



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

РЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ

Федеральное государственное бюджетное учреждение
Национальный Медицинский Исследовательский Центр Кардиологии
Министерства здравоохранения Российской Федерации
г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Резистентная артериальная гипертензия (АГ) определяется как недостижение целевых цифр артериального давления при одновременном использовании 3 антигипертензивных препаратов разных классов, включая диуретик, у пациентов, приверженных терапии. Распространенность резистентной АГ колеблется от 5 до 50% в различных группах пациентов. Для постановки диагноза требуется определение истинной резистентности к лечению, что требует исключения «гипертензии белого халата», оценки приверженности лечению. Необходимо также выявление возможных модифицируемых причин, приводящих к развитию резистентной АГ. В последнее время проводится ряд исследо-

ваний для выявления возможных биомаркеров резистентной гипертензии. Лечение включает в себя изменение образа жизни, улучшение приверженности лечению и оптимизацию дозировок принимаемых препаратов. Инвазивные методы лечения резистентной АГ проводятся в тщательно отобранной группе пациентов в специализированных центрах. Данная статья освещает подходы к диагностике и лечению резистентной АГ на основе современных рекомендаций доказательной медицины.

Ключевые слова: артериальное давление, артериальная гипертензия, резистентная артериальная гипертензия, лечение резистентной гипертензии, биомаркеры резистентной гипертензии, инвазивный подход.

Сведения об авторах:

Есаулова Т.Е.	ординатор отдела гипертензии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, +7(495)4145127, yestatiana@gmail.com
Сивакова О.А.	кандидат медицинских наук, заведующая отделением гипертензии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России +7(495)4146609, ya.olga-siv2012@ya.ru
Чазова И.Е.	академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, руководитель отдела гипертензии, заместитель генерального директора, директор института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, +7(495)4146305, c34h@yandex.ru
Автор, ответственный за контакт с редакцией: Аксенова А.В.	кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела гипертензии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, +7(495)4146186, aksenovaannav@gmail.com, 121552, г. Москва, 3-я Черепковская 15А

✉ aksenovaannav@gmail.com

Для цитирования: Есаулова Т.Е., Аксенова А.В., Сивакова О.А., Чазова И.Е. Резистентная артериальная гипертензия. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Сентябрь 20; 3:76-81 [Trans. into Eng. ed.: Esausova T.E., Aksenova A.V., Sivakova O.A., Chazova I.Ye. Resistant Hypertension. Eurasian cardiological journal. 2018, September 20; 3:82-87]

Артериальная гипертензия является одним из основных факторов риска развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений. Согласно исследованию ЭССЕ-РФ, проведенному в 2012-2013 гг. на территории Российской Федерации, распространенность АГ среди взрослого населения составила 43,5% [1], что свидетельствует о её высокой распространённости. Среди пациентов с артериальной гипертензией выделяют группу больных с резистентной к терапии АГ. Резистентная артериальная гипертензия ассоциирована с 2-6 кратным увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений [2,3], в связи с чем проблема её диагностики и лечения представляется чрезвычайно актуальной.

Согласно Рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии 2013 г., резистентной к терапии считается АГ, при которой лечение, включающее изменение (оздоровление) образа жизни и рациональную ком-

бинированную антигипертензивную терапию, состоящую из трех препаратов, включая диуретик, в максимально переносимых дозах не приводит к достижению целевого уровня АД [4]. Если целевой уровень АД достигается при использовании 4 и более антигипертензивных препаратов, то такую АГ называют контролируемой резистентной артериальной гипертензией. В России термины резистентная и рефрактерная артериальная гипертензия эквивалентны, тогда как в Рекомендациях Американской Коллегии Кардиологов / Американской Ассоциации Сердца по артериальной гипертензии у взрослых в 2017 г. предложено разделение этих понятий. Под рефрактерной АГ понимается более тяжелый фенотип АГ, при котором целевой уровень АД остается недостижимым при приеме как минимум 5 антигипертензивных препаратов различных классов, включающих в себя длительно действующий тиазидный диуретик и антагонист минералокортикоидных рецепторов.

