

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Проф. А. Н. КОРЖ

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина*

Дано определение резистентной артериальной гипертензии, которая диагностируется в случаях, когда назначение трех антигипертензивных препаратов не приводит к достижению целевого артериального давления. Несмотря на распространенность резистентной гипертензии, отсутствие контроля артериального давления часто связано с неадекватным подбором антигипертензивной терапии, неправильной оценкой уровня артериального давления или невыполнением пациентами врачебных рекомендаций. Перед началом проведения диагностических мероприятий необходимо последовательно оценить адекватность получаемой пациентом терапии, а также исключить псевдорезистентность.

*Ключевые слова:* резистентная артериальная гипертензия, диагностика, лечение.

### RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION: DIAGNOSIS AND TREATMENT

Prof. O. M. KORZH

*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine*

Resistant arterial hypertension which is diagnosed when three antihypertensives administration does not result in achieving target arterial pressure is defined. Despite the prevalence of resistant arterial hypertension, lack of blood pressure control is often associated with an inadequate selection of antihypertensive therapy, incorrect blood pressure assessment or failure of patients to follow medical recommendations. Before taking diagnostic measures it is necessary to assess consistently the adequacy of the administered therapy as well as to exclude pseudoresistance.

*Key words:* resistant arterial hypertension, diagnosis, treatment.

Высокое артериальное давление (АД) является ведущим сердечно-сосудистым фактором риска, связанным с повышением общей и сердечно-сосудистой смертности, внезапной смертью, инсультом, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий, заболеванием периферических сосудов и почечной недостаточностью. Артериальная гипертензия (АГ) встречается почти у 25% взрослого населения и обуславливает свыше 7 млн смертей каждый год, т. е. около 13% общего числа летальных исходов во всем мире [1, 2].

Несмотря на достижения последних лет в области изучения АГ и современные возможности лечения, проблема контроля высокого АД остается актуальной. При этом особого внимания заслуживает резистентная АГ (РАГ), распространенность которой достаточно высока: 10–30% среди больных АГ [3].

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

РАГ диагностируется в случаях, когда назначение трех антигипертензивных препаратов не приводит к достижению целевого АД, которым для большинства пациентов является уровень ниже 140/90 мм рт. ст., при этом одним из медикаментов должен быть диуретик и все препараты назначены в оптимальных или максимально переносимых дозах. Кроме того, РАГ определяется и как АГ, требующая четырех и более препаратов для лечения.

High blood pressure (BP) is the leading cardiovascular risk factor associated with increase in total and cardiovascular mortality, sudden death, stroke, coronary artery disease, heart failure, atrial fibrillation, peripheral vascular disease and renal failure. Arterial hypertension (AH) occurs in almost 25% of the adult population and causes more than seven million deaths each year, i. e. about 13% of the total number of deaths worldwide [1, 2].

Despite recent advances in the study of hypertension and current treatment options, the problem of controlling high BP is still quite relevant. Particular attention is claimed by resistant AH (RAH), the prevalence of which is quite high and reaches 10–30% of patients with hypertension [3].

#### DEFINITION OF RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION

RAH is diagnosed when three antihypertensives assignment does not result in achieving target blood pressure, which for most patients is the level below 140/90 mm Hg, wherein one of the medicaments must be diuretic and all drugs must be assigned to optimal or maximum tolerated doses. In addition, RAH is defined as AH requiring four or more medicines for treatment.

Although arbitrary number of drugs is required to control blood pressure, the definition of RAH is

Несмотря на произвольное число требуемых для контроля АД лекарственных средств, определение РАГ очень полезно как для клинициста, так и для исследователя, поскольку помогает в идентифицировании широкого фенотипа резистентности к антигипертензивному лечению и выборе диагностической тактики, например при тестировании причин вторичной гипертензии или назначении лечения. Так, у пациентов с РАГ отмечается более высокая вероятность выявления заболеваний, приводящих к развитию вторичной АГ, а именно: синдрома ночного апноэ, заболевавший почек, стеноза почечной артерии, первичного альдостеронизма. Достаточно редкими причинами являются синдром Иценко – Кушинга, феохромоцитомы, гиперпаратиреоз, коарктация аорты, внутричерепные опухоли. Направление к специалистам и специфическое лечение этих заболеваний позволяют улучшить контроль АД и отдаленный прогноз [2, 4].

Определение тяжелой РАГ (систолическое и диастолическое АД превышает показатель 160/90 мм рт. ст.) применялось для тестирования подходов к подавлению симпатической импульсации, таких как денервация почечных нервов и активация барорефлексов. Кроме того, определение РАГ способствует и установлению критериев, с помощью которых клиницисты могут выявлять пациентов, нуждающихся в получении специализированной помощи [5, 6].

