

Резистентная артериальная гипертензия: диагностика, тактика и лечение

Научный доклад Профессионального комитета по профессиональному образованию при Совете по исследованиям в области повышенного артериального давления (Американская Ассоциация Сердца)

American Heart Association Professional Education Committee

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

Резюме

Резистентная артериальная гипертензия (АГ) представляет собой частую клиническую ситуацию, с которой сталкиваются как врачи общей практики, так и специалисты. Истинная распространенность резистентной АГ неизвестна, однако, по данным клинических исследований она не является редкой патологией и встречается у 20–30% пациентов, участвующих в исследованиях. Если принять во внимание, что возраст и ожирение являются основными факторами риска неконтролируемой АГ, распространенность резистентной АГ будет возрастать по мере увеличения возраста и массы тела популяции.

Прогноз больных с резистентной АГ точно неизвестен, но риск сердечно-сосудистых осложнений у них, бесспорно, повышен, поскольку они, как правило, страдают длительной тяжелой гипертензией, осложненной множественными сопутствующими факторами риска, такими как ожирение, синдром апноэ во сне, сахарный диабет и заболевания почек. Диагностика резистентной АГ требует качественной техники измерения артериального давления (АД), позволяющей подтвердить стойкое его повышение. Следует исключить псевдорезистентность, включая плохой контроль АД при низкой приверженности к терапии и гипертензию «белого халата».

Этиология резистентной гипертензии, как правило, многофакторная. Успешное лечение требует оценки и контроля компонентов образа жизни, которые поддерживают резистентность, диагностики и соответствующего лечения вторичных АГ, а также использования эффективных многокомпонентных лекарственных комбинаций. Больные с резистентной АГ в качестве особой группы широко не исследовались. Обсервационные исследования позволяют определить демографические факторы и компоненты образа жизни, связанные с резистентностью к терапии. Роль вторичной АГ в лекарственной толерантности также хорошо изучена, однако, понимание стандартных механизмов, ведущих к резистентности, отсутствует. В особенности мало данных о генетических детерминантах формирования резистентной АГ.

В связи с отсутствием систематизированных исследований по применению 3-х или 4-х препаратов в комбинации, рекомендации по лечению больных с резистентной АГ по-прежнему во многом носят эмпирический характер. Ограниченность исследований в области лечения резистентной АГ определяется высоким риском этих пациентов, не позволяющим безопасно отменять проводимую терапию, наличием сопутствующей патологии (апноэ во сне, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, атеросклероз), требующей сопутствующей терапии, что затрудняет интерпретацию исследований, а также сложностью набора большого числа испытуемых. Расширение нашего понимания причин резистентности к терапии, которое, тем самым, позволит осуществить более эффективное лечение и профилактику этого состояния, является основным направлением в улучшении клинического ведения таких пациентов.

Ключевые слова: научный доклад Американской Ассоциации Сердца, артериальная гипертензия.

Резистентная гипертензия представляет собой сохраняющееся повышение АД выше целевого уровня на фоне приема трех и более антигипертензивных препаратов различных классов. В идеале один из этих препаратов должен быть диуретиком, и все препараты должны быть назначены в оптимальных дозах. Хотя количество препаратов в данном определении является произвольным, диагноз резистентной гипертензии предназначен, прежде всего, для выявления больных, которые имеют высокую вероятность потенциально устранимых причин гипертензии, а также тех, кто, благодаря стойкому повышению АД, нуждаются в специализированном об-

следовании и лечении. Согласно определению, понятие резистентной АГ включает тех пациентов, у которых уровень АД успешно контролируется при назначении более чем трех препаратов. Другими словами, если для должного снижения АД пациенту требуется 4 и более препарата, то его следует рассматривать как больного с резистентной АГ.

Распространенность

Распространенность резистентной АГ неизвестна. Эпидемиологические исследования, как «поперечного среза», так и прогностические, свидетельствуют о том,

что это достаточно частая патология. Недавний анализ программы NHANES показал, что лишь 53% больных, получающих лечение по поводу АГ, имеют уровень АД менее 140/90 мм рт.ст. [1]. По данным Фрамингемского исследования, лишь 48% участвующих имели целевой уровень АД менее 140/90 мм рт.ст., тогда как у пожилых пациентов старше 75 лет этот показатель не превышал 40%. [2]. В подгруппах больных высокого риска, особенно при учете рекомендованных более низких целевых уровней АД для больных с сахарным диабетом и заболеваниями почек по JNC 7, доля больных с неконтролируемой АГ еще больше. По данным того же регистра NHANES лишь 37% больных с патологией почек имеют уровень АД менее 130/80 мм рт.ст., и лишь 25% больных с сахарным диабетом — ниже 130/85 мм рт.ст.

Неконтролируемая АГ не является синонимом резистентной. Первая включает пациентов, у которых не достигается целевой уровень АД по причине низкой приверженности к лечению и неоптимального режима терапии. Для более точной оценки распространенности резистентности к терапии требуется проведение большого исследования со ступенчатым титрованием препаратов. Такое исследование никогда не проводилось, но ряд последних клинических исследований может предоставить подобную информацию, поскольку в них оценивалась приверженность к терапии, препараты предоставлялись больным бесплатно, титрование доз препаратов осуществлялось по протоколу. В этом аспекте наиболее подходящим является исследование ALLHAT, которое включило большое количество больных различных этнических групп (33 000), среди которых было 47% женщин, 35% афроамериканцев, 19% испанцев и 36% больных с сахарным диабетом.

В исследовании ALLHAT через 5 лет наблюдения 34% больных не достигли целевого АД, получая в среднем два препарата. По окончании исследования 27% больных получали три и более препарата. Всего 49% больных достигли целевого АД на 1 или 2 препаратах, предполагая, что примерно 50% нуждается в трех и более препаратах. Такой подход может несколько недооценивать распространенность резистентной АГ в общей популяции больных, поскольку в исследование ALLHAT не включались пациенты, требующие приема двух и более препаратов для достижения АД менее 160/100 мм рт.ст. Напротив, доля больных с резистентностью к терапии может быть завышена благодаря особенностям режима терапии, предусмотренным в исследовании. Сочетанное использование ряда препаратов в исследовании было запрещено: тиазидовые диуретики, ингибиторы АПФ, кальциевые блокаторы и альфа-адреноблокаторы. А такие комбинации составляют большую часть назначаемых в клинической практике.

Прогноз

Прогноз больных с резистентной АГ в сравнении с теми пациентами, у которых снижение АД достигается относительно легко, не оценивался. Логично, что прогноз в данном случае хуже, так как у таких больных, как правило, имеется длительная стойкая АГ в сочетании с другими факторами риска, такими как сахарный диабет, обструктивное апноэ во сне, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) и хроническая болезнь почек

(ХБП). Степень снижения сердечно-сосудистого риска на фоне лечения резистентной АГ также неизвестна. Преимущества лечения, однако, очевидны, исходя из данных исследований по лечению АГ в целом и ранних исследований Администрации Ветеранов, в которых было продемонстрировано снижение риска на 96% за 18 месяцев терапии на фоне трех препаратов у больных с тяжелой АГ (диастолическое АД от 110 до 129 мм рт.ст.) в сравнении с плацебо [6]. В какой степени уменьшение риска происходит при успешном лечении резистентной АГ не установлено.