Истинная распространённость резистентной АГ неизвестна. По данным различных исследований, доля пациентов с устойчивой к терапии артериальной гипертензией может достигать до 5-50% в различных когортах пациентов [5]. Согласно исследованию NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), проведённому в США в 2003-2008 гг. и включавшему более 15000 взрослых лиц с артериальной гипертензией, доля людей с резистентной АГ составила $8,9 \pm 0,6\%$ [6]. В европейском исследовании de la Sierra et al., в котором изучалась база данных пациентов с гипертензией испанского Реестра амбулаторного мониторинга АД, из более чем 60000 пациентов – 14,8% имели резистентную артериальную гипертензию. При этом большая часть пациентов с резистентной АГ (12,2%) имели неконтролируемую резистентную гипертензию, и только 2,6% достигли целевого уровня АД при приеме 4 и более антигипертензивных препаратов [7].

В недавнем перекрестном исследовании CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort), в которое было включено 3367 пациентов с хронической болезнью почек, 40,4% участников имели резистентную артериальную гипертензию [8].

С течением времени наблюдается тенденция к росту числа пациентов с резистентной АГ, что связано как с увеличением продолжительности жизни, так и с увеличением доли населения, страдающих ожирением и сахарным диабетом 2 типа [9].

Следует различать истинную резистентную АГ и псевдорезистентную артериальную гипертензию. К ошибочной постановке диагноза резистентной АГ (псевдорезистентной АГ) приводят такие состояния как: гипертензия «белого халата», приём экзогенных средств, способствующих повышению АД, плохая приверженность к лечению, неадекватно подобранная антигипертензивная терапия, а также неправильная техника измерения АД.

Согласно определению, гипертензией «белого халата» является форма АГ, при которой повышение АД отмечается только на приеме у врача, а при проведении суточного мониторинга АД (СМАД) и при измерении АД в домашних условиях методом самоконтроля АД (СКАД) уровень АД находится в пределах нормальных значений. Гипертензия «белого халата» (ГБХ) является распространённым явлением среди пациентов с АГ и может составлять от 2 до 23% по данным разных авторов [10]. ГБХ чаще встречается среди лиц пожилого возраста при изолированной систолической АГ [11].

Неправильная техника измерения АД является распространённой причиной гипердиагностики АГ и неверного определения резистентной АГ. В недавно проведенном Bhatt et. al ретроспективном анализе 130 пациентов, наблюдающихся в специализированной клинике, было выявлено, что у 33% пациентов ошибочно поставлен диагноз неконтролируемой резистентной АГ из-за использования неправильной техники измерения АД [12]. К наиболее распространённым ошибкам при измерении АД относятся следующие: однократное измерение АД, использование манжеты меньшего размера, разговор во время измерения АД, измерения АД сразу после физической нагрузки или курения, употребление кофе и крепкого чая в течение 1 часа перед исследованием, положение руки ниже уровня сердца.

Еще одной причиной ошибочной постановки диагноза резистентной АГ является низкая приверженность лечению. Около 40% пациентов с недавно установленным диагнозом артериальной гипертензии прекращают приём антигипертензивной терапии в течение первого года лечения [13,14]. По данным Jung et al., из 76 пациентов с резистентной АГ, об-

ратившихся в клинику для проведения радиочастотной денервации почечных артерий (РДН), 53% были не привержены лечению. Среди этой группы пациентов, 30% не принимали ни одного антигипертензивного препарата (АГП), 70% человек принимали лишь частично, из них 85% принимали менее половины назначенных препаратов. В исследовании определялись уровни антигипертензивных препаратов или их метаболитов в моче [15].