Однако, несмотря на всю свою полезность в проведении успешных научных исследований и практическую значимость в ведении больных высокого риска, всегда признавалось, что определение РАГ является слишком широким и включает пациентов, которым назначались многочисленными антигипертензивные препараты, но при этом АД оставалось неконтролируемым не из-за неэффективности назначенного лечения, а по ряду других причин. Этим объясняется использование двух терминов: «истинная РАГ» и «псевдорезистентность». Последний применяется в тех случаях РАГ, когда не могут быть исключены общие причины плохого контроля АД: эффект «белого халата», низкая приверженность лечению и неправильно подобранная терапия. До недавнего времени влияние этих факторов на развитие псевдорезистентности было почти неизвестно. Однако в последние годы получена важная информация по их количественной оценке, что позволило лучше оценить распространенность истинной РАГ.

#### ПСЕВДОРЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Эффект «белого халата» заключается в повышении АД у пациента, находящегося на приеме у врача, при более низких показателях вне клиники. При измерении АД пациентом в домашних условиях большее значение имеет правильная техника измерения, а также использование валидированных откалиброванных тонометров. Принято

very useful both for the clinician and researcher, since it helps to identify the phenotype of resistance to antihypertensive treatment and choose diagnostic tactics, e. g. at testing of the causes of secondary hypertension or treatment selection. Thus, patients with RAH have a higher probability of detection of diseases, leading to development of secondary AH. These include sleep apnea, kidney disease, renal artery stenosis, primary aldosteronism. Much more rare causes include Cushing's syndrome, pheochromocytoma, hyperparathyroidism, coarctation of the aorta, intracranial tumors. Referral and specific treatment of these diseases can improve BP control and long-term prognosis [2, 4].

Determination of severe RAH (systolic and diastolic blood pressure > 160/90 mm Hg) was applied to testing approaches to suppression of sympathetic impulses, such as renal nerves denervation and baroreflex activation. Moreover, RAH definition allows establishing criteria by which clinicians can identify the patients requiring specialized care [5, 6].

However, despite its usefulness in carrying out successful research and practical significance in management of high risk patients, it has always been recognized that the definition of RAH is too broad and includes the patients who were administered multiple antihypertensive drugs, but had uncontrolled blood pressure which is not due to ineffectiveness of the administered treatment but for other reasons, hence the use of two terms “true RAH” and “pseudoresistance”. The latter is used in cases of RAH when one cannot exclude common causes of poor BP control. These causes include white-coat effect, poor adherence to treatment and incorrectly selected therapy. Until recently, the effect of these factors on pseudoresistance development was almost unknown. However, in the recent years important information on their quantitative assessment, allowing better assessment of the true RAH prevalence has been obtained.

#### PSEUDORESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION

The effect of a white coat consists in BP increase at the doctor office with lower values outside the clinic. When taking the patient's blood pressure at home, the correct measurement techniques and the use of validated calibrated tonometer are very important. It is considered that BP equal to 140/90 mm Hg measured at the doctor's office is roughly equivalent to BP levels 130–135/80–85 mm Hg when measured at home by the patient.

In the published randomized, multicenter study [7], the effect of white-coat hypertension, poor adherence to treatment and sub-optimal therapy in patients with pseudoresistance the authors investigated the clinical inertia and BP control. Sixty-nine patients meeting the classical criteria of RAH were subjected to 24-hour ambulatory BP monitoring and adherence to the prescribed antihypertensive

считать, что величина АД, равная 140/90 мм рт. ст. и измеренная на приеме у врача, примерно соответствует уровням АД 130–135/80–85 мм рт. ст. при самостоятельном измерении дома.

В опубликованных результатах рандомизированного многоцентрового исследования [7] влияния гипертензии «белого халата», плохой приверженности лечению и неоптимальной терапии у больных АГ с псевдорезистентностью, авторы изучили клиническую инертность и контроль АД. Группа из 69 пациентов, соответствовавших классическим критериям РАГ, была подвергнута 24-часовому амбулаторному мониторингу АД, их приверженность предписанному антигипертензивному лечению контролировалась с помощью электронной системы. Из них 22% пациентов контролировали АД в амбулаторных условиях, что указывает на гипертензию «белого халата», 29% больных не придерживались предписанных рекомендаций. У оставшихся 49% больных диагностирована истинная РАГ на основании повышенных уровней амбулаторного АД и при выполнении всех рекомендаций по лечению.

Кроме того, большинство из пациентов с истинной РАГ не получали рекомендованное антигипертензивное лечение. Только 91% больных принимали диуретик (гидрохлортиазид или фуросемид, который вследствие своего короткого периода полувыведения и назначения только один раз в сутки не может обеспечить значимый антигипертензивный эффект), при этом никто не получал хлорталидон [8]. Ни одному из пациентов не назначался спиронолактон или эплеренон, показавшие свою эффективность именно в лечении РАГ. Более того, максимальные дозы антагонистов кальция, а также ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина-II, имеющих относительно малый диапазон доз и хорошую переносимость, использовались только у 15 и 40% пациентов соответственно [9, 10].