Характеристика больных

Сохранение неконтролируемого АД, как правило, происходит за счет систолического его компонента. Так, во Фрамингемском исследовании, лечение АГ сопровождалось успешным достижением диастолического АД менее 90 мм рт.ст. в 90% случаев при аналогичном показателе для систолического АД менее 140 мм рт.ст. в 49% [2]. Это расхождение между систолическим и диастолическим АД нарастает при увеличении возраста пациентов таким образом, что у молодых лиц достижение целевого систолического АД наблюдается в 60% случаев и не превышает 40% у пожилых (старше 75 лет). Исследование ALLHAT показало аналогичные различия в области контроля систолического и диастолического АД. Только 67% больных имели снижение систолического АД менее 140 мм рт.ст., тогда как снижение диастолического АД менее 90 мм было достигнуто у 92% больных [5].

При анализе данных Фрамингемского исследования наиболее сильным предиктором плохого ответа на терапию был возраст: больные старше 75 лет на четверть реже достигали целевого АД, чем лица моложе 60 лет [10]. Следующими по значимости факторами выступали наличие гипертрофии левого желудочка и ожирение (ИМТ более 30 кг/м²) (Табл. 1).

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РЕЗИСТЕНТНОЙ АГ

Пожилые возраст
Высокое исходное АД
Ожирение
Повышенное потребление поваренной соли
Хроническая болезнь почек
Сахарный диабет
Гипертрофия левого желудочка
Черная раса
Женский пол
Проживание в юго-восточной части США

Что касается диастолического АД, то ожирение выступало как самый сильный предиктор плохого ответа на терапию. У больных с ожирением достижение целевого диастолического АД наблюдается на треть реже, чем у лиц с нормальной массой тела (ИМТ менее 25 кг/м²). При проспективном анализе данных Фрамингемского исследования исходно высокий уровень АД в дополнение к возрасту выступал как наиболее сильный фактор риска того, что его целевой уровень никогда не будет достигнут.

В исследовании ALLHAT пожилой возраст, исходно высокое систолическое АД, гипертрофия левого желу-

дочка и ожирение выступали как предикторы резистентности, определяемой как необходимость приема двух и более препаратов. В целом, самым сильным предиктором выступало наличие ХБП при уровне креатинина более 1,5 мг/дл. Другими предикторами оказались сахарный диабет и проживание на юго-востоке США. У афроамериканцев резистентность к терапии встречалась чаще, также как и у женщин (59% контроля АД в сравнении с 70% у мужчин).

Хотя точная распространенность данного состояния неизвестна, вышеперечисленные данные свидетельствуют о том, что резистентная АГ является частой клинической проблемой. Более того, в будущем может ожидаться рост распространенности резистентной гипертензии в силу того, что наблюдается старение популяции и рост распространенности ожирения, сахарного диабета и хронической патологии почек.

Генетика/фармакогенетика

Поскольку резистентная АГ представляет собой экстремальный фенотип, то разумно предположить, что генетические факторы могут играть в развитии этого состояния более важную роль, чем в общей популяции больных с АГ. Однако данные о генетических детерминантах резистентной АГ крайне ограничены. В одном из немногих исследований, посвященных резистентной АГ, проведенном в Финляндии, 347 больных с резистентной АГ были скринированы на предмет наличия мутации бета- и гамма- субъединиц эпителиального натриевого канала (ENaC) [8]. Мутация этого канала вызывает синдром Лиддла — редкую моногенную форму АГ. По сравнению с контрольной группой у больных с резистентной АГ чаще встречался вариант гена 2β ENaC и у ENaC. Наличие этих генных вариантов сопровождалось повышенной экскрецией калия по отношению к активности ренина плазмы, но не было связано с уровнем альдостерона и активностью ренина плазмы в покое. Кроме того, при введении в ооциты хомяка (наиболее часто используемая система оценки экспрессии ENaC) не было обнаружено значимых различий активности в сравнении с дикими животными, что также свидетельствует против функциональной значимости этих мутаций.

В метаболизме кортизола и кортикостерона, особенно в почках, важную роль играет фермент СYP3A5 (11β-гидроксистероид дегидрогеназа второго типа). У афроамериканцев специфический аллель гена этого фермента (CYP3A5*1) был ассоциирован с более высоким систолическим АД у лиц с нормальным АД [9] и с АГ, резистентной к терапии [10]. Хотя эти данные получены на очень небольшой выборке, они могут быть основанием к дальнейшим попыткам идентификации генотипов, связанных с резистентностью к терапии. Выявление генетических детерминант резистентности к имеющимся лекарственным препаратам также может вести к разработке новых мишеней терапии.

Псевдорезистентность

Неадекватное измерение АД

Неправильное измерение уровня АД может вести к обнаружению резистентности к лечению. Две наиболее распространенные ошибки измерения АД ведут к искусственно завышенным значениям: измерение АД

ранее, чем пациент будет находиться в состоянии покоя достаточное время и использование слишком маленькой манжеты [11]. Хотя истинный вклад неправильного измерения АД в увеличение доли больных, относимых к резистентным к терапии, неизвестен, анализ результатов техники «офисного» измерения АД дает основание предполагать, что он достаточно велик [11].

Плохая приверженность к лечению

Плохая приверженность к терапии — основная причина отсутствия контроля АД [12]. Ретроспективный анализ свидетельствует о том, что около 40% больных с вновь выявленной АГ прекратят назначенную терапию в течение года [13–14]. В течение 5 и 10 лет наблюдения менее 40% больных продолжают прием антигипертензивных препаратов [13, 15]. В то время как плохая приверженность столь распространена среди пациентов, наблюдающихся у врачей общей практики, при наблюдении у специалиста эта проблема может иметь не столь большое значение. Так, в ретроспективном анализе работы специализированной клиники было установлено, что низкая приверженность к лечению вела к недостаточному контролю АД лишь в 16% случаев.

Отсутствие контроля АД не означает резистентности к терапии. Следует корректно интерпретировать эти понятия, говоря о неэффективном лечении. Это различие важно с клинической точки зрения, так как больные, у которых плохой контроль гипертензии связан с низкой приверженностью к лечению, не должны в последующем включаться в изучение режимов терапии для больных с истинной резистентностью к лечению.

Эффект «белого халата»

Эффект «белого халата» (когда АД, измеренное в клинике, стабильно повышено при нормальных значениях вне офиса врача) является столь же обычным явлением у больных с резистентной АГ, как и в общей популяции больных с АГ и встречается у 20–30% пациентов. Так же как и в общей популяции больных с АГ, больные с резистентной АГ и эффектом «белого халата» имеют менее выраженное поражение органов-мишеней и относительно низкий риск сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с теми, у кого имеется стойкая АГ при амбулаторном мониторинге АД.

Факторы образа жизни

Ожирение

Ожирение ассоциировано с более высокой АГ, необходимостью назначения большего количества антигипертензивных препаратов и риском недостижения целевого АД [5, 22]. Следовательно, ожирение — типичная черта больных с резистентной АГ. Механизмы артериальной гипертензии, ассоциированной с ожирением, сложны и не вполне ясны, но включают нарушение выведения натрия, повышение активности симпатической нервной системы и активацию ренин-ангиотензиновой системы [24].

