии, неспособность изменить образ жизни являются одними из самых распространенных причин неконтролируемой АГ в популяции. Около 40% пациентов с АГ в течение первого года самостоятельно прекращают назначенное лечение [6]. Хорошую комплаентность к терапии демонстрируют лишь 22% пациентов с АГ, получающих комбинированное лечение (2 и более препарата) (Monane M. et al., 1997).

Проблема низкой приверженности пациентов к терапии чрезвычайно сложна и тесно связана с экономическими, социокультурными, психологическими аспектами и, к сожалению, далека от решения. Более подробно следует остановиться на позициях, находящихся в компетенции врача.

«Резистентный врач»/врачебная инертность

Резистентность к гипотензивной терапии во многом зависит от действий врача и включает неточный клинический диагноз и недостаточную информированность пациента со стороны врача о его заболевании, неоптимальный режим назначенных диеты и лечения, недостаточный учет специалистом лекарственных взаимодействий.

В опубликованном еще в 2003 году исследовании Egan B.M., Basile J.M., было показано, что врачебная инертность лежит в основе 19% случаев неконтролируемой АГ, а успешная борьба с инерцией может привести к существенному росту доли больных с целевыми значениями АД уже через несколько лет.

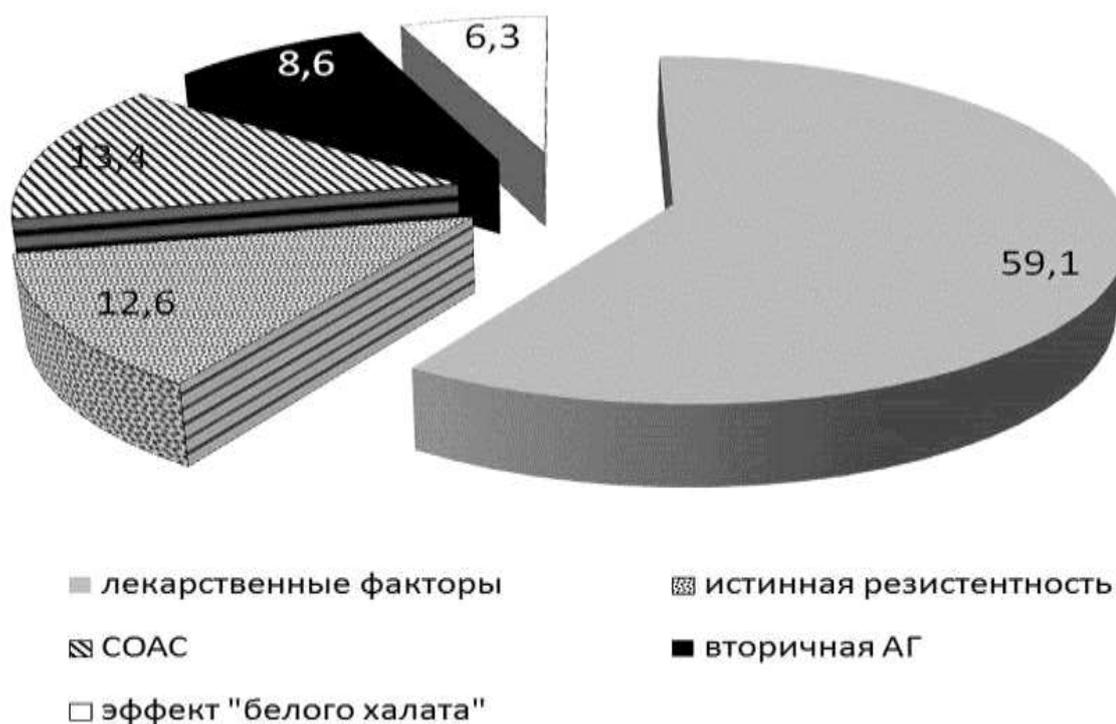
В ретроспективном когортном исследовании 7253 пациентов с АГ на протяжении 4 визитов к врачу повышение АД регистрировались в 55% случаев. При этом изменения в лечении были произведены лишь в 13,4% случаев выявления повышенного АД (Okonofua E.C. et al., 2006).

Парадоксально, но возраст пациентов, наличие сахарного диабета, застойная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца явились

независимыми предикторами терапевтической инертности в данном исследовании. Иными словами, чем выше кардиоваскулярный риск пациента, тем менее агрессивной была терапевтическая тактика, направленная на снижение АД (Garg J.P. et al., 2005).

Несмотря на разработку достаточно четких алгоритмов по ведению АГ в современных рекомендациях, почти половина врачей при не целевом уровне АД не предпринимают никаких попыток модификации схемы терапии. Российское исследование Емельянова И.В. и соав. (2011) показало, что у больных с резистентной АГ среди причин рефрактерности на первом месте (59% случаев) был неоптимальный режим лечения, (рисунок 1).

Рисунок 1 Структура причин резистентности к терапии пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией (Емельянов и соав.,2011)



Таким образом, проблема врачебной инертности очень остро стоит в современной гипертензиологии.

Псевдорезистентность

Переходя к проблеме **истинно резистентной артериальной гипертензии** необходимо отметить, что понятие «резистентная АГ» не является синонимом к термину «неконтролируемая АГ». В ряде случаев

неконтролируемую АГ можно определить как **псевдорезистентность**, к которой относятся случаи:

- неправильного измерения АД;
- «гипертензии белого халата»;
- низкая приверженность к лечению;
- повышение артериальной жесткости (пожилые люди),

препятствующее сдавлению плечевой артерии.

Методические ошибки в измерении АД

Наиболее частыми ошибками в измерении АД можно считать однократные вместо 2-3-кратных измерения АД, использование манжеты недостаточного для полной руки размера, несоблюдение больным условий нахождения в покое в течение нескольких минут, курение перед измерением АД, расположение манжетки выше или ниже уровня сердца [7, 8]. У пожилых больных выраженный кальциноз препятствует полному сжатию пораженной атеросклерозом артерии, что несколько завышает истинные цифры АД [7, 8]. Поэтому при подозрении на рефрактерность к терапии, как и в любых других случаях, необходимо строго соблюдать правила измерения АД, а сам пациент предварительно должен получить письменные инструкции по самоконтролю АД (Maпсіа G. et al., 2007; Parati G., et al., 2008).