Роль эффекта «белого халата», приверженность лечению и оптимальность терапии оценивались и в других исследованиях у больных с РАГ, но обычно эти факторы изучались по отдельности. Например, в ряде исследований у больных с псевдорезистентностью показана высокая распространенность гипертензии «белого халата». При перекрестной оценке испанской и бразильской когорт распространенность гипертензии «белого халата» составляла 37 и 44% соответственно от числа лиц с неконтролируемой АГ [11, 12]. Эти наблюдения подчеркивают важность изменения АД вне кабинета врача, для того чтобы не только подтвердить наличие истинной РАГ, но и произвести изменения в лечении. Чрезмерное назначение препаратов большей части пациентов с псевдорезистентностью представляет собой реальный риск в случае, если клиницисты полагаются только на уровни клинического АД. Однако важно признать, что пациенты с гипертензией «белого халата»

treatment was monitored by an electronic system. Of these patients, 22% controlled BP in an outpatient setting, indicating white-coat hypertension, and 29% did not adhere to the prescribed guidelines. The remaining 49% of patients were diagnosed true RAH, based on elevated levels of ambulatory BP and performance of all treatment recommendations.

Furthermore, the majority of the patients with true RAH did not receive recommended antihypertensive treatment. Only 91% of patients received a diuretic (furosemide or hydrochlorothiazide, which due to its short half-life and administration only once per day, cannot provide significant antihypertensive effect), while no one received chlorthalidone [8]. None of the patients received spironolactone or eplerenone, showing its efficacy in RAH treatment. Moreover, maximum doses of calcium antagonists and angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin receptor antagonists II with a relatively small dosage range and tolerability were used only in 15 and 40% patients, respectively [9, 10].

The role of white-coat hypertension, treatment adherence and optimal therapy were evaluated in other studies in patients with RAH, but usually these factors were studied separately. For example, a number of studies in patients with pseudoresistance showed a high prevalence of white-coat hypertension. Cross-evaluation of Spanish and Brazilian cohort showed 37 and 44%, respectively, prevalence of white-coat hypertension of the number of subjects with uncontrolled hypertension [11, 12]. These observations emphasize the importance of BP changes outside the doctor's office to confirm true RAH and to make changes in treatment. Excessive administration of drugs to a greater proportion of patients with pseudoresistance is a real risk if the clinicians rely only on the level of clinical BP. However, it is important to recognize that patients with white-coat hypertension are at high risk of developing true RAH within a short period of time.

Performing serial outpatient BP assessment in patients with white-coat hypertension, the Brazilian researchers revealed that about half of them developed true RAH, i. e. uncontrolled level of inpatient and outpatient AH within a year.

Poor adherence to treatment is one of the most common causes of RAH. Among the subjects with pseudoresistance, about 30% did not follow the recommendations of the doctors. Moreover, another study [3] shows that of the 76 patients referred to a specialized hospital for RAH, 53% had poor adherence to antihypertensive therapy based on the toxicological testing of urine of patients for the presence of prescribed drugs or their metabolites. Moreover, of the nonadherence patients, 30% did not take any of the prescribed drugs. Given that the use of electronic monitoring systems and toxicological testing are not applicable to routine clinical practice, lack of adherence to treatment may be the most serious cause of poor BP control

относятся к группе высокого риска развития истинной РАГ в течение короткого периода времени.

Выполняя серийную амбулаторную оценку АД у пациентов с гипертензией «белого халата», бразильские исследователи нашли, что приблизительно у половины из них развилась истинная РАГ, т. е. неконтролируемые уровни клинического и амбулаторного АД в течение одного года.

Плохая приверженность лечению — одна из наиболее общих причин РАГ. Среди больных с псевдорезистентностью около 30% не выполняли рекомендаций врачей. Более того, в другом исследовании [3] было показано, что из 76 пациентов, обратившихся в специализированную клинику по поводу РАГ, 53% имели плохую приверженность антигипертензивной терапии, если основываться на токсикологическом тестировании их мочи на наличие назначенных медикаментов или их метаболитов. При этом 30% из не приверженных лечению пациентов не принимали ни одного из назначенных препаратов. Учитывая, что электронные мониторинговые системы и токсикологическое тестирование не применяются в рутинной клинической практике, отсутствие приверженности лечению может представлять наиболее серьезную причину плохого контроля АД вследствие трудности ее идентификации. Однако все более широкое использование электронной медицинской документации, включая определение частоты приобретения медикаментов по рецептам, может помочь клиницистам и исследователям количественно оценить приверженность пациентов лечению как индивидуально, так и в больших популяциях.