Поваренная соль

Избыточное потребление поваренной соли вносит вклад в формирование резистентной АГ за счет прямого эффекта на повышение АД и за счет снижения ответа

АД на многие классы антигипертензивных препаратов [25–27]. Эти эффекты более выражены у соль-чувствительных лиц, включая пожилых, афроамериканцев и особенно больных с ХБП [28]. Хотя избыточное потребление соли крайне распространено, среди больных с резистентной АГ оно встречается еще чаще. Так, среди больных, находящихся на лечении в специализированном университетском центре резистентной АГ, среднее потребление соли, оцененное по выведению натрия за 24 часа, превышало 10 г в день [23].

Алкоголь

Злоупотребление алкоголем связано и с развитием АГ, и с формированием резистентной к лечению АГ. По данным исследования в Китае у взрослых, регулярно употребляющих более 30 доз алкоголя в неделю, риск различных форм АГ возрастал с 12 до 14%. В специализированной клинике в Финляндии было показано, что лица, злоупотребляющие алкоголем, что подтверждалось повышением уровня печеночных трансаминаз, в течение последующих двух лет наблюдения имели меньше вероятность нормализации АД в сравнении с теми, у кого уровень трансаминаз был нормальным [30]. Отказ от алкоголя в небольшой группе больных привел к снижению уровня АД на 7,2 мм рт.ст. систолического и 6,6 диастолического, что привело к снижению распространенности АГ с 42 до 12%.

Лекарственные причины

Целый ряд лекарственных препаратов может приводить к повышению АД и вносить вклад в развитие резистентности к лечению (Табл. 2). Однако влияние этих препаратов крайне индивидуально. При этом у большинства лиц имеется минимальный эффект или его отсутствие, тогда как у ряда больных может наблюдаться существенное повышение АД.

Таблица 2

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, КОТОРЫЕ ОКАЗЫВАЮТ ВЛИЯНИЕ НА УРОВЕНЬ АД

Ненаркотические анальгетики
НПВС
Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2
Симпатомиметики (деконгестанты, кокаин, таблетки для похудения)
Стимуляторы (метилфенидат, дексметилфенидат, декстроамфетамин, амфетамин, метамфетамин, модафинил)
Алкоголь
Пероральные контрацептивы
Циклоспорин
Эритропоэтин
Корень солодки (лакрицы)
Компоненты трав (эфедра или ма хуанг)

Благодаря своему частому использованию, ненаркотические анальгетики, включая нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), аспирин и парацетамол, являются ведущими медикаментами, затрудняющими успешное снижение АД. В первую очередь, НПВС связывают с незначительным, но прогнозируемым повышением АД. Метаанализ влияния НПВС на уровень АД показал в среднем его повышение на 5 мм

рт.ст. [34]. Другие исследования показали, что НПВС способны снижать эффект многих антигипертензивных препаратов, включая диуретики, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину II и бета-блокаторы [35–36]. Схожие эффекты описаны и в отношении селективных ингибиторов циклооксигеназы 2-го типа.

Хотя НПВС, в целом, оказывают достаточно скромный эффект на уровень АД, у предрасположенных лиц может наблюдаться существенная задержка жидкости, подъем АД и/или острое поражение почек. Эти эффекты в основном развиваются за счет ингибирования продукции простагландинов в почках, особенно простагландинов E₂ и I₂ с последующей задержкой натрия и воды. Высокий риск появления этих побочных эффектов наблюдается у пожилых, больных сахарным диабетом и ХБП.

К другим классам препаратов, которые могут ухудшать эффективность терапии АД, относятся симпатомиметики, такие как деконгестанты и некоторые средства для снижения массы тела, амфетаминоподобные стимуляторы и модафинил [39], а также оральные контрацептивы. Глюкокортикоиды, такие как преднизолон, вызывают значимую задержку натрия и воды и могут существенно повышать уровень АД. 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. Некоторые препараты лекарственных трав, включающие эфедру (или ма хуанг), также способствуют подъему АД [40–41]. Лакрица (корень солодки), типичная составляющая всех пероральных табачных продуктов, может повышать артериальное давление за счет подавления метаболизма кортизола и стимуляции глюкокортикоидного рецептора [42–43]. У больных анемией с ХПБ, получающих эритропоэтин, может наблюдаться рост АД, как при исходной гипертензии, так и при исходно нормальном АД.

Вторичные причины АГ

Среди больных с резистентной АГ вторичные гипертензии встречаются чаще, хотя истинная их распространенность неизвестна (Табл. 3). Вероятность вторичной гипертензии выше у пожилых за счет более высокой распространенности апноэ во сне, ренопаренхиматозных заболеваний, стеноза почечных артерий и первичного гиперальдостеронизма [44–46]. К редким причинам гипертензии относят феохромоцитому, синдром Кушинга, гиперпаратиреоз, коарктацию аорты и опухоли ЦНС.

Таблица 3

ПРИЧИНЫ ВТОРИЧНОЙ РЕЗИСТЕНТНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Частые причины
Синдром обструктивного апноэ во сне
Ренопаренхиматозные заболевания
Первичный альдостеронизм
Стенозы почечных сосудов
Редкие причины
Феохромоцитома
Болезнь Кушинга
Гиперпаратиреоз
Коарктация аорты
Опухоли мозга

Синдром обструктивного апноэ во сне

Нелеченый синдром сонного апноэ в значительной степени ассоциирован с артериальной гипертензией и способствует ее появлению у лиц с нормальным АД [47–48]. Особенно часто этот синдром наблюдается у больных с резистентной АГ. Среди 41 больного с резистентной АГ (24 мужчины и 17 женщин) у 83% был выявлен синдром апноэ во сне на основании индекса апноэ/гипопноэ более 10 эпизодов в час [49]. При этом наблюдались отчетливые половые различия — синдром обструктивного апноэ встречался чаще и был более выражен у мужчин по сравнению с женщинами. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что чем более выражен синдром сонного апноэ, тем труднее контролировать АГ, несмотря на использование возрастающего числа антигипертензивных препаратов [50–51].

Механизмы влияния апноэ на уровень АД еще не вполне выяснены. Хорошо известно, что периодическая гипоксемия и/или повышение сопротивления верхних дыхательных путей, наблюдающиеся при апноэ, вызывают стойкое повышение активности симпатической нервной системы (СНС) [52–53]. Повышение активности СНС может повышать уровень АД за счет повышения сердечного выброса, периферического сопротивления и задержки жидкости. Кроме того, при синдроме сонного апноэ наблюдается повышение уровня свободных радикалов и снижение биодоступности оксида азота [54–55].

Первичный альдостеронизм

В последние годы показано, что первичный гиперальдостеронизм (ПА) является существенно более частой причиной АГ, чем предполагалось ранее. При обследовании 600 больных с АГ распространенность альдостеронизма составила 6,1% [56]. При этом распространенность альдостеронизма зависела от степени гипертензии и составила 13% среди больных с тяжелой АГ (более 180/110 мм рт.ст.). С клинической точки зрения важно, что в этом исследовании, показавшем высокую распространенность ПА, встречаемость гипокалиемии была относительно низкой, что показывает, что гипокалиемия является поздним симптомом заболевания, а гипертензия, как правило, предшествует ее появлению [56–58].

Среди больных с резистентной АГ ПА встречается почти в 20% случаев. При обследовании пациентов, направленных в специализированную клинику Университета Алабамы в Бирмингеме, было выявлено, что у 18 из 88 больных резистентной АГ (20%) имелся альдостеронизм согласно сниженной активности ренина плазмы и высокой экспрессии альдостерона за 24 часа на фоне высокосолевой диеты [59]. Распространенность ПА у лиц белой расы и афроамериканцев сопоставима. В Сиэтле (Вашингтон) альдостеронизм был выявлен у 17% больных с резистентной АГ [60]. Аналогично, в Осло (Норвегия) альдостеронизм был подтвержден у 23% больных с резистентной к терапии гипертензией.