Правила измерения АД

Согласно Европейским рекомендациям по АГ 2013 г. при измерении АД в офисе, следует соблюдать следующие правила:

- *перед измерением АД дайте больному посидеть несколько минут в спокойной обстановке;*
- *измерьте АД, по крайней мере, два раза с интервалом в 1-2 минуты, в положении сидя; если первые два значения существенно различаются, повторите измерение, рассчитайте среднее значение АД;*
- *для повышения точности измерений у больных с аритмиями (например, с фибрилляцией предсердий) выполняйте повторные измерения АД;*

- *используйте стандартную манжету шириной 12-13см и длиной 35 см. Однако следует иметь манжеты большего и меньшего размера, соответственно, для полных (окружность плеча > 32 см) и худых рук;*
- *манжета должна находиться на уровне сердца независимо от положения пациента;*
- *при использовании аускультативного метода систолическое и диастолическое АД фиксируют в фазы I и V (исчезновение) тонов Короткова, соответственно;*
- *при первом визите следует измерить АД на обеих руках, чтобы выявить его возможную разницу. В этом случае ориентируются на более высокое значение АД;*
- *у пожилых людей, больных сахарным диабетом и пациентов с другими состояниями, которые могут сопровождаться ортостатической гипотонией, целесообразно измерить АД через 1 и 3 минуты после пребывания в положении стоя;*
- *если АД измеряется обычным сфигмоманометром, измерьте частоту сердечных сокращений путем пальпации пульса (не менее 30 секунд) после повторного измерения АД в положении сидя;*

Гипертензия «белого халата»

Систематическая реакция повышения АД у пациента во время медицинского осмотра, или эффект «белого халата», встречается в 20-30% случаев общей популяции пациентов с АГ (Pickering T. et al., 1988). Показано, что данный феномен ассоциируется с менее выраженным поражением органов-мишеней и тяжестью АГ по сравнению с пациентами с истинной резистентностью к лечению. Исследования пациентов с неконтролируемой АГ показывают, что распространенность у них гипертензии «белого халата» составляет 6-7% (Ohkubo T. et al., 2005).

Существует мнение, что эффект «белого халата» свойственен молодым, более тревожным и эмоционально лабильным пациентам. Однако на самом деле гипертензия «белого халата» часто наблюдается в пожилом возрасте и

сочетается с повышенной ригидностью магистральных артерий (Erdine S., 2003). Таким образом, у части пациентов пожилого возраста в основе причин резистентности к антигипертензивной терапии лежит комбинация высокой жесткости магистральных артерий и тревожной реакции в ответ на измерение АД в кабинете врача.

Лекарственные причины резистентной артериальной гипертензии

Многие лекарственные препараты способствуют повышению АД как у нормотензивных лиц, так и у пациентов с АГ (таблица 2).

Таблица 2. Лекарственные средства, обладающие прогипертензивными свойствами и механизмы их действия (адаптировано из Rossi G.P. et al., 2011)

Препараты	Механизмы прогипертензивного действия
Нестероидные противовоспалительные средства	Подавление синтеза простагландина E ₂ и простациклина E ₂ , почечная вазоконстрикция, задержка натрия и воды
Оральные контрацептивы и гормонально-заместительная терапия	Повышение синтеза ангиотензиногена, активация ренин-ангиотензиновой системы (РААС), повышение секреции альдостерона, объема циркулирующей плазмы и обменоспособного натрия
Ингибиторы 11 β-гидроксистероид дегидрогеназы 2 типа Карбеноксолон Глициризиновая кислота Корень солодки (лакрицы)	Минералкортикоидный -эксцесс, вследствие подавления активности 11 β -гидроксистероид дегидрогеназы 2 типа
Кортикостероиды	Повышение синтеза ангиотензиногена, активация симпатической нервной системы, минералкортикоидные эффекты
Ингибиторы кальцинеурина Циклоспорин Такролимус	Вазоконстрикция, симпатическая активация, задержка жидкости и соли, нарушение клиренса эндотелина I с нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации

Эритропоэтин	Повышение содержания Ca^{2+} в цитозоле гладкомышечных клеток сосудов, активация локальной РААС, повышение продукции эндотелина I, снижение оксида азота, повышение вазоконстрикции в ответ на катехоламины
Симпатические амины Кокаин и амфетамины	Ингибция периферического обратного захвата норадреналина, подавление барорефлекторной функции, что приводит к симпатической активации
Амфетамины Эфедрин Назальные деконгестанты	α -Адренэргическая стимуляция
Алкоголь	Стимуляция симпатической активности, стимуляция РААС, нарушения кальций-зависимой вазоконстрикции
Кофеин	Симпатическая гиперактивация, антагонизм к аденозиновым рецепторам, опосредованная норадреналином активация РААС
Ингибиторы киназ ангиогенеза	Нарушение высвобождения вазодилатирующих субстанций, стимуляция эндотелина I, высвобождение простаглицлина 12, апоптоз эндотелиальных клеток, нарушения ангиогенеза vasa vasorum, увеличение жесткости аорты
Антидепрессанты: ингибиторы моноаминоксидазы, трициклические антидепрессанты, блокаторы обратного захвата серотонина	Увеличение периода полужизни норадреналина в синапсах и усиление его эффектов в симпатических терминалях
Вещества, повышающие липопротеиды высокой плотности	Повышение секреции альдостерона

Наиболее частой причиной снижения эффективности лечения АГ является использование ненаркотических анальгетиков, включая нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и аспирин, оральных контрацептивов и кортикостероидов.

Влияние нестероидных противовоспалительных средств на развитие АГ отчетливо показано при исследовании состояния здоровья медицинских сестер (Nurses' Health Study - NHS I и NHS II) (Forman G.P. et al., 2005). Относительный риск развития АГ на протяжении 8 лет наблюдения у пациенток, принимавших ацетаминофен, существенно повышался, составляя 1,99 и 1,93 соответственно. Данные мета-анализа (Johnson A. et al., 1991) показали, что на фоне приема таких НПВС, как ибупрофен, индометацин, напроксен, АД в среднем повышалось на 5 мм рт.ст. В других исследованиях было показано, что использование НПВС способно снижать эффективность многих антигипертензивных препаратов, включая диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА II) и β -адреноблокаторы (Radack K., Bloomfield S., 1987; Conlin P. et al., 2000).

При приеме оральных контрацептивов АГ может развиваться примерно у 5% женщин (Grossman E., Meserli F.H., 2008). Факторами, предрасполагающими к развитию подобного типа АГ, являются отягощенная в плане АГ наследственность, курение, наличие гестационной АГ в анамнезе, заболевание почек, ожирение, сахарный диабет и возраст старше 35 лет (Shufelt C. et al., 2009).

Синтетические кортикостероиды способствуют развитию АГ по крайней мере у 20% пациентов. АГ. Прессорные механизмы кортикостероидов комплексны и включают стимуляцию синтеза ангиотензиногена, стимуляцию симпатической нервной системы. Такие глюкокортикоиды, как преднизолон, могут вызывать существенное повышение уровня АД за счет значимой задержки натрия и воды. Кортикостероиды с более выраженной минералокортикоидной активностью (кортизон, гидрокортизон) в большей степени ведут к задержке жидкости. Но даже препараты без минералокортикоидной активности (дексаметазон, триамсинолон, бетаметазон) в некоторой степени задерживают жидкость.