Было продемонстрировано, что у пациентов с РАГ при исключении гипертензии «белого халата» и пациентов с плохой приверженностью лечению достаточно часто отмечалось отсутствие оптимальной терапии, заключавшееся в неадекватном назначении диуретиков и неназначении достаточной дозы (25 мг) гипотиазида, которые должны быть при отсутствии противопоказаний основными в лечении РАГ. Более того, значительное число больных не получали ИАПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и/или антагонистов кальция. Следовательно, преодоление клинической инерции является фундаментальным фактором в лучшем контроле РАГ. Эта точка зрения была также продемонстрирована в ретроспективном анализе более 3350 пациентов с псевдорезистентностью, в котором было показано, что использование диуретиков снижалось у больных после диагностирования у них РАГ [13]. У этих же больных интенсификация лечения проводилась только на 22% клинических визитов, на которых уровень АД был повышен. Однако при интенсификации лечения вероятность достижения контроля АД повышалась на 60%. В то время как многие пациенты могут быть виновны в отсутствии приверженности приему медикаментов, многие клиницисты могут быть виновны в неназначении

due to the difficulty of its identification. However, the increasing use of electronic medical records, including determining the frequency of purchase of prescription medications may help clinicians and researchers to quantify the adherence of the patients, both individually and in large populations of patients.

It was demonstrated that in patients with RAH, with exclusion of white-coat hypertension and patients with poor adherence to treatment, lack of optimal therapy consisting in inadequately frequent diuretics administration and unassigned sufficient dose of hydrochlorothiazide at a dose of 25 mg, which should be the main, if not contraindicated in the treatment of RAH. Moreover, a significant number of patients did not receive ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and/or calcium antagonists. Therefore, to overcome clinical inertia is a fundamental factor in better RAH control. This view was also demonstrated in a retrospective analysis of over 3350 patients with pseudoresistance, which showed that the use of diuretics decreased in patients after the diagnosis of RAH [13]. In these patients intensification of treatment was only done only at 22% of clinical visits at which BP was elevated. However, with intensification of treatment probability to achieve control of BP increased by 60%. While many patients may be guilty of lack of adherence to taking medication, many clinicians may be guilty of an unassigned adequate antihypertensive treatment in patients with elevated BP.

Distortion of the BP level in the direction of higher values can contribute to improper technique of BP measurement, i. e. is to measuring BP without rest, and the use of the standard cuff in patients with the arm circumference over 35 cm.

To prevent the errors in measurement techniques it is advisable to adhere to the following guidelines: use calibrated instruments;

the patient should sit in a comfortable position, the hand is on the table at the level of the heart; the use of coffee and strong tea is prohibited 1 h prior to the study;

it is recommended not to smoke for 30 minutes before BP measuring;

BP is measured after 5 minutes of rest; if the BP measurement procedure was preceded by significant physical or emotional stress, the rest period should be extended to 15–30 minutes;

cuff size should match the size of the arm: rubber inflated portion should cover at least 80% of the circumference of the shoulder; middle of the cuff is placed over the brachial artery, the lower edge of the cuff should be at 2.5 cm above the elbow; a finger should pass between the cuff and the shoulder;

injecting air into the cuff to the pressure level at 20 mmHg over systolic blood pressure (by disappearance of the pulse), should be fast, deflation slow (2 mm Hg per 1 second);

адекватного антигипертензивного лечения больным с повышенными уровнями АД.

Искажению уровня АД в сторону более высоких цифр может способствовать неправильная техника его измерения, которая заключается в измерении АД без предварительного отдыха, а также использование стандартной манжеты у пациентов с окружностью предплечья более 35 см.

Для предупреждения ошибок техники измерения целесообразно придерживаться следующих рекомендаций:

использовать откалиброванные приборы;

пациент должен сидеть в удобной позе, рука расположена на столе на уровне сердца;

исключается употребление кофе и крепкого чая в течение часа перед исследованием;

рекомендуется не курить в течение 30 мин до измерения АД;

АД измеряется в покое после 5 мин отдыха; в случае, если процедуре измерения АД предшествовала значительная физическая или эмоциональная нагрузка, период отдыха необходимо продлить до 15–30 мин;

размер манжеты должен соответствовать размеру руки: резиновая раздуваемая часть манжеты должна охватывать не менее 80% окружности плеча; середина манжеты находится над плечевой артерией, нижний край манжеты должен быть на 2,5 см выше локтевого сгиба; между манжетой и поверхностью плеча должен проходить палец;

нагнетание воздуха в манжету до уровня давления, на 20 мм рт. ст. превышающего систолическое АД (по исчезновению пульса), должно быть быстрым, выпускание медленным (2 мм рт. ст. в секунду);

при первичном осмотре следует измерить АД на обеих руках; в дальнейшем измерения проводятся на той руке, где АД выше;

измерение АД на каждой руке следует выполнять не менее 2 раз с интервалом не менее минуты; при разнице более 5 мм рт. ст. производят дополнительное измерение; оценивают среднее значение двух последних измерений.