Как и в общей популяции больных с АГ, причины повышенной продукции альдостерона у больных с резистентной АГ не ясны. При ожирении описана общая активация ренин-ангиотензиновой системы, тогда как некоторые исследования указывают на то, что адипоци-

ты могут синтезировать ряд веществ, стимулирующих продукцию альдостерона, минуя ангиотензин II [62–64]. Кроме того, ряд предварительных данных свидетельствует о повышенной продукции альдостерона у больных с синдромом обструктивного апноэ во сне [65]. Несмотря на то, что причинно-следственная связь не установлена, эти исследования могут указывать на причастность ожирения к более частому обнаружению альдостеронизма при резистентной АГ.

Феохромоцитома

Среди вторичных причин АГ феохромоцитома занимает небольшое, но важное место. В общей популяции амбулаторных больных АГ распространенность феохромоцитомы составляет 0,1–0,6%. Ее распространенность при резистентной АГ неизвестна, но в литературе имеется множество описаний клинических случаев злокачественной и плохо контролируемой АГ при феохромоцитоме. Хотя клиническая картина феохромоцитомы крайне вариабельна, 95% больных имеют повышение АД, а 50% — тяжелую АГ. Более того, при феохромоцитоме наблюдается повышение вариабельности АД [69], что представляет собой дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска помимо АГ [70–71]. Как частота стойкого повышения АД, так и степень вариабельности АД зависят от выраженности продукции опухоли норадреналина [72].

Несмотря на улучшение диагностических возможностей, которые уменьшают время, необходимое для выявления феохромоцитомы, по-прежнему время от появления первых симптомов до установления диагноза составляет в среднем 3 года [73]. Многие случаи феохромоцитомы пропускаются, что основывается на данных аутопсии, при которых наличие этой опухоли в 55% случаев имело отношение к наступлению смерти, и в 75% случаев не было заподозрено при жизни [74].

Диагноз феохромоцитомы вероятен у больного с АГ в сочетании с головными болями, сердцебиениями, потливостью, которые обычно наблюдаются эпизодически, что составляет диагностическую специфичность 90% [75]. Лучшим скрининговым тестом является определение свободных метанефринов плазмы (метанефрин и норметанефрин), которое дает чувствительность 99% и специфичность 89%.

Синдром Кушинга

При синдроме Кушинга артериальная гипертензия наблюдается у 70–90% больных [76]. Хотя основным механизмом повышения АД является неспецифическая стимуляция минералкортикоидного рецептора кортизолом, имеются и другие факторы, которые могут вносить большой вклад в гипертензию при этом заболевании: синдром апноэ во сне и инсулинорезистентность [78–79].

Насколько часто при синдроме Кушинга имеется резистентная АГ, точно не установлено, но по некоторым данным 17% этих пациентов имеют тяжелую гипертензию [80]. Более того, показано, что по сравнению с эссенциальной АГ при синдроме Кушинга имеется более выраженное поражение органов-мишеней [81]. Общий сердечно-сосудистый риск у больных с синдромом Кушинга высок, поскольку помимо гипертензии он

ассоциирован со множеством других факторов риска: сахарным диабетом, метаболическим синдромом, апноэ во сне, ожирением, дислипидемией [82].

Стандартные антигипертензивные препараты (блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, кальциевые блокаторы, аденоблокаторы и диуретики) могут быть неэффективны у больных с синдромом Кушинга, поскольку в патогенезе АГ имеет значение активация минералкортикоидного рецептора. [79]. Хирургическое удаление АКТГ или кортизол-продуцирующей опухоли сопровождается снижением АД [79]. Антагонисты минералкортикоидного рецептора (спиронолактон или эплеренон) наиболее эффективны при лечении АГ при синдроме Кушинга [79].

Паренхиматозные заболевания почек

ХПБ — частая причина и следствие плохо контролируемой АГ [83–84]. Согласно последним данным NHANES, при обследовании 15589 лиц установлено, что 3% популяции имеют повышение креатинина более 1,6 мг/дл, что соответствует 5,6 миллионам жителей [85]. Большинство получало антигипертензивные препараты (75%), но частота достижения целевого АД (130/85 мм рт.ст.) была невысокой. Недавно было показано на группе больных, направленных в нефрологическую клинику, что менее 15% имеют контроль АД в пределах 130/80 мм рт.ст. несмотря на прием 3-х и более препаратов [86]. В исследовании ALLHAT, в котором ХБП определялась, как повышение креатинина более 1,5 мг/дл, это состояние оказалось значимым предиктором резистентности к терапии [5]. Резистентность к лечению у больных с ХБП, без сомнения, в большой степени связана с задержкой натрия и жидкости и увеличением внутрисосудистого объема.

Стеноз почечных артерий

У больных с АГ, подвергающихся катетеризации сердца, реноваскулярная болезнь встречается достаточно часто, — у 20% больных имеется одностороннее или двустороннее поражение со стенозированием более 70% [87]. Однако роль таких поражений в генезе гипертензии остается неясной. Исследования по резистентной к лечению АГ, как правило, выявляют большое количество больных с нераспознанной ранее реноваскулярной болезнью, особенно у пожилых [45, 88]. 12,7% больных старше 50 лет, направленных в центр лечения АГ, имеют вторичную АГ, среди которых самой частой (35%) является реноваскулярная. Большой накопленный опыт, как по хирургическому лечению, так и по эндоваскулярному, говорит о том, что у ряда больных после устранения стеноза артерии наблюдается снижение АД, хотя рандомизированные исследования не показали убедительных преимуществ инвазивного подхода, как в отношении функции почек, так и в плане снижения АД [89–90].

Более 90% стенозов почечных артерий имеют атеросклеротическую природу [91]. Вероятность атеросклеротического стеноза почечной артерии повышается с возрастом, у курящих, больных с атеросклерозом, особенно нижних конечностей, а также при необъяснимой почечной недостаточности. Двусторонний стеноз почечных артерий следует заподозрить с анамнезом «приливов» и рецидивирующих отеков легких, особенно

если при эхокардиографическом исследовании отмечается сохранная систолическая функция миокарда. Менее чем в 10% случаев причиной стеноза является фибромускулярная дисплазия, преимущественно у женщин моложе 50 лет.

При помощи неинвазивных исследований выявить стеноз почечных артерий трудно. По опубликованным данным, дуплексное сканирование, МРТ ангиография, КТ ангиография, сцинтиграфия могут быть весьма информативны [92], но истинная положительная или отрицательная предсказательная ценность методов варьирует в зависимости от популяции и экспертной оценки в каждом учреждении. Отрицательные результаты неинвазивных тестов требуют дополнительных обследований у больных с клиническими данными, заставляющими заподозрить стеноз почечных артерий, особенно у тех, у кого велики перспективы реваскуляризации. МРТ обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью, а минимальные стенозы часто относят к умеренным и даже выраженным [93].