Повышение АД или рефрактерность к терапии ранее контролируемой АГ наблюдаются у 36-80% пациентов после органной трансплантации, нуждающихся в иммуносупрессии **циклоспорином А, такролимусом, сиролимусом** или кортикостероидами (Diaz J. et al., 2009). Потенциальные механизмы гипертензивного действия иммуносупрессивных препаратов отражены в таблице 2. По опубликованным данным, 80% больных после трансплантации почки нуждаются в многокомпонентной антигипертензивной терапии для уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений, повышению сроков жизнеспособности трансплантата.

Повышенное употребление натрия и поваренной соли

Перегрузка объемом на фоне избыточного употребления поваренной соли, неадекватной диуретической терапии, задержки жидкости при патологии почек является значимым фактором развития резистентности к антигипертензивной терапии. Среднее содержание поваренной соли в пище больных с резистентной АГ составляет около 14 г/день, что превышает данный показатель в общей популяции [9]. Исследования последних лет, сфокусированные на пациентах с резистентной АГ, показывают, что при уменьшении потребления натрия с пищей происходит заметное снижение уровня систолического и диастолического АД (Pimenta E. et al., 2008). Рекомендации по лечению АГ ЕОК/ЕОГ 2013г. предусматривают ограничение потребления поваренной соли менее 5 г/день. При этом необходимо помнить, что 80% потребляемой соли приходится на так называемую "скрытую соль". Поэтому уменьшение потребления соли на уровне популяции требует совместных усилий пищевой промышленности, общественности в целом. Согласно проведенным расчетам, уменьшение добавления соли в процессе производства хлеба, мясопродуктов и сыра, маргарина и крупяных изделий приведет к увеличению числа лет с поправкой на качество (QALY) [10].

Вторичные формы артериальной гипертензии

Нераспознанные вторичные АГ представляют собой возможную причину рефрактерности к антигипертензивной терапии. 5–10 % лиц с резистентной АГ имеют недиагностированные вторичные причины АГ [11, 12]. Поскольку экономически нецелесообразно всем лицам с АГ исключать вторичные причины повышения АД, с особым вниманием нужно относиться к наличию клинических проявлений, подозрительных на вторичную АГ (табл. 3).

Таблица 3. Клинические проявления вторичных АГ

Общие	Тяжелая неконтролируемая АГ Внезапное озлокачествление АГ Дебют АГ в юношеском возрасте без отягощенной наследственности Резкое повышение АД у пациента в пожилом возрасте
Реноваскулярные АГ	Повышение креатинина на 30 % и более после назначения ИАПФ или БРА II Тяжелая АГ у пациентов с распространенным атеросклерозом и асимметрия размеров почек более 1,5 см Тяжелая АГ у лиц с повторными эпизодами отека легких Шум в проекции почечных артерий
Почечные АГ	Повышение креатинина сыворотки Изменения мочевого осадка
Феохромоцитома	Пароксизмальные подъемы АД Клиническая триада симптомов (головная боль, сердцебиение, потливость)
Первичный гиперальдостеронизм (ПГА)	Гипокалиемия Мышечная слабость
Синдром Кушинга	Кушингоидное лицо, центральное ожирение, мышечная слабость, экхимозы Возможно – анамнез применения глюкокортикостероидов
Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна	Мужчины с ожирением, храпящие во сне Дневная сонливость, слабость
Гипотиреоз	Симптомы гипотиреоза Повышение тиреотропного гормона

Первичный гиперпаратиреоз	Повышения уровня кальция сыворотки
Коарктация аорты	Повышение АД на руках при замедлении пульса на бедренных артериях, низкое или неопределяемое АД на ногах Ослабление пульса на левой плечевой артерии при отхождении левой подключичной артерии дистальнее коарктации

Самыми частыми причинами вторичных АГ являются обструктивное ночное апное, первичный альдостеронизм, стеноз почечных артерий, почечные паренхиматозные заболевания.

Необходимо отметить чрезвычайно высокую распространенность не диагностированного синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) среди пациентов с резистентной АГ. Согласно данным Logan et al. (2001) среди пациентов, получавших ≥ 3 гипотензивных препаратов в максимальных дозах, у 65% женщин и 90% мужчин было диагностировано это заболевание.

Реноваскулярная гипертензия составляет порядка 1% всех случаев АГ, при резистентной АГ может достигать 30%. По результатам крупномасштабных скрининговых исследований распространенность гемодинамически значимых (более 60%) стенозов почечных артерий среди пациентов старше 60 лет составляет 6,8%, а по результатам аутопсий достигает 27% (Randback J. et al., 2002).

Несмотря на то, что первичный гиперальдостеронизм (ПГА) давно известен как причина вторичной АГ, в настоящее время актуальность этой патологии переживает своеобразный ренессанс в связи с тем, что данный синдром оказался значительно более частой причиной АГ, в т.ч. резистентной к терапии, чем предполагалось ранее. По данным различных авторов частота ПГА при резистентной АГ составляет около 20%, при этом гипокалиемия наблюдается менее, чем у половины больных.

К более редким причинам рефрактерности к гипотензивной терапии относятся феохромоцитома, болезнь или синдром Кушинга,

гиперпаратиреозидизм, коарктация аорты, опухоль головного мозга.

Клинические ситуации, требующие тщательного поиска вторичной АГ:

- резистентная АГ на фоне терапии 2 и более препаратами в возрасте моложе 30 лет;
- АГ в любом возрасте, резистентная к терапии 4-5 препаратами;
- частые госпитализации в стационар с гипертоническими кризами;
- диастолическое АД (ДАД) постоянно >100 мм рт.ст. в возрасте > 60 лет;
- АГ с тяжелыми поражениями органов мишеней (слепота, острая почечная недостаточность, энцефалопатия);
- АГ с повторными отеками легких (исключать реноваскулярную АГ);
- резистентная АГ с гипокалиемией (исключать гиперальдостеронизм, реноваскулярную АГ, фохроцитому, синдром Кушинга);
- резистентная АГ с большой потерей белка с мочей (искать причины нефротического синдрома).

Алгоритм диагностики резистентной артериальной гипертензии

В большинстве случаев верификация резистентной АГ представляет собой непростую диагностическую проблему и включает в себя несколько этапов (табл. 4).

Таблица 4. Тактика обследования и лечения у больных с резистентной АГ [13].