Таким образом, результаты исследований демонстрируют, что распространенность истинной РАГ составляет только 50% от всех пациентов с РАГ [14]. Причинами этого являются гипертензия «белого халата», ошибки в технике измерения АД, плохая приверженность лечению и неоптимальная терапия. Проведенные исследования согласуются в том, что преодоление барьеров для полного контроля АД требует применения точных амбулаторных измерений АД, надежной оценки приверженности лечению для выявления некомплайентных больных и назначения клиницистами эффективных многокомпонентных схем антигипертензивного лечения, включающих максимальное титрование хорошо переносимых препаратов и предпочтительное использование диуретиков и антагонистов минералкортикоидных рецепторов [15].

at the initial examination, blood pressure should be taken on the both arms; further measurements are carried out on the arm where the BP is higher; measurement of BP on each arm should be performed at least 2 times at intervals of not less than a minute; when the difference is over 5 mm Hg, an extra measurement is performed; assessing the average value of the two most recent measurements.

Thus, the findings of the investigations demonstrate that the true prevalence of RAH is only 50% of all patients with RAH [14]. The reasons for this are white-coat hypertension, errors in the technique of BP measurement, poor adherence and non-optimal therapy. The performed studies confirm that overcoming the barriers to full control of BP requires the use of accurate ambulatory BP measurements, reliable assessment of adherence to detect noncompliance of patients and clinicians administration of effective schemes of multicomponent antihypertensive treatment, including maximum titration well-tolerated drugs and preferable of diuretics and mineralocorticoid receptor antagonists [15].

#### TRUE RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION

Development of true RAH is promoted by specific, potentially reversible causes of secondary hypertension, such as renal artery stenosis and pheochromocytoma. It is shown that primary aldosteronism is much more common in AH than in the general population, reaching 20% at RAH [1, 2, 4].

Sleep apnea is closely linked to increased BP and is a predictor of AH in patients with normal tone. Sleep apnea is more common and is more severe in men. Transient hypoxemia and increased upper airway resistance lead to activation of the sympathetic-adrenal system, which increases cardiac output and peripheral vascular resistance, as well as fluid retention. Sleep apnea manifests by daytime somnolence, snoring at night and episodes of respiratory arrest during sleep.

RAH is also associated with excessive body fluids content that may be associated with renal failure, inadequate diuretic therapy and excessive salt intake. Obesity and excessive alcohol consumption contributes to resistance development [8].

Moreover, some medicines may contribute to resistance to treatment. The most significant in clinical practice is simultaneous administration of nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs). NSAIDs reduce the effectiveness of almost all classes of antihypertensive drugs. Other drugs, such as sympathomimetic agents, steroids, cocaine, amphetamines are able to raise blood pressure and reduce the effects of antihypertensive therapy [16].

#### EXAMINATION OF PATIENTS

The first step in the assessment of patients with RAH is the need to confirm the true resistance to treatment by using the proper technique of BP measurement and exclusion of pseudoresistance.

## ИСТИННАЯ РЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Развитию истинной РАГ способствуют специфические, потенциально обратимые причины вторичной гипертензии, такие как стеноз почечных артерий и феохромоцитомы. Показано, что первичный альдостеронизм значительно чаще встречается при АГ, чем в общей популяции, достигая 20% при РАГ [1, 2, 4].

Синдром ночного апноэ тесно связан с повышением АД и является прогностическим фактором развития АГ у лиц с нормотонией. У мужчин синдром ночного апноэ встречается чаще и носит более тяжелый характер, чем у женщин. Преходящая гипоксемия и повышение сопротивления верхних дыхательных путей приводят к активации симпатoadреналовой системы, что вызывает увеличение сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления, а также задержку жидкости. Синдром ночного апноэ проявляется дневной сонливостью, храпом в ночное время и эпизодами остановки дыхания во сне.

РАГ также ассоциируется с избыточным содержанием жидкости в организме, что может быть связано с почечной недостаточностью, неадекватной диуретической терапией и повышенным употреблением соли. Развитию резистентности способствует ожирение и чрезмерное потребление алкоголя [8].

Более того, ряд лекарственных препаратов может способствовать резистентности к лечению. Наибольшее значение в клинической практике имеет сопутствующий прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), учитывая широкую распространенность их использования. НПВП снижают эффективность практически всех классов антигипертензивных препаратов. Другие препараты (симпатомиметические средства, стероиды, кокаин, амфетамины) способны как повышать АД, так и уменьшать эффекты антигипертензивной терапии [16].

## ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Первым шагом в оценке состояния больных с РАГ является необходимость подтверждения истинной резистентности к лечению путем использования правильных техник измерения АД и исключения псевдорезистентности.

После этого следует выявить факторы, связанные с образом жизни пациента, а также определить лекарственные препараты, оказывающие влияние на уровень АД. Необходимо задокументировать поражения органов-мишеней, такие как гипертрофия левого желудочка, ретинопатия, почечная недостаточность и сердечно-сосудистые осложнения. Пациенты должны быть скринированы на наличие возможных причин вторичной гипертензии.