Сахарный диабет

Артериальная гипертензия и сахарный диабет часто сочетаются друг с другом, особенно у больных с плохо контролируемым АД. Во время исследования ALLHAT наличие сахарного диабета выступало как предиктор плохого ответа на терапию [5]. По данным клинических исследований показано, что для того, чтобы достичь целевой уровень АД при сахарном диабете необходимо в среднем от 2,8 до 4,2 лекарственных препаратов [94]. Вопрос о том, в какой степени инсулинорезистентность напрямую ведет к АГ или же наблюдается простое сочетание этих патологий, окончательно не решен. Связанные с инсулинорезистентностью патофизиологические эффекты включают активацию СНС, пролиферацию гладкомышечных клеток и повышение задержки натрия.

Обследование

Обследование больного с резистентной АГ должно быть направлено на подтверждение истинности этой резистентности, идентификацию ее причин, включая вторичные АГ, а также оценку поражений органов-мишеней (см. рис). Для исключения псевдорезистентности необходим тщательный анализ приверженности к лечению и использование хорошей техники для регистрации показателей АД. В большинстве случаев имеется множество факторов резистентности, включая ожирение, повышенное потребление соли, обструктивное апноэ во сне, а также ХБП как наиболее частые причины. Обнаружение органных поражений — ретинопатии, ХБП, гипертрофии левого желудочка, — подтверждает наличие стойкой, плохо контролируемой АГ, а в случае ХБП оказывает влияние на характер терапии и целевые уровни АД (<130/80 мм рт.ст.).

Анамнез

Анамнез должен включать длительность, тяжесть и прогрессирование гипертензии, приверженность к лечению, ответ на предшествующее лечение, все принимаемые препараты, включая травы и нерецептурные средства, а также симптомы возможной вторичной АГ. Дневная сонливость, громкий храп с остановками дыха-

ния подозрительны на наличие синдрома апноэ во сне. Признаки периферического или коронарного атеросклероза позволяют думать о стенозе почечных артерий. На вероятность феохромоцитомы указывает лабильная АГ в сочетании с сердцебиениями и/или потливостью.

Анализ приверженности к лечению

В клинических условиях приверженность к лечению может быть оценена только на основании опроса пациента. Следует прицельно спрашивать больных без тени осуждения, насколько успешно они принимают все прописанные препараты, включая обсуждение побочных эффектов, стоимость терапии и соблюдение дозировок, поскольку все эти обстоятельства могут оказывать влияние на приверженность. Большую информацию о приверженности к лечению могут дать члены семьи, но их опрос абсолютно неприемлем в присутствии пациента.

Измерение артериального давления

Для диагностики резистентной гипертензии необходима правильная техника измерения артериального давления, что включает положение пациента сидя с упором и отдых в течение 5 минут непосредственно перед измерением. Важным является использование соответствующего размера манжеты, когда длина воздушной камеры составляет не менее 80% от окружности руки (в большинстве случаев это большая манжета для взрослых), а также положение руки на уровне сердца во время измерения [11]. Должно быть выполнено не менее двух измерений с интервалом не менее минуты: для оценки уровня АД необходимо среднее из двух измерений. АД должно быть тщательно измерено на обеих руках, и в дальнейшем для измерений используется рука, на которой давление выше. При последующем наблюдении целесообразно измерение АД лежа и стоя для оценки ортостатической гипотонии на фоне лечения.

Физикальное исследование

Тяжесть ретинопатии оценивается при обследовании глазного дна. Наличие шума на каротидных, абдоминальных или бедренных артериях свидетельствует в пользу возможности стеноза почечных артерий. Снижение пульса на бедренных артериях и различие в уровне АД на руках и ногах говорит о возможной коарктации аорты или значимом поражении подвздошных артерий. Стрии, особенно пигментированные, лунообразное лицо и отложение жира в межлопаточном пространстве являются симптомами болезни Кушинга.

Амбулаторное мониторирование АД

Обнаружение феномена «белого халата» требует надежной оценки уровня АД вне кабинета врача. Наиболее объективно это может быть сделано при использовании суточного мониторирования АД. Кроме этого, может использоваться измерение АД на рабочем месте, выполняемое обученным персоналом, а также измерения, выполненные автоматическими приборами. Использование хороших технических средств с доказанной точностью измерения особенно важно при самоизмерении АД. Манжеты соответствующих размеров, особенно для больных с выраженным ожирением, как правило, отсутствуют в устройствах для домашнего

измерения АД, а также при суточных мониторах. В этом случае может использоваться измерение АД на запястье, но точность показаний таких приборов сомнительна [96–97].

У больных, у которых АД в клинике значительно выше, чем вне, у тех, у кого имеются симптомы избыточности терапии, особенно ортостатической гипотонии, а также в случае стойкого повышения АД в клинике при отсутствии органических поражений (ГЛЖ, ретинопатии, ХБП), может быть заподозрен эффект «белого халата». В этих случаях рекомендуется выполнить суточное мониторирование АД. Среднее значение АД более 135/85 мм рт.ст. считается повышенным [11]. Если обнаружен значимый эффект «белого халата», то для оценки эффективности терапии следует использовать показатели домашнего измерения АД.

Биохимические исследования

У больных с резистентной АГ биохимические исследования должны включать рутинный метаболический профиль (калий, натрий, хлор, бикарбонат, глюкозу, мочевины и креатинин), анализ мочи, а также парное исследование активности ренина плазмы и альдостерона для исключения первичного альдостеронизма. Даже на фоне проводимого антигипертензивного лечения (за исключением калий-сберегающих диуретиков, особенно антагонистов альдостерона) соотношение альдостерон/ренин является информативным скрининговым тестом на ПА с высоким отрицательным предсказательным значением [23, 99]. Высокое соотношение, однако, имеет низкую специфичность, поскольку при резистентной АГ часто имеется высокорениновая гипертензия. Специфичность этого соотношения возрастает, если для расчетов использовать минимальную активность ренина плазмы 0,5 нг/мл/час и/или уровень альдостерона не менее 15 нг/дл. Повышенное соотношение (обычно от 20 до 30 при оценке уровня альдостерона, выраженной в нанogramмах на децилитр и активности ренина плазмы в нанogramмах на миллилитр в час) подозрительно на ПА, но для подтверждения диагноза необходимо дальнейшее обследование.

Для оценки потребления поваренной соли и калия, экскреции альдостерона и расчета клиренса креатинина используется сбор суточной мочи на фоне обычной диеты. Для того чтобы выполнить все эти исследования в одном образце необходимо использовать в качестве консерванта несолесодержащую кислоту (например, ацетоксусную). Если сбор суточной мочи не проводится, функция почек может быть оценена при помощи одной из известных формул. Измерение метанефринов в суточной моче и метанефринов плазмы является скрининговым тестом при феохромоцитоме [100].

Неинвазивные визуализирующие методики

Визуализирующие методы показаны больным с высокой вероятностью стеноза почечных артерий. Это относится к молодым пациентам, особенно женщинам, у кого имеется подозрение на фибромускулярную дисплазию почечных артерий и к пожилым с высоким риском атеросклеротического поражения. В зависимости от опыта и обученности персонала метод выбора визуализации варьирует в различных учреждениях. Для

больных с ХБП предпочтительно использовать методы, не требующие введения йодсодержащих контрастов, а не компьютерную ангиографию. Диагностическая ангиография не рекомендуется при отсутствии данных неинвазивных методов обследования в пользу стеноза. В силу низкой специфичности при отсутствии биохимических и гормональных данных в пользу опухоли надпочечников (гиперальдостеронизм, болезнь Кушинга, феохромоцитомы) не рекомендуется использовать КТ брюшной полости.