Обследования	Лечебные мероприятия
Первый этап – исключение псевдорезистентности	
Тщательный сбор жалоб и анамнеза заболевания Физикальный осмотр. Подтверждение критериев резистентности АГ по результатам «офисных» измерений АД Самоконтроль АД Суточное мониторирование АД (СМАД)	Оценка комплаентности пациента Анализ предшествующей антигипертензивной терапии Оптимизация антигипертензивной терапии
Общий анализ крови Креатинин, калий, липидный спектр, глюкоза,	Коррекция факторов риска Мероприятия по

<p>мочевая кислота крови натощак</p> <p>Общий анализ мочи (протеинурия, оценка мочевого осадка)</p> <p>Оценка состояния органов-мишеней: электрокардиография (ЭКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, эхокардиография (ЭхоКГ), скорости распространения пульсовой волны, толщина комплекса интима-мадиа общих сонных артерий, микроальбуминурии (МАУ), скорости клубочковой фильтрации (СКФ), оценка глазного дна</p>	<p>сохранению и повышению приверженности к проводимой терапии</p>
<p>Второй этап – поиск симптоматической артериальной гипертензии</p>	
<p>Определение активности ренина плазмы, концентрации альдостерона и их соотношения</p> <p>Дуплексное сканирование почечных артерий, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости и головного мозга (по показаниям) в сосудистом режиме</p> <p>Сомнография</p> <p>При снижении СКФ < 30 мл/мин и умеренной креатининемии – ангиосцинтиграфия почек и каптоприловый тест</p> <p>Метанефрины в плазме крови/моче на фоне гипертонического криза</p> <p>Оценка кортизола крови утром и вечером</p> <p>Супрессивный тест с 1 мг дексаметазона</p> <p>Определение уровня адренокортикотропного гормона крови</p>	<p>Комбинированная терапия препаратами с различными механизмами действия, наращивание дозы диуретиков, особенно у пациентов с признаками хронической болезни почек</p> <p>Присоединение к терапии антагонистов минералкортикоидных рецепторов</p>
<p>Третий этап – диагностика истинно резистентной артериальной гипертензии</p>	
<p>Катетеризация надпочечниковых вен с определением АРП и альдостерона</p> <p>Нефробиопсия под контролем УЗИ</p> <p>Клопидиновый тест при подозрении на феохромоцитому / параганглиому</p> <p>Ангиография почечных артерий</p> <p>Сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином (МЙБГ) для диагностики нейробластомы и</p>	<p>При отсутствии признаков вторичной АГ и неэффективности многокомпонентной рациональной терапии – индивидуализация лечения с учетом особенностей</p>

феохромоцитомы	гемодинамики пациента Отбор пациента для альтернативных методов лечения – радиочастотная абляция (РЧА) симпатических почечных нервов, двухсторонняя электростимуляция синокаротидных зон
----------------	--

На первом этапе необходимо четко установить факт наличия рефрактерности заболевания к проводимой терапии. Для этого, во-первых, путем правильных методически выверенных измерений в кабинете врача следует определить уровень АД. В некоторых случаях при выраженной лабильности гемодинамических показателей такие измерения целесообразно проводить повторно в ходе одного или нескольких визитов пациента в клинику.

Затем необходимо проанализировать характер и режим проводимой антигипертензивной терапии и оценить приверженность пациента к назначенному лечению и соблюдению рекомендаций по немедикаментозному лечению. Данные процедуры приемлемы при обращении пациента к врачу общей практики или участковому терапевту. Крайне важно также учесть сопутствующую медикаментозную терапию и оценить потенциальный прогипертензивный эффект такого лечения. Уже на данном этапе врач может рационально объяснить пациенту необходимость и целесообразность более тщательного контроля и достижения целевых значений АД. Пациент также должен быть проинструктирован и обучен принципам самостоятельного измерения АД в домашних условиях, ему должны быть даны рекомендации по ведению дневника самостоятельной регистрации АД (Parati G. et al., 2008). Таким образом, уже при первых контактах с врачом больной может быть мотивирован на более активное лечение и соблюдение врачебных рекомендаций.

Одновременно с проведением этих мероприятий врач должен рекомендовать пациенту проведение диагностических процедур для оценки

состояния органов-мишеней, первичной верификации причин повышения АД, стратификации кардиоваскулярного риска. Оценка ЭКГ в покое, клинический анализ крови, общий анализ мочи, являясь рутинными диагностическими тестами, строго обязательны. При отсутствии протеинурии в утренней порции мочи необходимо оценить МАУ в утренней или суточной моче для определения субклинических поражений почек. В этой категории пациентов, как и у других больных, страдающих АГ, целесообразно оценить состояние магистральных артерий, определив толщину комплекса интима-медиа сонных артерий, скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте, лодыжечно-плечевой индекс.

Кроме того, у всех больных необходимо определить концентрацию креатинина, калия, глюкозы натощак, холестерина, липопротеидов и триглицеридов в сыворотке крови и рассчитать СКФ. В случаях резистентной АГ целесообразно провести УЗИ почек для оценки их макроморфологии, ЭхоКГ для оценки состояния сердца и амбулаторное СМАД для исключения псевдорезистентности и феномена «белого халата».

На втором этапе диагностики резистентных форм заболевания врачом-специалистом необходимо провести целенаправленный поиск не распознанных ранее причин вторичной АГ. Клинические рекомендации свидетельствуют (Colhoun D. et al., 2008; Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов, 2010), что подозрительными в отношении наличия симптоматической АГ являются пациенты молодого возраста без наследственной отягощенности в плане АГ, пациенты с внезапным озлокачествлением АГ, с частыми гипертензивными кризами, больные с выявленной гипокалиемией. Подозрительны на наличие вторичной гипертензии также пожилые пациенты с необъяснимым резким повышением АД. Нередко при наличии стеноза почечных артерий или аорты в абдоминальной области выслушивается систолический шум. Кроме того, весьма важным в отношении диагностики реноваскулярной АГ является факт повышения уровня креатинина сыворотки крови на фоне лечения ИАПФ у таких пациентов.

Наконец, при исключении псевдорезистентности, отсутствии признаков вторичной гипертензии, необходимо понимать, что перед нами пациент с истинной резистентной АГ и необходимо сосредоточить свои усилия на оптимизации лечения этой сложной категории пациентов.

Целевые значения АД у пациентов с АГ

Прежде чем переходить к лечению резистентной АГ, необходимо иметь четкие представления о целевом уровне АД у больных АГ.

Рекомендации ЕОК/ЕОГ 2013г по этому вопросу представлены в таблице 5.

Таблица 5. Целевые значения АД у пациентов с АГ.