Биохимическое исследование пациентов с РАГ включает оценку метаболического профиля с определением содержания натрия, калия, глюкозы и креатинина. Целесообразно изучение уровня альдостерона в плазме и активности ренина, проведение анализа мочи.

After that it is necessary to identify the factors related to the patient's lifestyle, as well as to identify drugs that affect BP level. Target organ damage such as left ventricular hypertrophy, retinopathy, renal failure and cardiovascular complications should be documented. The patients should be screened to detect possible causes of secondary hypertension.

Biochemical study of patients with RAH should include assessment of the metabolic profile with determination of sodium, potassium, glucose, and creatinine. It is advisable to examine the levels of plasma aldosterone and renin activity, perform urinalysis.

## THERAPEUTIC RECOMMENDATIONS

Patients with RAH require active therapeutic measures as are categorized as those with a high risk of complications. Identification and correction of reversible risk factors such as overweight, eating high amounts of salt et al. treatment of secondary forms of hypertension, use of effective combination therapy are necessary. Medications that worsen BP control should be discontinued, if possible, or administered in minimally effective doses.

One of the key aspects of effective therapy is to improve adherence. It is known that with increase in the amount of drugs, compliance of patients is reduced. To simplify the regimen it is expedient to use long-acting formulations providing single dose a day, as well as a fixed combinations. Home blood BP measurement and keeping a diary increase adherence to the treatment and management of patients. This information will allow the physician to analyze blood pressure outside the hospital and evaluate the effectiveness of treatment more objectively.

It is necessary to inform the patient about the aim of AH treatment, agree with him administration of drug-free and medicinal methods. The ability to follow the doctor's recommendations for receiving medications and lifestyle modifications significantly increase when building a trust-based relations with the patient, involvement of the family members in the treatment process.

## PHARMACOTHERAPY

The leading role of increased intravascular volume in the development of resistance is determined by the efficacy of thiazide diuretics. In patients with chronic renal failure (creatinine clearance < 30 ml/min) loop diuretics should be preferred [7, 8].

Numerous clinical studies have shown that the use of two different classes of drugs increases antihypertensive effect. However, efficacy of combined treatment with three or more drugs has been poorly studied.

The most reasonable are the following combinations of three antihypertensive drugs:

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациенты с РАГ нуждаются в проведении активных терапевтических мероприятий, так как относятся к категории высокого риска осложнений. Необходимы выявление и коррекция обратимых факторов риска — избыточной массы тела, употребления повышенного количества соли, лечения вторичных форм АГ, использования эффективной комбинированной терапии. Лекарственные препараты, ухудшающие контроль АД, должны быть отменены, если это возможно, или назначаться в минимально эффективных дозах.

Одним из ключевых аспектов эффективной терапии является повышение приверженности лечению. Известно, что с увеличением количества принимаемых препаратов приверженность больных снижается. Для упрощения схемы лечения целесообразно использовать препараты с длительным действием, обеспечивающие однократный прием в сутки, а также фиксированные комбинации. Повышает приверженность лечению и проведение пациентом домашних измерений АД с ведением дневников. Врачу эта информация позволит проанализировать уровень АД вне клиники и более объективно оценить эффективность лечения.

Следует информировать пациента о целях лечения АГ, согласовывать с ним применение немедикаментозных и медикаментозных методов. Способность следовать рекомендациям врача по приему лекарственных препаратов и модификации образа жизни значительно возрастает при доверительных отношениях с пациентом, вовлечении в процесс лечения членов его семьи.

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Ведущая роль повышенного внутрисосудистого объема в развитии резистентности обуславливает эффективность применения тиазидного диуретика. У больных с хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) предпочтение должно отдаваться петлевым диуретикам [7, 8].

В многочисленных клинических исследованиях было обнаружено, что при использовании двух препаратов разных классов наблюдается усиление антигипертензивного эффекта. Однако эффективность комбинированного лечения тремя и более препаратами изучена недостаточно.

Наиболее обоснованными являются следующие комбинации трех антигипертензивных препаратов:

ИАПФ (или блокатор рецепторов ангиотензина II) + антагонист кальция + диуретик;

ИАПФ (или блокатор рецепторов ангиотензина II) + дигидропиридиновый антагонист кальция + бета-блокатор;

ИАПФ (или блокатор рецепторов ангиотензина II) + диуретик + бета-блокатор;

дигидропиридиновый антагонист кальция + диуретик + бета-блокатор.

ACE inhibitor (or angiotensin receptor blocker II) + calcium antagonist + diuretic;

ACE inhibitor (or angiotensin receptor blocker II) + dihydropyridine calcium antagonists + beta-blocker;

ACE inhibitor (or angiotensin receptor blocker II) + diuretic + beta-blocker;

dihydropyridine calcium antagonists + diuretics + beta-blocker.