Актуальной проблемой в диагностике истинной резистентной артериальной гипертензии остается неадекватно подобранная медикаментозная терапия. По сообщению Weitzman et al., среди 172 432 пациентов с гипертонической болезнью, 35,9% людей был поставлен диагноз неконтролируемой резистентной АГ. Из них около 21% получали меньшие дозы препаратов, чем было назначено, 9% не получали диуретик, 48% принимали менее 3 антигипертензивных препаратов, а 20% не принимали ни одного из назначенных препаратов. После исключения этих пациентов, только 2,2% из всех подходили под критерии неконтролируемой резистентной артериальной гипертензии [16].

По некоторым данным, около половины всех диагнозов резистентной АГ являются, по всей вероятности, различными формами псевдорезистентной АГ [17]. Поэтому, перед тем как поставить диагноз резистентной АГ, необходимо исключить все вышеуказанные причины возможной псевдорезистентности.

Согласно рекомендациям по диагностике и лечению АГ Европейского общества кардиологов и Европейского общества по гипертензии 2013 г., истинная резистентная артериальная гипертензия может наблюдаться при ожирении, злоупотреблении алкоголем; избыточном потреблении натрия, длительном приеме препаратов, обладающих вазопрессорным механизмом и вызывающих задержку натрия в организме (нестероидные противовоспалительные препараты, кортикостероиды, циклоспорин, препараты эритропоэтина, оральные контрацептивы, симпатомиметики, антидепрессанты и др.); синдроме обструктивного апноэ сна [18]; недиагностированных необратимых поражениях органов-мишеней; недиагностированных вторичных формах артериальной гипертензии, к которым относятся первичный гиперальдостеронизм, стеноз почечных артерий [19].

Кроме известных в настоящий момент предикторов развития резистентной артериальной гипертензии, таких как ожирение, пожилой возраст, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, лабораторных маркеров резистентного течения АГ на сегодняшний день нет. В связи с чем, особый интерес вызывают проводимые в последние годы исследования по анализу роли системы матриксных металлопротеиназ (ММП) и тканевого ингибитора металлопротеиназы (ТИМП), в частности ММП-2 и ТИМП-2, в патогенезе резистентной артериальной гипертензии. Матриксные металлопротеиназы относятся к семейству внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. ММП участвуют в ремоделировании тканей, ангиогенезе, апоптозе.

По данным исследований, ММП и ТИМП ассоциированы с артериальной гипертензией и поражением органов-мишеней [20,21]. В исследовании Andrea R.Sabbatini et al. исследовались уровни ММП-2 и ТИМП-2 при резистентном течении артериальной гипертензии и связь данных металлопротеиназ с поражением органов-мишеней, включая жесткость сосудов и гипертрофию миокарда [22]. В исследовании, включающем

116 пациентов с контролируемой АГ, 116 пациентов с резистентной АГ и группу контроля из 19 человек с нормальным АД, был выявлен повышенный уровень ТИМП-2 и сниженное отношение ММП-2/ТИМП-2 у пациентов с резистентной АГ в сравнении с другими группами. Уровень ММП-2 был одинаков среди групп с повышенным АД. В дополнение, выявлена независимая связь высокого уровня ТИМП-2 и низкого отношения ММП-2/ТИМП-2 с уровнем АД в группе резистентной АГ. Также, уровень ТИМП-2 напрямую коррелировал с выраженностью гипертрофии левого желудочка в общей группе с повышенным АД, но не отдельно в группе резистентной АГ. В логистическом регрессивном анализе было выявлено, что только уровень ТИМП-2, но не ММП-2, достоверно и независимо был ассоциирован с резистентным течением АГ после учёта факторов риска резистентной АГ (возраст, пол, раса, СД 2 типа, ИМТ, уровень альдостерона). Таким образом, авторы данного исследования предполагают, что ТИМП-2 является значимым предиктором резистентной артериальной гипертензии и может быть использован в качестве потенциального биомаркера данного фенотипа АГ в дальнейших исследованиях.