Рекомендации по лечению

Резистентная АГ, как правило, имеет многофакторную этиологию. Лечение включает выявление и устранение сопутствующих факторов, определяющих резистентность к терапии, соответствующее лечение вторичных форм АГ, а также использование многокомпонентной терапии (см. рисунок). По мере необходимости должны использоваться мероприятия по изменению образа жизни, включающие снижение массы тела, регулярные физические нагрузки, диет с низким содержанием жира, соли и повышенным содержанием клетчатки, снижение потребления алкоголя. Сопутствующие препараты, влияющие на уровень АД, должны быть отменены или их доза уменьшена при возможности. Необходимо также начать лечение синдрома апноэ во сне.

Повышение приверженности к лечению

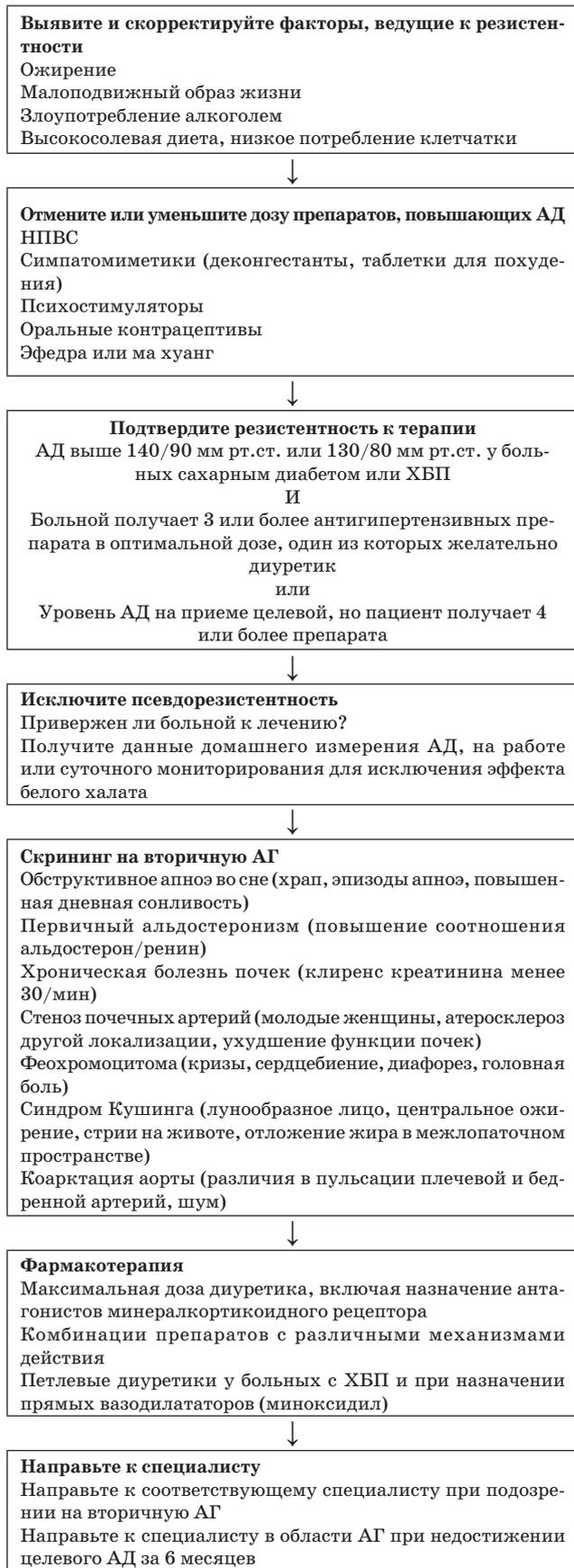
Приверженность к лечению ухудшается при использовании большого количества препаратов, при сложном режиме дозирования и повышении стоимости терапии. Соответственно, назначаемая терапия должна быть настолько проста, насколько возможно, и включать длительно действующие комбинации препаратов с целью уменьшения числа таблеток за счет однократного приема в сутки. Можно также повысить приверженность за счет более частых визитов к врачу и использования самоконтроля АД [101–102]. Для обеспечения успешности терапии, несмотря на высокую стоимость и большие трудозатраты, следует использовать мультидисциплинарный подход к лечению пациентов, включающий работу медицинских сестер, фармацевтов и диетологов [103]. Вовлекая пациента в процесс лечения, прося его вести дневник измерений АД, вы улучшаете приверженность к лекарственной терапии, тогда как вовлечение в процесс лечения членов семьи приводит к лучшим результатам по изменению образа жизни.

Немедикаментозные методы лечения

Снижение массы тела

В отношении снижения уровня АД, уменьшение массы тела имеет очевидные преимущества и часто позволяет уменьшить число принимаемых препаратов, хотя специально этот вопрос при резистентной АГ не изучался. Недавно при анализе исследований по длительному уменьшению массы тела было показано, что уменьшение веса на 10 кг приводит к снижению систолического АД на 6,0 мм рт.ст., а диастолического — на 4,5 мм рт.ст. [104]. Ранее в метаанализе было показано, что у больных, уже получающих антигипертензивную терапию, эффект снижения массы тела на АД еще более

Рисунок



выражен [105]. Каждому больному с резистентной АГ, у которого имеется ожирение или избыточная масса тела, следует рекомендовать ее снижение, которого трудно достичь и еще труднее поддерживать.

Ограничение потребления соли

В общей популяции больных АГ эффект снижения потребления поваренной соли на уровень АД хорошо доказан и составляет для систолического и диастолического соответственно от 5 до 10 мм рт.ст. и от 2 до 6 мм рт.ст. [106–107]. Более выраженное снижение АД наблюдается у лиц черной расы и у пожилых [107]. У больных с резистентной АГ эффект ограничения соли специально не изучался. Однако показано, что у больных с неконтролируемым АД на фоне комбинации гидрохлортиазида и ингибитора АПФ назначение диеты с ограничением соли ведет к снижению АД на 9 и 8 мм рт.ст. соответственно в течение месяца [108]. Поэтому всем больным с резистентной АГ необходимо рекомендовать ограничение потребления поваренной соли в идеале менее 100 мэкв натрия в сутки.

Ограничение потребление алкоголя

Отказ от злоупотребления алкоголем может существенно улучшить контроль артериального давления, как за счет уменьшения негативных патофизиологических эффектов, так и за счет повышения приверженности к терапии. Потребление алкоголя должно быть снижено для большинства мужчин максимум до двух доз (одна унция этанола) в день (например, 24 унции пива, 10 унций вина, 3 унции 80-градусного ликера) и до одной дозы для женщин и лиц с низкой массой тела [95].

1 унция — 28,3 г (- прим. редакции)

Повышение физической активности

В небольшой группе мужчин афроамериканцев с тяжелой артериальной гипертензией (до лечения более 180/110 мм рт.ст., получающих до трех препаратов для снижения диастолического АД на 10 мм рт.ст. или ниже 95 мм рт.ст.) назначение аэробных нагрузок в течение 16 недель (велотренажер 3 раза в неделю) снизило диастолическое АД на 5 мм рт.ст. и систолическое на 7 мм рт.ст., хотя последнее снижалось статистически недостоверно [109]. Через 32 недели продолжающихся нагрузок снижение АД сохранялось даже на фоне отмены ряда антигипертензивных препаратов. По данным метаанализа, лиц с нормальным и повышенным АД [110] регулярные аэробные нагрузки ведут к снижению АД на 4,3 мм рт.ст. На основании этих данных следует рекомендовать больным физические нагрузки как минимум 30 минут в день в большую часть дней недели.