Целевое АД < 140/80 мм рт.ст.:	
а) рекомендуется пациентам с низким и средним сердечно-сосудистым риском	I B
б) рекомендуется пациентам с сахарным диабетом	I A
в) целесообразно пациентам, перенесшим инсульт или транзиторную ишемическую атаку	II a B
г) целесообразно пациентам с хронической болезнью почек, в т.ч. диабетической и недиабетической этиологии	II a B
Существуют надежные данные, позволяющие рекомендовать пациентам с АГ пожилого и старческого возраста моложе 80 лет с уровнем систолического АД (САД) ≥ 160 мм рт.ст. снижение САД до 140-150 мм рт.ст.	I A
В качестве целевого значения ДАД всегда рекомендуется < 90 мм рт.ст., кроме пациентов с диабетом, для которых рекомендуются целевые значения < 85 мм рт.ст. Тем не менее, следует учитывать, что значения ДАД от 80 до 85 мм рт.ст. безопасны и хорошо переносятся.	I A

Лечение резистентной артериальной гипертензии

Резистентная АГ почти всегда имеет многофакторную природу. Необходимы усилия врача и пациента, направленные на выявление и изменение факторов образа жизни, вызывающих резистентность к лечению, определение диагноза, назначение лечения вторичных причин АГ, использование эффективных режимов лекарственной терапии.

Основные направления лечения резистентной АГ:

- достижение комплаентности, максимальной степени соблюдения пациентом предписанного режима;
- коррекция компонентов образа жизни, влияющих на развитие устойчивости к терапии;
- точная диагностика и соответствующее лечение вторичных причин АГ;
- оптимизация лекарственной терапии;
- при необходимости применение инвазивных методов лечения.

Достижение максимальной степени соблюдения предписанного режима терапии

Комплаентность или хорошая приверженность пациента к антигипертензивной терапии предусматривает прием не менее 80 % назначенного врачом количества таблеток. Степень соблюдения больным предписанного режима терапии снижается при увеличении числа принимаемых таблеток, а также при усложнении схемы дозирования и увеличении затрат на приобретение препаратов. В связи с этим следует стремиться к максимальному упрощению режима применяемой терапии, включая использование длительно действующих комбинированных препаратов, для уменьшения числа принимаемых таблеток и обеспечения возможности приема 1 раз в сутки. Соблюдение больными предписанного режима терапии также улучшается при увеличении частоты посещения лечебного учреждения и записи результатов измерения АД в домашних условиях [14]. Вовлечение больного в процесс лечения с помощью ведения

дневника, в котором отмечаются регистрируемые в домашних условиях уровни АД, также позволяет улучшить качество наблюдения за больным и повысить степень соблюдения им предписанного режима терапии. В то время как участие членов семьи позволяет сохранить достигнутые благоприятные изменения в образе жизни.

Рекомендации по выполнению нефармакологических вмешательств

Снижение массы тела

Хотя эффективность снижения массы тела у больных с резистентной АГ специально и не изучалась, можно утверждать: такое вмешательство сопровождается отчетливым снижением АД и нередко позволяет уменьшить число применяемых антигипертензивных препаратов. Результаты недавно выполненного обзора исследований по оценке эффективности длительного снижения массы тела свидетельствовали о том, что снижение массы тела на 10 кг в среднем приводит к снижению уровня САД и ДАД на 10,5 и 9,2 мм рт.ст. соответственно [15]. Несмотря на трудности снижения массы тела и еще большие трудности поддержания достигнутого уровня, такое вмешательство следует рекомендовать всем больным РАГ с избыточной массой тела или ожирением. **Согласно Рекомендация ЕОК по кардиоваскулярной профилактике 2012г. целью контроля массы тела являются достижение индекса массы тела 18,5-24.9 кг/м² и объема талии у мужчин < 94см., у женщин < 80 см.**

Ограничение употребления поваренной соли (натрия) с пищей

Результаты исследований убедительно свидетельствуют о том, что в целом в общей популяции больных АГ ограничение употребления поваренной соли с пищей приводит к снижению АД [16, 17]. Такое вмешательство более эффективно у больных негроидной расы и больных пожилого возраста [17]. Экспертами установлено **оптимальное с точки зрения риска развития сердечно-сосудистых осложнений количество**

употребления соли: 5 гр./ сутки, что необходимо рекомендовать всем больным с резистентной АГ (M.J.O Donnell et al., 2013)

Уменьшение количества употребляемого алкоголя

Отказ от злоупотребления алкоголя может привести к существенному увеличению эффективности лечения АГ за счет устранения прямого токсического действия этанола и ацетальдеггда на кардиомиоциты и/или увеличения степени соблюдения предписанного режима терапии. Есть данные, что прекращение употребления алкоголя среди злоупотреблявших приводит к снижению АД на 7,2/6,6 мм рт.ст. по данным СМАД и снижению частоты АГ с 42% до 12% (M.T.Aguillera et al., 1999). **Согласно Рекомендациям по лечению АГ ЕОК/ЕОГ 2013г., суммарное потребление алкоголя в неделю не должно превышать 140гр. у мужчин и 80 гр. у женщин.**

Повышение физической активности

Результаты исследования, включавшего мужчин с тяжелой АГ (ранее нелеченная АГ с уровнем АД $\geq 180/110$ мм рт.ст.), принимавших более 3 гипотензивных препаратов, свидетельствовали о том, что выполнение аэробных физических упражнений на велоэргометре 3 раза в неделю в течение 16 недель приводило к снижению ДАД и САД на 6 и 7 мм рт.ст. соответственно. [18]. Результаты мета-анализа исследований, включавших данные как о лицах с нормальным АД, так и о больных АГ, свидетельствовали о том, что регулярные занятия физическими упражнениями приводят к снижению САД и ДАД в среднем на 4 и 3 мм рт.ст. соответственно. [19].

Учитывая эти данные, больным следует рекомендовать выполнение анаэробных физических упражнений в течение не менее 30 мин большую часть дней недели.

Употребление пищи с высоким содержанием пищевых волокон и низким содержанием жира

Согласно результатам исследований, применение диеты DASH — Dietary Approaches to Stop Hypertension, включающей большое количество фруктов и овощей, а также молочных продуктов с низким содержанием жира и продуктов с высоким содержанием калия, магния и кальция, и потребление небольшого количества насыщенных жиров приводит к более выраженному снижению САД и ДАД на 11,4 и 5,5 мм рт.ст. соответственно по сравнению с контрольной группой, в которой участники соблюдали стандартную диету [20].

Лекарственная терапия

Любой клиницист хорошо знает, как непросто порой добиться желаемого снижения АД у пациента с резистентной АГ. Знание основных принципов фармакотерапии резистентной АГ поможет существенно облегчить решения врача по коррекции лечения пациентов в такой ситуации.

Основные принципы лекарственной терапии резистентной АГ:

- 1. Включение в схему лечения диуретика. Подбор диуретического препарата и его дозы с учетом функции почек. При возможности использование диуретика в максимальной дозе.**
- 2. Использование в лечении антагонистов минералокортикоидных рецепторов (Спиронолактона, Эплернона) при отсутствии выраженной хронической почечной недостаточности и уровне калия $\leq 4,5$ ммоль/л.**
- 3. Всегда комбинированная гипотензивная терапия.**
- 4. Использование оптимальных терапевтических доз и комбинаций гипотензивных препаратов.**
- 5. При возможности использование фиксированных гипотензивных комбинаций.**
- 6. При недостижении целевых цифр АД на фоне 4-х компонентной терапии добавление в схему лечения центральных симпатолитических препаратов (моксонидин).**
- 7. Назначение недиуретического гипотензивного препарата н/ночь или 2 раза в день.**

8. Отмена препаратов, которые могут влиять на эффективность антигипертензивной терапии (табл. 2).