Однако, в исследовании Leonardo Lacerda et.al., не было выявлено связи между уровнем ММП-2, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2 и недостаточным контролем уровня АД [23]. Данное исследование, проведенное в 2015 г., является первым в своем роде, изучавшем связь матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов с резистентным течением артериальной гипертензии. Всего в исследование было включено 76 пациентов с резистентной АГ, из которых было сформировано 2 подгруппы: пациенты с контролируемой резистентной АГ ($n = 41$) и неконтролируемой резистентной АГ ($n = 35$). В результате исследования сходные уровни ММП-9, ТИМП-1, ММП-2, ТИМП-2, ММП-9/ТИМП-1 и ММП-2/ТИМП-2 были получены в обеих группах. И, несмотря на то, что уровень ММП-2 и отношение ММП-9/ТИМП-1 коррелировали с уровнем ДАД, альдостерона и возрастом в группе неконтролируемой резистентной АГ, по мнению авторов работы, это не имеет связи с формированием резистентности к антигипертензивной терапии, и данные биомаркеры не предсказывают недостаточный контроль АД в группе резистентной АГ. Стоит сказать, что данное исследование имеет ограничение в виде небольшой выборки пациентов, и недостаточная степень корреляции в выявленных показателях может являться следствием недостаточной статистической силы или ошибкой второго порядка.

Также, возможным предиктором резистентного течения АГ может являться повышенный индекс резистентности (ИР). Индекс резистентности – отношение разности максимальной систолической и конечной диастолической скоростей к средней скорости кровотока. Этот индекс характеризует микроциркуляторное русло (тонус, состояние стенок артериол и капилляров). Нормативное значение 0,6–0,7. Известно, что повышенный ИР, измеряемый с помощью доплеровской ультрасонографии, коррелирует со степенью дисфункции почек у пациентов с артериальной гипертензией. В исследовании Yohei Dol et al. было показано, что высокий индекс резистентности независимо ассоциирован с сердечно-сосудистыми и почечными неблагоприятными исходами. ИР может использоваться для оценки риска неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов с эссенциальной гипертензией [24]. В недавно опубликованном в J.Hypertension исследовании Kintis K, et al., были изучены различия в показателях гемодинамики у пациентов с контролируемой АГ и резистентной АГ, включая измерение ИР. В логистическом

регрессионном анализе было показано, что резистентная АГ являлась наиболее сильным предиктором показателя ИР более 0,7. Значение ИР 0,648 обладало чувствительностью 78% и специфичностью 72% в качестве предиктора резистентной АГ. Таким образом, авторы делают вывод, что повышенный индекс резистентности может быть ассоциирован с резистентным течением АГ и может помочь в выявлении данной группы пациентов [25].

В рекомендациях по диагностике и лечению АГ Европейского общества кардиологов и Европейского общества по гипертензии 2013 г. были сформулированы основные терапевтические подходы к лечению пациентов с резистентной АГ. В первую очередь врачу необходимо убедиться, что препараты в составе многокомпонентной терапии действительно оказывают гипотензивный эффект. В обратном же случае, их необходимо исключить из терапии (I C). Антагонисты минерал-кортикоидных рецепторов, амилорид и альфа-адреноблокатор доксазозин могут быть использованы, если нет противопоказаний к их назначению (IIa B). В случае неэффективности проводимой медикаментозной терапии можно рассмотреть применение инвазивных методов, таких как радиочастотная денервация почечных артерий (РДН) и барорефлекс-активирующая терапия (БАТ) (IIb C). До тех пор, пока не появится больше данных относительно долгосрочной эффективности и безопасности РДН и БАТ, рекомендовано проведение данных инвазивных процедур опытным хирургом, а диагностику и динамическое наблюдение осуществлять только в специализированных центрах по АГ (I C). Проведение инвазивных методов рекомендовано только пациентам с истинной резистентной АГ с уровнем офисного САД ≥ 160 мм рт. ст. или ДАД ≥ 110 мм рт. ст. и подтвержденным повышением АД методом суточного мониторирования АД (СМАД) (I C).