Диета с ограничением жира и высоким содержанием клетчатки

Диета, богатая овощами и фруктами, продуктами с низким содержанием жира, высоким содержанием калия, магния и кальция (так называемая DASH-диета) снижает систолическое и диастолическое АД на 11,4 и 5,5 мм рт.ст. соответственно [111]. У больных с резистентной АГ преимущества этой диеты не оценивались, но определенный позитивный эффект крайне вероятен.

Лечение вторичных форм АГ

При подозрении и при подтверждении первичного альдостеронизма, болезни Кушинга или феохромоцитомы проводится соответствующее лечение, специфичное для заболевания. При этом может потребоваться направление пациента к специалисту.

Лечение синдрома обструктивного апноэ сна

На фоне применения СРАР-терапии (создания положительного давления на выдохе) наблюдается отчетливое снижение АД, хотя эффект этого лечения варьирует по различным данным. В контролируемом исследовании на больных с нормальным и повышенным АД применение СРАР-терапии (5,5 часов за ночь) снизило среднесуточное систолическое и диастолическое АД на 10,3 и 9,6 мм рт.ст. соответственно [11]. У 11 больных с резистентной АГ при неконтролируемом исследовании снижение ночного и дневного систолического АД составило 14,4 и 9,3 мм рт.ст. соответственно, а ночного диастолического — 7,8 мм рт.ст. [113]. Длительность СРАР составила в среднем 4,2 часа за ночь. Однако столь значимое снижение АД, выявленное в этих двух исследованиях должно быть подтверждено, так как другие наблюдения отмечали существенно меньший эффект или его отсутствие [114–115]. В целом анализ данных рандомизированных исследований по СРАР-терапии свидетельствует о наличии антигипертензивного эффекта, при этом максимальный эффект наблюдается у больных с тяжелым апноэ и у тех, кто уже получает антигипертензивную терапию [116].

Лечение стеноза почечных артерий

В качестве метода выбора лечения фибромускулярной дисплазии артерий рекомендуется ангиопластика, так как она практически всегда оказывает положительный эффект на гипертензию или даже вылечивает ее [117]. Однако примерно у 20% больных в течение года может развиваться рестеноз. Спорным является необходимость эндоваскулярной реваскуляризации в отношении большинства атеросклеротических поражений. Преимущества ангиопластики со стентированием по сравнению с интенсивной медикаментозной терапией у больных как с контролируемой гипертензией, так и с резистентной АГ убедительно не доказаны [118]. Эндоваскулярная ангиопластика со стентированием или без рекомендуется лишь при неэффективности лекарственной терапии, хотя плохой контроль АД повышает степень сердечно-сосудистого риска. Исследование по сердечно-сосудистым осложнениям при атеросклеротическом поражении почечных артерий (CORAL), которое призвано ответить на вопрос, имеет ли преимущество в отношении влияния на прогноз чрескожная ангиопластика в сочетании с медикаментозной терапией против изолированной лекарственной терапии у больных со стенозом почечных артерий, предоставит более взвешенную информацию на эту тему. Имеющихся данных недостаточно, чтобы ответить на вопрос о преимуществах инвазивного или консервативного подхода в лечении стенозов почечных артерий [119]. В том случае, если уровень АД остается выше целевого, несмотря на оптимальный режим терапии, следует рекомендовать реваскуляризацию, отдавая себе отчет в низкой вероятности существенного снижения АД после процедуры.

Фармакотерапия

Отмена препаратов, способствующих повышению АД

У больных с резистентной АГ следует избегать назначения и отменять препараты, способные ухудшать контроль АД, в частности НПВС. Поскольку с клинических позиций это, как правило, затруднено, то следует использовать максимально низкую дозу последних с последующим ее уменьшением. При начале лечения этими препаратами следует тщательно следить за уровнем АД, поскольку может потребоваться коррекция антигипертензивной терапии.

Применение ацетаминофена сопряжено с риском АГ [33], так же как и других ненаркотических анальгетиков, хотя при сравнении с ибупрофеном ухудшение контроля АД у больных, получающих терапию ацетаминофеном, менее вероятно [35]. В связи с этим, при необходимости анальгетической терапии у больных с резистентной АГ предпочтение следует отдавать ацетаминофену, а не НПВС, принимая во внимание его минимальный противовоспалительный эффект.

Терапия диуретиками

Анализ больных с резистентной АГ, направленных в специализированные центры, показал, что частично резистентность к лечению связана с неиспользованием или использованием недостаточных доз диуретиков. Применяя измерение сердечного выброса, сосудистого сопротивления и объема циркулирующей крови, исследователи из клиники Майо показали, что в основе резистентности к терапии часто лежит задержка жидкости [120]. Повышение дозы диуретиков приводило к улучшению контроля АД. При ретроспективном анализе данных пациентов, находящихся на лечении в Университетской клинике артериальной гипертензии Rush, плохой контроль АД часто наблюдался при использовании неоптимального режима терапии, что устранялось нередко путем добавления диуретика, повышением дозы диуретика или сменой одного диуретика на другой с учетом функции почек [16]. У 12 пожилых пациентов с АГ, резистентной к многокомпонентной лекарственной терапии, увеличение диуреза при помощи фуросемида существенно улучшило контроль АД [121].

Вышеперечисленные исследования свидетельствуют о том, что у больных с резистентной АГ часто наблюдается перегрузка жидкостью, которая вносит вклад в резистентность к лечению, и, соответственно, что для максимального ответа на терапию необходимо назначение диуретиков. У большинства больных наиболее эффективно использование длительно действующих тиазидовых диуретиков. Применение 25 мг хлорталидона в сравнении с 50 мг гидрохлортиазида в день обеспечивало более выраженное снижение АД в течение суток при большем эффекте в ночные часы [122]. В связи с данными о позитивном прогностическом эффекте и большей эффективности больным с резистентной АГ следует рекомендовать хлорталидон, а не гидрохлортиазид [4, 123–125]. В отличие от гидрохлортиазида, хлорталидон практически недоступен в виде фиксированных лекарственных комбинаций, поэтому его использование требует самостоятельного дозирования. У больных с имеющейся почечной патологией (клиренс креатинина

менее 30 мл/мин) для эффективного контроля АД и объема жидкости могут быть необходимы петлевые диуретики. Фуросемид необходимо назначать, по крайней мере, дважды в сутки из-за его короткого действия. Как альтернатива могут быть использованы длительно действующие петлевые диуретики, такие как торасемид.

Комбинированная терапия

Аддитивный эффект назначения двух препаратов различных классов показан в большом количестве исследований. Особенно это справедливо для тиазидных диуретиков, которые улучшают контроль АД при сочетании практически со всеми классами антигипертензивных средств. В исследовании Ветеранов по применению антигипертензивных препаратов в случае сохраняющегося повышения АД после назначения одного из препаратов (диуретика, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), бета-блокаторы, кальциевого блокаторы, альфа-блокаторы или центрального альфа-агониста) производилась рандомизация для приема альтернативного препарата. Если же диастолическое АД по-прежнему оставалось выше 90 мм рт.ст., то производился возврат первого препарата с собственно переходом на комбинированную терапию. В итоге было выявлено, что комбинации, включающие диуретик, более эффективны, нежели любые другие [126].