## ENDOVASCULAR TREATMENT

Non-drug methods of influence on the pathogenic mechanisms of the RAH are currently actively developed. A promising method is sympathetic plexus catheter ablation of the renal artery, or renal denervation.

AH of any origin is characterized by increased tone of the sympathetic nervous system (SNS). Hyperactivation of the SNS and the progressive increase in blood pressure are mutually reinforcing and are involved in formation of a vicious circle. Vasoconstriction occurs in the kidney, blood flow and filtration reduce, renin secretion increases, reabsorption of sodium and water increases. It has been shown that electrical stimulation of afferent nerve fibers increases blood pressure and renal causes vasospasm, while these fibers denervation, conversely, reduces blood pressure. The efficacy and safety of endovascular renal denervation is actively studied worldwide [17, 18]. But US clinical study of renal denervation for treatment of RAH SYMPPLICITY HTN-3 has not reached the key performance indicators.

The method of electrical stimulation of the carotid sinus baroreceptors (CSB) is another method of influence on the activity of the SNS and is used to decrease blood pressure. CSB, located at the bifurcation of the carotid arteries are involved in the regulation of BP. Its increase causes tension of receptors, then impulses from them enter the vascular center of the brain, which leads to BP reduction. In hypertension baroreceptor sensitivity decreases. On electrical stimulation electrodes of carotid sinus regulation are routed to carotid arteries and are connected to a generator, which is sewn under the skin of the anterior chest wall [19, 20]. Stimulator implantation is performed by a vascular surgeon, cardio- or neurosurgeon. The obtained results are promising.

However, in addition to evaluating the effectiveness of these methods various aspects of treatment (predictors of success and procedure efficacy criteria, duration of response, the possibility of damage to the vascular endothelium, the risk of adverse effects) remain unclear.

Thus, despite the high prevalence of RAH, the lack of blood pressure control is often associated with an inadequate selection of antihypertensive therapy, correct BP assessment or failure of patients to follow medical recommendations. Therefore, before taking

## ЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время активно разрабатываются методы нелекарственного воздействия на патогенетические механизмы РАГ. Перспективным методом считается катетерная абляция симпатического сплетения почечной артерии, или почечная денервация.

При АГ практически любого генеза имеет место повышение тонуса симпатической нервной системы (СНС). Гиперактивация СНС и прогрессирующее повышение АД взаимно усиливают друг друга и участвуют в формировании порочного круга. В почке происходит вазоконстрикция, снижаются кровоток и фильтрация, усиливается секреция ренина, увеличивается реабсорбция натрия и воды. Показано, что электрическая стимуляция афферентных нервных волокон почек повышает АД и вызывает спазм сосудов, в то время как денервация этих волокон, наоборот, способствует снижению АД. Сегодня эффективность и безопасность эндоваскулярной денервации почек активно изучается во всем мире [17, 18]. Но проведенное в США клиническое исследование ренальной денервации для лечения РАГ SYMPLICITY HTN-3 не достигло основного показателя эффективности.

Метод электрической стимуляции барорецепторов каротидного синуса (БКС), воздействующий на активность СНС, используется с целью рефлекторного снижения АД. БКС, расположенные в области бифуркации сонных артерий, принимают участие в регуляции АД. При его повышении происходит растяжение рецепторов, далее импульсация от них поступает в сосудистый центр головного мозга, что приводит к снижению АД. При АГ чувствительность барорецепторов снижается. При электрической стимуляции электроды стимулятора каротидного синуса подводятся к сонным артериям и соединяются с генератором, который вшивается под кожу передней грудной стенки [19, 20]. Имплантация стимулятора проводится сосудистым хирургом, кардио- или нейрохирургом. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности данного метода.

Однако, кроме оценки эффективности этих методов, остаются неясными разные аспекты лечения: предикторы успеха и критерии эффективности процедур, длительность эффекта, возможность повреждения эндотелия сосудов, риск развития нежелательных эффектов.

Таким образом, несмотря на широкую распространенность РАГ, отсутствие контроля АД часто связано с неадекватным подбором антигипертензивной терапии, неправильной оценкой уровня АД или невыполнением пациентами врачебных рекомендаций. Поэтому перед началом проведения диагностических мероприятий необходимо последовательно оценить адекватность получаемой пациентом терапии, что заложено в самом определении РАГ, а также исключить псевдорезистентность. Рациональное лечение должно быть подобрано индивидуально, с учетом сопутствующих заболеваний, оценки эффективности предшествующего лечения и побочных эффектов.

diagnostic measures it is necessary to assess consistently the adequacy of the received therapy that is inherent in the definition of RAH as well as to exclude pseudo-resistance. Rational treatment should be adjusted individually according to concomitant diseases, assessment of the effectiveness of previous treatment and side effects.