Для лучшего понимания основных подходов к лечению резистентной АГ необходимо обратиться к существующим в настоящее время данным о патогенезе развития резистентности к лечению. Важную роль играет перегрузка объемом, чаще скрытая, у пациентов с резистентным течением АГ. Так, усиление диуретической терапии под контролем импедансной кардиографии для оценки количества жидкости в грудной клетке или непрямыми биохимическими маркерами внутрисосудистого объема, например, уровнем натрийуретического пептида, значительно улучшало контроль АД [26]. Причина такой перегрузки объемом многофакторная и включает в себя такие состояния, как пожилой возраст, ожирение (ИМТ > 30 кг/м²), ХБП, принадлежность к негроидной расе, гиперальдостеронизм, избыточное потребление соли [27].

В патогенезе развития резистентной АГ участвует также активация симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и недостаточная продукция оксида азота (NO), приводящая к дисфункции эндотелия, оксидативному стрессу.

Большое значение в формировании резистентности к лечению, в настоящее время, придается вторичному гиперальдостеронизму. По данным исследований, у пациентов с резистентной АГ, у которых был исключен первичный гиперальдостеронизм, определялись повышенные уровни альдостерона плазмы крови [28]. Альдостерон – это стероидный гормон, вырабатываемый корой надпочечника в ответ на стимулирующее воздействие ангиотензина II. Альдостерон связывается с минералкортикоидными рецепторами почечных канальцев и тем самым активирует реабсорбцию натрия и секрецию калия в собирательных канальцах почек, что приводит

к задержке натрия в организме и увеличению внутрисосудистого объема крови и гипокалиемии. Кроме того, альдостерон активирует симпатическую нервную систему и способствует развитию фиброза, воспаления и ремоделирования, в том числе сердечно-сосудистой системы. В обсервационных исследованиях была выявлена прямая корреляционная связь между повышенным уровнем альдостерона плазмы крови и уровнем АД как у гипертоников, так и у нормотензивных пациентов [29]. Одним из возможных механизмов формирования резистентной АГ является феномен «ускользания» альдостерона, который заключается в том, что уровень альдостерона повышается до нормальных значений, несмотря на лечение ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторами рецепторов к ангиотензину II (БРА). Данный феномен возникает у 10% пациентов, принимающих иАПФ или БРА более 6 месяцев, и более чем у 50% пациентов при лечении более 1 года, что приводит к повышенной задержке натрия, повышению АД и другим нежелательным последствиям. Данная гипотеза способствовала повышению интереса к препаратам, блокирующим негативное действие альдостерона, таким как антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР) [30].

Таким образом, вторичный гиперальдостеронизм и увеличенный внутрисосудистый объем, являющиеся звеньями патогенеза формирования резистентного течения АГ, обуславливают важность применения адекватных доз диуретических препаратов, в том числе антагонистов минералкортикоидных рецепторов (АМКР), в качестве препаратов первой линии. Исследования последних лет наглядно показали эффективность антагонистов минералкортикоидных рецепторов в снижении АД при резистентной АГ. Например, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ASPIRANT-EXT сравнивалось добавление к терапии спиронолактона 25 мг и плацебо у 150 пациентов с резистентной АГ. Через 8 недель наблюдалось значимое снижение САД и ДАД в группе спиронолактона. В известном исследовании PATHWAY-2, изучавшем эффективность назначения спиронолактона в группе резистентной АГ, АМКР показал свою большую эффективность в снижении АД по сравнению с альфа1-блокатором доксазозином, бета-блокатором бисопрололом и плацебо. Также, была обнаружена обратно пропорциональная связь степени снижения АД и уровнем ренина плазмы крови в ответ только в группе лечения спиронолактоном, в отличие от групп лечения бисопрололом, доксазозином и плацебо, что подтверждает роль задержки натрия и увеличения внутрисосудистого объема в формировании резистентного течения АГ [31].