Применение диуретиков

В большинстве рекомендаций диуретики рассматриваются в качестве краеугольного камня и обязательного компонента лечения рефрактерной АГ (Maricía et al., 2007, Calchoun D. et al., 2008). В самом определении резистентной АГ констатируется необходимость применения диуретиков в схеме лечения заболевания.

В большинстве случаев резистентности АГ наиболее рациональным на первом этапе представляется применение тиазидных диуретиков (Гидрохлортиазида, Индапамида). При снижении СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² показана терапия петлевыми диуретиками. Причем короткодействующий фуросемид рекомендуется назначать дважды или даже трижды в день, поскольку однократное назначение сопровождается кратковременной стимуляцией натрийуреза с последующей стимуляцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а следовательно, задержкой натрия [21]. Альтернативой является назначение Торасемида – препарата с большей длительностью действия. Существует убедительная доказательная база, подтверждающая, что изменение диуретической терапии (добавление диуретика, повышение его дозы или перевод пациента на диуретик другого класса с учетом сохранности почечной функции) позволяет более чем у 60 % пациентов достигнуть целевых значений АД [21, 22,23]. Максимально рекомендуемые дозы диуретиков представлены в таблице 5.

Таблица 5. Максимально рекомендуемые дозы диуретиков для лечения резистентной АГ

Международное название препарата	Максимально рекомендуемые дозы диуретиков для лечения резистентной АГ
Гидрохлортиазид	50 мг. ¹

Спиронолактон	50 мг.
Индапамид	5 мг
Фуросемид	80 мг. ¹
Торасемид	5 мг. ¹
<p>1 - увеличение дозы не приводит к дальнейшему существенному снижению АД.</p> <p>Большие дозы рекомендуются при лечении хронической сердечной недостаточности</p>	

Необходимо отметить, что использование диуретиков в составе фиксированных лекарственных комбинаций повышает приверженность пациентов к лечению. Чаще всего используются комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и диуретика. ИАПФ и диуретик при совместном приеме потенцируют антигипертензивное действие друг друга, при этом снижая риск таких возможных побочных эффектов, как гипер- или гипокалиемия.

Применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов

Особое значение в лечении резистентной АГ имеет антагонист минералокортикоидных рецепторов Спиронолактон. **Следует иметь в виду, что применение Спиронолактона рассматривается в качестве 4-го гипотензивного препарата и не заменяет собой базовое назначение тиазидов!** Патогенетической основой эффекта Спиронолактона является, с одной стороны, избыточная активация РААС при резистентных формах АГ, а с другой стороны, – высокая частота нераспознанного первичного гиперальдостеронизма у данной категории больных. (Calhoun D. et al., 2002).

Значительный антигипертензивный эффект при использовании

антагонистов рецепторов минералокортикоидов совместно с другими гипотензивными препаратами был показан во многих исследованиях.

В исследовании Nishizaka M.K. et al. (2003) при назначении Спиринолактона (12,5-50 мг ежедневно) 76 пациентам с резистентной АГ отмечалось снижение САД на 25 мм.рт.ст., ДАД – на 12 мм.рт.ст.

Эффетивность низких доз Спиринолактона была подтверждена в англо-скандинавском исследовании сердечных исходов ASCOT-BPLA. В нем при назначении Спиринолактона в дозе 25 мг. в сутки пациентам с резистентной АГ в качестве препарата 4-ой линии произошло снижение уровня офисного АД в среднем на 22/9 мм рт.ст. (Chapman N. et al., 2007).

В исследовании De Souza et al., (2010) добавление в состав комбинированой гипотензивной терапии Спиринолактона также показало достоверное снижение среднесуточных показателей АД в среднем на 16/9 мм рт.ст.. Однако увеличение дозы боле 50 мг. в сутки не привело к дополнительному снижению уровня АД.

При назначении спинолактона целесообразно регулярное мониторингование уровня калия крови, с учетом возможности развития гиперкалиемии на фоне его приема.

Таким образом, применение Спиринолактона в дозе 25-50 мг. в сутки сегодня можно считать необходимым компонентом терапии резистентной АГ, если уровень калия сыворотки $\leq 4,5$ ммоль / л. Особую осторожность следует проявлять при снижении скорости клубочковой фильтрации, поскольку эти пациенты имеют повышенный риск гиперкалиемии. При уровне калия более 4,5 ммоль / л следует назначать петлевые диуретики или высокие дозы тиазидных диуретиков .

Перспективным представляется также применение Эплеренона , что в настоящее время активно изучается в силу лучшей переносимости данного препарата.

Еще одним представителем класса диуретиков, потенциально эффективных при лечении резистентной АГ, является Амилорид,

блокирующий эпителиальные натриевые каналы и являющийся непрямым антагонистом альдостерона. В исследовании Saha et al. (2010) у пациентов с низкорениновой АГ, у которых не удавалось контролировать АД на фоне приема нескольких препаратов, включая тиазидный диуретик, переход на комбинацию Амилорида (2,5 мг/сутки) с Гидрохлориазидом (25 мг./сутки) привел к выраженному снижению АД на 31/15 мм рт.ст.

Применение остальных классов антигипертензивных препаратов должно основываться на современных рекомендациях.

Применение комбинированной терапии

Важнейшим и необходимым условием успешной терапии резистентной АГ является рациональная комбинация гипотензивных препаратов, позволяющая увеличить частоту ответа на лечение до 70-80 %. Воздействуя на разные механизмы повышения АД комбинированная терапия приводит к получению дополнительного гипотензивного эффекта и уменьшению нежелательных побочных явлений.

Согласно Европейским рекомендациям по лечению АГ 2013 г., **в случае необходимости назначения 3-х препаратов наиболее рациональной является комбинация блокатора РААС (ИАПФ/БРА II), АК и диуретика.** Повышая активность ренина плазмы, диуретик создает условия для усиления эффектов ИАПФ, антигипертензивная активность которых зависит от ренинового профиля пациентов. Комбинирование этих классов препаратов уменьшает риск гипокалиемии при терапии диуретиками и риск гиперкалиемии, связанный с ИАПФ. Комбинирование ИАПФ и АК усиливает положительный эффект ИАПФ на эластические свойства сосудов и уменьшает выраженность отеков, ассоциированных с применением АК.