## References

1. American Heart Association Scientific Statement on Resistant Hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment / D. A. Calhoun, D. Jones, S. Textor [et al.] // *Hypertension*.— 2008.— Vol. 51.— P. 1403–1419.
2. Heart disease and stroke statistics-2011 update: a report from the American Heart Association / V. L. Roger, A. S. Go, D. M. Lloyd-Jones [et al.] // *Circulation*.— 2011.— Vol. 123.— P. 118–129.
3. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients / S. L. Daugherty, J. D. Powers, D. J. Magid [et al.] // *Circulation*.— 2012.— Vol. 125.— P. 1635–1642.
4. Clinical characteristics of patients with resistant hypertension / E. Florczak, E. Szwench, P. Siliwinski [et al.] // *J. Human Hypertens.*— 2013.— Vol. 27.— P. 678–685.
5. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension / C. C. Gonzaga, K. K. Gaddam, M. I. Ahmed [et al.] // *J. Clin. Sleep Med.*— 2010.— Vol. 6.— P. 363–368.
6. Body mass index predicts plasma aldosterone concentrations in overweight-obese primary hypertensive patients / G. P. Rossi, A. Belfiore, G. Bernini [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2008.— Vol. 93.— P. 2566–2571.
7. *Grigoryan L.* Characteristics, drug combinations and dosages of primary care patients with uncontrolled ambulatory blood pressure and high medication adherence / L. Grigoryan, V. N. Pavlik, D. J. Hyman // *J. Am. Soc. Hypertens.*— 2013.— Vol. 7.— P. 471–476.
8. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure / M. E. Ernst, B. L. Carter, C. J. Goerdts [et al.] // *Hypertension*.— 2006.— Vol. 47.— P. 352–358.
9. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension / N. Chapman, J. Dobson, S. Wilson [et al.] // *Hypertension*.— 2007.— Vol. 49.— P. 839–845.
10. *Calhoun D. A.* Effectiveness of the selective aldosterone antagonist eplerenone in treating resistant hypertension / D. A. Calhoun, W. B. White // *J. Am. Soc. Hypertens.*— 2008.— Vol. 2.— P. 462–468.
11. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring / A. De la Sierra, J. Segura, J. R. Banegas [et al.] // *Hypertension*.— 2011.— Vol. 57.— P. 898–902.
12. Appropriate time interval to repeat ambulatory blood pressure monitoring in patients with white-coat resistant hypertension / E. S. Muxfeldt, R. Fiszman, F. de Souza [et al.] // *Hypertension*.— 2012.— Vol. 59.— P. 384–389.



13. The association between medication adherence and treatment intensification with blood pressure control in resistant hypertension / S. L. Daugherty, J. D. Powers, D. J. Magid [et al.] // *Hypertension*.— 2012.— Vol. 60.— P. 303–309.
14. *Fagard R. H.* Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis / R. H. Fagard, V. A. Cornelissen // *J. Hypertens*.— 2007.— Vol. 25.— P. 2193–2198.
15. Daytime and night-time blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension / R. H. Fagard, H. Celis, L. Thijs [et al.] // *Hypertension*.— 2008.— Vol. 51.— P. 55–61.
16. *Nishizaka M. K.* Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension / M. K. Nishizaka, M. A. Zaman, D. A. Calhoun // *Am. J. Hypertens*.— 2003.— Vol. 16.— P. 925–930.
17. Renal denervation and hypertension / M. P. Schlaich, H. Krum, P. A. Sobotka [et al.] // *Am. J. Hypertens*.— 2011.— Vol. 24.— P. 635–642.
18. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the Symplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial // *Lancet*.— 2010.— Vol. 376.— P. 1903–1909.
19. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension / I. J. M. Scheffers, A. A. Kroon, J. Schmidli [et al.] // *J. Am. Coll Cardiol*.— 2010.— Vol. 56.— P. 1254–1258.
20. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebocontrolled / J. D. Bisognano, G. Bakris, M. K. Nadim [et al.] // *J. Am. Coll Cardiol*.— 2011.— Vol. 58.— P. 765–773.

## ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ РЕЗИСТЕНТНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

О. М. КОРЖ

Дано визначення резистентної артеріальної гіпертензії, що діагностується у випадках, коли призначення трьох антигіпертензивних препаратів не призводить до досягнення цільового артеріального тиску. Незважаючи на поширеність резистентної гіпертензії, відсутність контролю артеріального тиску часто пов'язана з неадекватним добором антигіпертензивної терапії, неправильною оцінкою рівня артеріального тиску або невиконанням пацієнтами лікарських рекомендацій. Перед початком проведення діагностичних заходів необхідно послідовно оцінити адекватність отриманої пацієнтом терапії, а також виключити псевдорезистентність.

*Ключові слова:* резистентна артеріальна гіпертензія, діагностика, лікування.

Поступила 24.02.2015