Принимая во внимание, что никаких новаторских подходов к медикаментозной терапии резистентной АГ сейчас нет, особый интерес представляет исследование новых комбинаций существующих антигипертензивных средств. Учитывая, что одним из патогенетических звеньев в развитии резистентной АГ является гиперволемия, рациональным представляется применение комбинации различных по механизму действия диуретических препаратов. Эффективность двойной диуретической терапии (антагонисты минералкортикоидных рецепторов и тиазидные/тиазидоподобные препараты либо петлевой диуретик) доказана во многих исследованиях [32]. Однако не всегда назначение даже двухкомпонентной диуретической терапии в сочетании с другими основными классами гипотензивных препаратов способствует нормализации АД. В течение последних нескольких лет стали накапливаться данные о возможностях применения тройной диуретической

терапии, но до настоящего времени количество подобных исследований крайне мало. В исследовании Beaussier H., в которое было включено 164 пациента, сравнивались два подхода в лечении пациентов с резистентной АГ: последовательная блокада нефрона (применение тройной диуретической терапии) и блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста ренин-ангиотензиновых рецепторов, что в настоящее время считается нерациональной комбинацией). В результате, применение тройной диуретической терапии оказалось более эффективным методом, чем последовательная блокада РААС: около 58% пациентов из первой группы достигли целевых уровней АД, в сравнении с 20% пациентов из второй группы [33,34]. Данный подход в применении тройной диуретической терапии кажется перспективным, однако для внедрения его в широкую практику необходимы дальнейшие исследования.

Помимо медикаментозных способов лечения резистентной АГ с недавнего времени интерес представляют немедикаментозные методы лечения: радиочастотная денервация почечных артерий (РДН), барорефлекс-активирующая терапия (БАТ), создание артериовенозной фистулы, хирургическая нейроваскулярная декомпрессия. Имеется ряд крупных исследований, в которых изучалась эффективность РДН, однако их результаты носят противоречивый характер. В исследованиях Simplicity HTN-1 и Simplicity HTN-2, включивших пациентов с резистентной АГ, было показано стойкое снижение офисного АД после применения РДН [35]. В исследовании Simplicity HTN-3 метод денервации почечных артерий не показал преимуществ в снижении АД в сравнении с группой контроля [36]. Подобные результаты могут быть связаны с недостатками дизайна исследования и отсутствием стандартизации медикаментозной терапии. С 2012 г. проводится крупное регистровое исследование Global Symplicity Registry, направленное на определение долгосрочной эффективности РДН, и по предварительным данным, за 6 месячный период наблюдения было отмечено достоверное снижение АД [37]. В Российской Федерации (РФ) данный метод лечения пациентов с АГ используется в крупных кардиологических центрах и приводит к выраженному гипотензивному эффекту [38]. Барорефлекс-активирующая терапия изучалась в рамках исследований PIVOTAL и DEBuT-HT. В ходе исследования Rheos Pivotal, включавшем 256 пациентов с резистентной АГ, было показано, что через 12 месяцев после имплантации устройства 63% пациентов достигли целевого уровня систолического АД (<140 мм рт. ст.), а у 81% пациентов АД снизилось не менее чем на 10% от исходного уровня [39]. Также обращало внимание, что с течением времени терапевтическая эффективность данного метода увеличивалась. Однако устройства для проведения барорефлекс-активирующей терапии в настоящий момент не зарегистрированы на территории Российской Федерации, в связи с чем российский опыт в использовании данной методики отсутствует.

Целесообразность создания артериовенозных фистул в группе пациентов с резистентной АГ изучалась в рамках многоцентрового открытого рандомизированного контролируемого исследования ROX CONTROL HTN trial. Через 6 месяцев после рандомизации в группе активного лечения (применения устройства для создания артериовенозной фистулы) в сравнении с группой медикаментозной терапии отмечалось значимое снижение офисного (на 27/10 мм рт. ст.) и амбулаторного АД (на 14/14 мм рт. ст.) [40].

В экспериментальных работах было показано, что микро-васкулярная декомпрессия роstralных вентролатеральных отделов продолговатого мозга в зоне IX и X пар черепно-мозговых нервов при хирургических вмешательствах по поводу различной патологии нервной системы приводила к снижению АД. Информация об эффективности данной методики ограничивается лишь единичными клиническими случаями и требует проведения дальнейших рандомизированных исследований.