Рациональные комбинации гипотензивных препаратов с учетом клинической ситуации представлены в таблице 6:

Таблица 6. Рациональные комбинации гипотензивных препаратов с учетом клинической ситуации для лечения резистентной АГ

Клиническая ситуация	Схема комбинированной терапии
<ul style="list-style-type: none"> - изолированная систолическая АГ - сахарный диабет - метаболический синдром - бессимптомный атеросклероз - пожилые - гипертрофия левого желудочка -МАУ 	ИАПФ + ТД (предпочтительно индапамид) + АК
- ИБС	ИАПФ + β блокатор/ недигидроперидиновый АК + индапамид
- ХПН, протеинурия	БРА II/ИАПФ + петлевой диуретик + β блокатор/недигидроперидиновый АК
- ХСН	ИАПФ + β блокатор/ недигидроперидиновый АК + индапамид/петлевой диуретик + спиронолактон
<ul style="list-style-type: none"> - инсулинорезистентность - ожирение 	БРА II/ИАПФ + индапамид+ АК/моксонидин
- ЧСС > 75 уд./мин	БРА II/ИАПФ + β блокатор/моксонидин + индапамид
<p>Если АД по-прежнему не контролируется или есть побочные эффекты, в тройную/четверную комбинацию могут добавляться другие классы антигипертензивных препаратов: антагонисты минералокортикоидных рецепторов, α-блокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин).</p>	

Для повышения приверженности пациентов к лечению комбинированная терапия может реализоваться назначением различных фиксированных

комбинаций, что упрощает схему лечения, повышает приверженность больных с лечению.

Новые гипотензивные препараты

Поиск новых эффективных препаратов для лечения резистентной АГ постоянно продолжается. Синтезированы молекулы ингибитора альдостерона синтазы, антагониста эндотелина, ингибитора неприлизина, препаратов, сочетающих в себе свойства ИАПФ/сартана и нейтральной эндопептидазы (последние изучаются наиболее активно). Внимание ученых приковано к этому классу препаратов, поскольку разработка одного из первых препаратов данного класса – омапатрилата, несмотря на отчетливую антигипертензивную эффективность, прекращена из-за высокой частоты развития ангионевротического отека. В настоящее время изучаются LCZ 696, илепатрил и даглутрил, публикации результатов исследований которых ожидаются в ближайшем будущем [24].

Аппаратные методы в лечении резистентной АГ

Даже при использовании рациональной многокомпонентной комбинированной гипотензивной терапии в условиях хорошей приверженности к лечению остается часть пациентов, которым не удается достичь целевых уровней АД. Именно этой группе пациентов может быть показано проведение инвазивных нефармакологических процедур.

В настоящее время используются два таких метода:

1. симпатическая денервация почек;
2. баро-рефлекс-активирующая терапия (БАТ).

Оба метода направлены на уменьшение симпатической гиперреактивности при АГ.

Симпатическая денервация почек

Радиочастотная абляция симпатических нервов почечных артерий до недавнего времени рассматривалась как наиболее эффективный метод нефармакологического вмешательства. Данная методика основана на том,

что симпатическая нервная система в значительной степени отвечает за развитие и сохранение АГ, и у пациентов с эссенциальной гипертонией ее активация играет одну из главных ролей в патогенезе заболевания [25]. В результате активации эфферентные симпатические нервы стимулируют выброс ренина, усиливают канальцевую реабсорбцию натрия и снижают почечный кровоток [26]. Аfferентные сигналы из почек оказывают влияние на центральные эфферентные симпатические сигналы и таким образом непосредственно усиливают нейрогенную гипертонию [27]. Эндovasкулярная катетерная методика позволяет селективно денервировать почку за счет доставки в просвет почечной артерии энергии волн высокочастотного диапазона с доступом к почечным симпатическим нервам, находящимся в адвентиции почечных артерий.

Техника выполнения данной процедуры не сложная: применяют трансфеморальную пункцию для доступа в почечные артерии и производится ангиография данных артерий. Затем воздействуют на симпатическую иннервацию путем аппликации радиочастотного тока электродом с циркулярным вращением по часовой стрелке от дистальной до устьевой зоны почечной артерии [27]. В заключительной стадии операции проводят контрольную ангиографию и закрывают место пункции бедренной артерии.

Условиями для проведения почечной денервации являются: [27]

- САД ≥ 160 мм рт. ст. ≥ 150 мм рт.ст. – для пациентов с сахарным диабетом 2 типа) на фоне приема трех и более гипотензивных препаратов (включая диуретики);
- расчетное значение СКФ > 45 мл/мин/1,73 м²
- удовлетворительная анатомия почечных артерий: диаметр более 4 мм; длина не менее 20 мм, без ангиопластики/стентирования почечных артерий в анамнезе, отсутствие значимого стеноза или других аномалий;
- отсутствие значимых сосудистых событий (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт) в течение последних 6 месяцев;

- отсутствие любой вторичной формы артериальной гипертонии.

В многоцентровом нерандомизированном исследовании Symplicity HTN-1 [26] и многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании Symplicity HTN-2 [27] была показана высокая эффективность данного метода лечения без серьезных осложнений, связанных с инвазивной процедурой. При этом необходимо отметить, что результаты рандомизированного исследования SIMPLICITY HTN-3 не показали существенных различий в величине снижения АД (первичная конечная точка) между группой денервации (основная группа) и группой фиктивной денервации (контрольная группа).

Баро-рефлекс-активирующая терапия (БАТ)

Реализация принципа стимулирования барорецепторов каротидной зоны с целью лечения резистентной АГ на современном этапе представляет собой устройство Rheos (CVRx, Maple Grove, Minn), которое осуществляет стимуляцию рецепторов по принципу хронической активации эфферентного звена барорефлекса. Совокупность методик лечения различных патологических состояний при помощи данной технологии получила название в литературе Baroreflex Activation Therapy (BAT) (Braunwald E., 1982, Grassi G., 2003, Scheffers I., 2008).

Устройство для БАТ состоит из генератора импульсов, электродов, имплантируемых периваскулярно в каротидные синусы, и программатора. Имплантация устройства осуществляется аналогично имплантации искусственных водителей ритма под местной анестезией подкожно. Специальная форма электродов и техника имплантации с расположением петель электродов по окружности позволяет избежать негативных последствий и стимулировать лишь барорецепторы.

Большие преимущества обеспечиваются также программным обеспечением, которое может задавать 4 различных варианта стимуляции в течение суток. Так, например, доза стимуляции может быть запрограммирована более высокой в утренние часы, если у пациента имеется

утренний подъем АД, и уменьшаться ночью, при сохранном циркадном ритме АД.

Изучению эффективности БАТ посвящено исследование DEBuT-NT. Оно включало 45 больных с резистентной АГ и показало значимое снижение АД в течение 4 лет наблюдения [28]. Большинство больных достигли целевого уровня АД, а некоторым удалось уменьшить число принимаемых препаратов. Не было отмечено каких-либо признаков повреждения сонных артерий или формирования стенозов (Sanchez L.A., 2010).