В настоящее время, несмотря на существующие эффективные антигипертензивные средства, а также немедикаментозные методы, добиться полного контроля АД у пациентов с резистентной АГ не удалось, что обуславливает дальнейший поиск возможных методов преодоления резистентности.

Исследования по преодолению резистентности проводятся в ряде стран и акцентируются на исследовании новых антигипертензивных препаратов, применении немедикаментозных методов лечения, усилении диуретической терапии и модификации образа жизни, что включает соблюдение диеты, снижение массы тела, регулярную физическую активность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Конради А.О., Бойцов С.А. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014. 54(10):4-12. / Chazova I.E., Zhernakova Yu. V., Oshchepkova E.V., Shalnova S.A., Yarovaya E.B., Konradi A.O., Boytsov S.A., et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Russian Population of Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2014; 54(10): 4–12 [in Russian].
2. American Heart Association. Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2005; 113(6): 898-918.
3. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Di Tommaso R, Di Mascio R, Manente BM, Caldarella MP, Neri M, Cuccurullo F, Mezzetti A Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2005 Nov; 18(11):1422-8
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (клинические рекомендации). *Кардиологический Вестник* 2015, 1(X). / *Diagnostics and treatment of arterial hypertension (clinical guidelines)* *Kardiologicheskij Vestnik* 2015, 1(X) [in Russian].
5. Чазова И.Е., Данилов Н.М., Литвин А.Ю. Рефрактерная артериальная гипертензия: Монография – М.: Издательство «Атмосфера», 2014; стр. 21-64. / Chazova I.E., Danilov N.M., Litvin A.Yu. *Refractory arterial hypertension*. Monograph. M.: Atmosfera, 2014; s. 21–64. [in Russian]
6. Persell S.D. Prevalence of Resistant Hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension*. 2011; 57:1076-1080.
7. De la Sierra A., Segura J., Banegas J.R. et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57(5): 898-902
8. George Thomas, Dawei Xie, Mahboob Rahman; CRIC Investigators. Prevalence and Prognostic Significance of Apparent Treatment Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease: Report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Hypertension*. 2016; 67:387-396.
9. Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51 (6):1403–1419.
10. Giantin V., Franchin A., Toffanello E. et al. Masked and white-coat hypertension in two cohorts of elderly subjects, ambulatory and hospitalized patients// *Arch. Gerontol. Geriatr. Suppl*. 2009;1:125-128.
11. Kaplan N.M. *Systolic Blood Pressure: a Determinant of Comorbidity*. Dallas: Science Press, 2004
12. Bhatt H, et al. Prevalence of pseudoresistant hypertension due to inaccurate blood pressure measurement. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(6):493–9.
13. Caro JJ, Speckman JL, Salas M, Raggio G, Jackson JD. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. *CMAJ*. 1999; 160: 41–46.
14. Yiannakopoulou ECh, Papadopoulos JS, Cokkinos DV, Mountkalakis TD. Adherence to antihypertensive treatment: a critical factor for blood pressure control. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005; 12: 243–249.
15. Jung O, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens*. 2013;31(4):766–74.
16. Weitzman D, et al. Prevalence and factors associated with resistant hypertension in a large health maintenance organization in Israel. *Hypertension*. 2014;64(3):501–7.
17. Grigoryan L, Pavlik VN, Hyman DJ. Characteristics, drug combinations and dosages of primary care patients with uncontrolled ambulatory blood pressure and high medication adherence. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7(6):471–6.
18. Litvin A.Yu., Sukmarova Z.N., Elfimova E.M., Aksenova A.V., Galitsin P.V., Rogoza A.N., and Chazova I.E. Effect of CPAP on “vascular” risk factors in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2013; 9: 229-235.
19. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension 2013.
20. Zahradka P, Harding G, Litchie B, et al. Activation of MMP2 in response to vascular injury is mediated by phosphatidylinositol 3kinase dependent expression of MT1 MMP. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287:2861–2870.
21. Fontana V, Silva PS, Gerlach RF, et al. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension. *Clin Chim Acta*. 2012;413:656–662.
22. Sabbatini AR, Barbaro NR, de Faria AP, Modolo R, Retter AM, et al. Increased circulating tissue inhibitor of metalloproteinase-2 is associated with resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016; Oct;18(10):969-975. doi: 10.1111/jch.12865. Epub 2016 Jul 14.
23. Leonardo Lacerda, Ana Paula de Faria, et al. Role of MMP-2 and MMP-9 in Resistance to drug therapy in patients with resistant hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2015 Aug; 105(2): 168-175.
24. Yohei Doi, Yoshio Iwashima, Fumiki Yoshihara, Kei Kamide, Shin-ichirou Hayashi, Yoshinori Kubota, Satoko Nakamura, Takeshi Horio, Yuhei Kawano. Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension. *Hypertension* 2012, 60 (3): 770-7
25. Konstantinos Kintis, Costas Tsioufis, Dimitris Tousoulis. Noninvasive assessment of haemodynamics in resistant

- hypertension: the role of the renal resistive index. *Journal of Hypertension* 2017; 35 (3): 578-584
26. Gaddam KK, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med.* 2008;168(11):1159-64.
 27. Pimenta E, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension.* 2009;54(3):475-81.
 28. Gaddam K.K., Nishizaka M.K., Pratt-Ubunama M.N., Pimenta E., Aban I., Oparil S., Calhoun D.A. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med.* 2008. Vol. 168(11). P. 1159-1164.
 29. Vasan RS, Evans JC, Larson MG, Wilson PWF, Meigs JB, Rifai N, et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *N Engl J Med.* 2004;351:33-41.
 30. Bombardier AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3:486-492.
 31. 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, crossover trial. *Lancet.* 2015;6736:1-10
 32. Verdalles U. et al. Management of resistant hypertension: aldosterone antagonists or intensification of diuretic therapy? *Nephrology (Carlton)* 2015. Aug;20(8):567-71. doi: 10.1111/nep.12475.
 33. Bobrie G. et al. Sequential nephron blockade resus sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. *J Hypertension.* 2012 Aug;30(8):1656-64. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283551e98.
 34. Beaussier H, et al. True antihypertensive efficacy of sequential nephron blockade in patients with resistant hypertension and confirmed medication adherence. *Hypertension.* 2015 Dec;33(12):2526-33. doi: 10.1097/HJH.0000000000000737.
 35. Krum H., Schlaich M., Whitbourn R., Sobotka P. A., Sadowski J., Bartus K. et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009; Apr 11;373(9671):1275-81. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60566-3. Epub 2009 Mar 28.
 36. Bhatt D. L., Kandzari D.E., O. Neill W.W. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N. Engl.J. Med.* 2014. Apr 10;370(15):1393-401. doi: 10.1056/NEJMoa1402670. Epub 2014 Mar 29.
 37. Böhm M., Mahfoud F., Ukena C. First report of the Global Symplicity Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension. 2015. Apr;65(4):766-74. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05010. Epub 2015 Feb 17.
 38. Григин В.А., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Радиочастотная денервация почечных артерий: эффективно и безопасно. Системные гипертензии. 2016; 13 (4): 13-18. / Grigin V.A., Danilov N.M., Matchin Yu.G., Chazova I.E. Radiofrequency renal arteries denervation: effectively and safely. *Systemic Hypertension.* 2016; 13 (4): 13-18. [in Russian]. DOI: 10.26442/2075-082X_13.4.13-18
 39. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(7): 765-773.
 40. Lobo MD, Sobotka PA, Stanton A, Cockcroft JR, Sulke N, Dolan E et al. Central arteriovenous anastomosis for the treatment of patients with uncontrolled hypertension (the ROX CONTROL HTN study): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2015;385 (9978):1634-41.

Принята к публикации: 06.08.2018