В Рекомендациях по лечению АГ ЕОК/ЕОГ 2013г. "определена ниша" для использования новых инвазивных методов лечения АГ (таблица 8).

Таблица 8. Инвазивные процедуры в лечении резистентной АГ

При лекарственной неэффективности могут применяться инвазивные процедуры (почечная денервация, барорецепторная стимуляция)	IIb C
Пока не установлены долгосрочная эффективность и безопасность инвазивных процедур, их выполнение должно быть в руках опытных хирургов и наблюдение гипертензиологических центрах	I C
Инвазивные подходы рекомендованы только при истинной резистентной АГ с клиническим АД > 160/110 мм рт.ст., подтвержденной СМАД	I C

Рекомендации по применению симпатической денервации почечных артерий и других методов инвазивного лечения резистентной АГ, как следует из данных, представленных в таблице 8, на текущий момент имеют "сдержанный" характер, что прежде всего обусловлено сравнительно небольшим количеством пациентов и недостаточным временем наблюдения за ними после процедуры (первые клинические исследования были начаты в 2007г., а система SIMPLICITY в Европейском Союзе зарегистрирована только в 2010г.). Широкое внедрение этих технологий требует дальнейших исследований с анализом отдаленных последствий.

Заключение

Эффективное лечение АГ относится к приоритетным направлениям в медицине. Преодоление резистентности» при лечении больных с АГ во многом базируется на соблюдении всех рекомендуемых принципов ведения данной категории пациентов, включая рациональный подбор комбинированной терапии. В случаях истинной резистентности к терапии существуют методики лечения с помощью аппаратов, позволяющих достичь контроля АД с приемлемой степенью безопасности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gifford R., Tarazi R. Resistant hypertension. Diagnosis and management // *Ann. Intern. Med.* – 1978. – Vol. 88. – P. 661–665.
2. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2013 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension // *J. Hypertension.* – 2013. № 31. – P. 1281–1357.
3. Kaplan N.M. Resistant hypertension // *J. Hypertension.* – 2005. Vol. 23, № 8. – P. 1441–1444.
4. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J. et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients // *Circulation.* – 2012; Vol. 125. № 13. – P. 1635–1642.
5. Frohlich E. Classification of resistant hypertension // *J. Hypertension.* – 1988. Vol. 11. –P. 1524–4563.
6. Mazzaglia G., Mantovani L.G., Sturkenboom M.C. et al. Pattern of persistence with antihypertensive medication in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care // *J. Hypertension.* – 2005. № 23. – P. 2093–2100.
7. Moser M., Setaro F.J. Resistant or Difficult-to-Control Hypertension // *N. Engl. J. Med.* – 2006. Vol. 355. № 4. – P. 385–392.
8. Sarafidis P.A., Bakris G.L. State of hypertension management in the United States: confluence of risk factors and the prevalence of resistant hypertension // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* – 2008. Vol. 10. № 2. – P. 130–139.
9. Nishizaka M.K., Prat-Ubunama M., Zaman M.A. et al. Validity of plasma aldosterone-to-renin activity ratio in African American and white subjects with resistant hypertension // *Am. J. Hypertens.* – 2005. Vol. 18. № 6. – P. 805–812.
10. Cobiac L.J., Veerman J.L. Cost-effectiveness of interventions to reduce dietary salt intake // *Heart.* – 2010. № 96: – P. 1920 – 1925.

11. Yakovlevitch M., Black H.R. Resistant hypertension in a tertiary care clinic // Arch Intern Med. –1991. Vol. 151. № 9. – P. 1786–1792.
12. Garg J.P., Elliot W.J., Folker A. et al. Resistant hypertension revisited: a comparison of 2 university-based cohorts // Am. J. Hypertens. –2005. Vol. 18. № 5 (Pt 1). – P. 619–626.
13. Шляхто Е.В., Емельянов И.В., Конради А.О. и соавт. Резистентная артериальная гипертензия. – Мн., 2012 . – 117 с.
14. Ogedegbe G., Schoenthaler A. A systematic review of the effects of home blood pressure monitoring on medication adherence // J. Clin. Hypertension. – 2006. № 8. – P. 174–180.
15. Aucott L., Poobalan A., Smith W.C., et al. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes: a systematic review // J. Hypertension. – 2005. Vol. 45. – P. 1035–1041.
16. He F.J., Markandu N.D., MacGregor G.A. Modest salt reduction lowers blood pressure in isolated systolic hypertension and combined hypertension // J. Hypertension. – 2005. Vol. 46. –P. 66–70.
17. Vollmer W.M., Sacks F.M., Ard J., et al.; DASH Sodium Trial Collaborative Research Group. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-sodium trial // Ann. Intern. Med. – 2001. Vol. 135. – P. 1019–1028.
18. Kokkinos P.F., Narayan P., Collieran J.A., et al. Effects of regular exercise on blood pressure and left ventricular hypertrophy in African-American men with severe hypertension // N. Engl. J. Med. – 1995. Vol. 333. – P. 1462–1467.
19. Whelton S.P., Chin A., Xin X., He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials // Ann. Intern. Med. – 2002. Vol. 136. – P. 493–503.
20. Appel L.J., Moore T.J., Obarzanek E., et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group // N. Engl. J. Med. – 1997. Vol. 336. – P.1117-1124.
21. Moser M., Setaro .FJ. Resistant or Difficult-to-Control Hypertension //

N. Engl. J. Med. – 2006. Vol. 355. № 4. – P. 385–392.

22. Jamerson K., Bakris G.L., Dahlof B. et al. Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial // Blood Press. – 2007. Vol. 16. № 2. – P.80–86.

23. Garg J.P., Elliot W.J., Folker A. et al. Resistant hypertension revisited: a comparison of 2 university-based cohorts // Am. J. Hypertens. – 2005. Vol. 18. № 5 (Pt 1). – P. 619–626.

24. Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К. Резистентная артериальная гипертензия новое и неизменно значимое // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2013. – Том 12. № 2. – С. 70.

25. Esler M., Jennings G., Korner P., et al. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover // Hypertension. – 1988. Vol. 11. – P. 3–20.

26. Simplicity HTN-1 Investigators 2011. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out of 24 months // Hypertension. – 2011. Vol. 57. № 5. – P. 911–917.

27. Simplicity HTN-2 Investigators, Esler M.D., Krum H., Sobotka P.A., Schlaich M.P., Schmieder R.F., et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment resistant hypertension (The Simplicity THN-2 trial): a randomised control trial// Lancet. – 2010. Vol. 376. – P. 1903–1909.

28. Schefers I.J/, Kroon A.A., Schmidli J. et al. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. Vol. 56. № 15. – P. 1254–1258.