В отличие от двухкомпонентной терапии, исследований по применению трех препаратов одновременно крайне мало. В связи с этим рекомендации по таким комбинациям во многом являются эмпирическими или случайными. Интуитивно кажется более оправданным продолжение принципа комбинаций препаратов с различными механизмами действия. В этом контексте тройная комбинация, включающая ингибитор АПФ или блокатор рецепторов к ангиотензину II (БРА), диуретик и антагонист кальция является эффективной и хорошо переносимой. Такой тройной режим лечения может быть осуществлен при помощи приема лишь двух таблеток с учетом множества имеющихся фиксированных комбинаций.

Хотя бета-блокаторы в основном показаны больным с ИБС или хронической сердечной недостаточностью, комбинация альфа-бета-блокаторов за счет двойного действия может показаться весьма эффективной [127], но прямого сопоставления и изучения эффективности максимальных доз не проводилось. В последние годы показана перспективность добавления антагонистов альдостерона в случае неэффективности многокомпонентной лекарственной терапии. Действенными антигипертензивными препаратами являются центральные препараты, но они имеют больше побочных эффектов и мало изучены в отношении отдаленного прогноза. Наконец, крайне эффективным и могут оказаться прямые вазодилататоры, такие как гидралазин и миноксидил, но их применение сопряжено с большим количеством побочных эффектов. В частности, при применении миноксидила развивается рефлекторное повышение ЧСС и задержка жидкости, что требует сопутствующего применения бета-блокаторов и петлевых диуретиков.

Без сомнения назначение комбинированной терапии тремя или более лекарственными препаратами должно выполняться с учетом индивидуальных особенностей,

принимая во внимание анамнез побочных эффектов, иные факторы, включая сопутствующую патологию, такую как сахарный диабет и ХБП, а также финансовые возможности пациента. В связи с этим рекомендации по лечению, особенно если речь идет о более чем трех препаратах, не могут быть стандартизованы.

Имеющиеся частые проблемы достижения целевого АД привели к написанию множества алгоритмов назначения антигипертензивных препаратов, как в монотерапии, так и в комбинации [128–130]. Эти алгоритмы опираются, как правило, на предполагаемое наличие или отсутствие задержки жидкости, определяемые по подавлению активности ренина плазмы. При этом рекомендуется либо непосредственно измерение уровня ренина, либо косвенная оценка на основании возраста и этнической принадлежности. Эти алгоритмы не были проверены на больших группах лиц и поэтому являются в большой степени эмпирическими. Кроме того, как указывалось в приведенных выше исследованиях, больные с резистентной АГ, как правило, имеют рефрактерную задержку жидкости, поэтому назначение лечения в зависимости от объема внутрисосудистой жидкости является малообоснованным.

В некоторых недавних исследованиях было показано, что комбинация ингибитора АПФ и блокатора рецепторов к ангиотензину II или дигидропиридинового и недигидропиридинового антагониста кальция имеет преимущества в лечении АГ в сравнении с монотерапией [131–132]. Однако в этих исследованиях использовались максимальные дозы препаратов, что не позволяет ответить на вопрос, связано ли выявленное преимущество именно с комбинацией препаратов, а не с титрованием дозы. Кроме того, назначение комбинаций препаратов одного класса с точки зрения перспектив снижения АД является нерациональным. Это подтверждается недавними результатами о большей эффективности добавления кальциевого блокатора или диуретика в сравнении с ингибитором АПФ при неэффективности блокатора рецепторов к ангиотензину II [133].

Антагонисты минералкортикоидного рецептора

В свете частого обнаружения гиперальдостеронизма у больных с резистентной АГ ряд исследований показал, что применение антагонистов минералкортикоидного рецептора на фоне проводимой многокомпонентной терапии способствует существенному снижению АД. При исследовании 76 больных, направленных в специализированную клинику вследствие плохо контролируемой АГ, добавление спиронолактона (12,5–50 мг) привело к дополнительному снижению систолического АД на 25 мм рт.ст. и диастолического — на 12 мм рт.ст. [134]. Антигипертензивный эффект был сопоставим у лиц белой расы и афроамериканцев. Больные в этом исследовании в среднем получали четыре препарата при обязательном наличии диуретика и ИАПФ или БРА. Интересно, что ответ артериального давления не зависел от исходного уровня суточной экскреции альдостерона, активности ренина плазмы и соотношения альдостерон/ренин. Данные этого исследования схожи с более ранним исследованием, в котором спиронолактон снижал систолическое и диастолическое АД на 24 и 10 мм рт.ст. соответственно при включении его в режим терапии пациентов, полу-

чающих как минимум два других антигипертензивных препарата [135]. У большинства больных исходное лечение включало ИАПФ или БРА и диуретик.

Амилорид блокирует эпителиальный натриевый канал в дистальных почечных собирательных трубочках, действуя как неспецифический антагонист альдостерона. При лечении 38 больных с низкорениновой АГ, неконтролируемой на многокомпонентной терапии, замена обычного диуретика на комбинацию амилорида 2,5 мг с гидрохлортиазидом 25 мг снизила систолическое и диастолическое АД на 31 и 15 мм рт.ст. соответственно [61]. При этом у 26 пациентов дозы амилорида и гидрохлортиазида были увеличены вдвое, что привело к дополнительному снижению АД еще на 11 и 4 мм рт.ст.

В исследовании по лечению афроамериканцев проводилось слепое сравнение 10 мг амилорида, 25 мг спиронолактона и их комбинации при неэффективности двух препаратов, один из которых был диуретик (у 92% тиазидовый и у 8% петлевой), а другой — кальциевый блокатор [136]. Среднее снижение систолического и диастолического АД в сравнении с плацебо составило 12,2 и 4,8 мм рт.ст. для амилорида, 7,3 и 4,3 мм рт.ст. для спиронолактона и 14,1 и 5,1 мм рт.ст. в группе комбинированной терапии. Соответственно оба препарата снижали уровень АД, но амилорид в несколько большей степени. На фоне лечения амилоридом наблюдалось существенное повышение активности ренина плазмы, чего не отмечено в группе спиронолактона, что говорит о том, что повышение дозы спиронолактона могло привести к дополнительному снижению АД.

В перечисленных исследованиях амилорид и спиронолактон хорошо переносились. Наиболее частым побочным эффектом спиронолактона является уплотнение и увеличение молочных желез, что особенно часто наблюдается у мужчин. Гиперкалиемия наблюдается очень редко, но возможна, что требует контроля уровня калия. Риск гиперкалиемии выше у пожилых, больных с сахарным диабетом и/или ХБП, а также при сочетании с ИАПФ, БРА и/или НПВС. Механизм влияния блокады минералкортикоидного рецептора на резистентную АГ включает более эффективный диурез, чем при приеме только тиазидовых диуретиков, однако нет данных, которые подтверждали бы этот эффект, равно как и доказательств иных, не объем-зависимых эффектов этих препаратов.

Режимы приема

Недавно было показано, что, если больной принимает хотя бы один антигипертензивный препарат на ночь, то контроль среднесуточного АД, а особенно систолического и диастолического АД в ночные часы, лучше [18]. Поскольку последние клинические исследования показали, что ночной уровень АД является лучшим предиктором сердечно-сосудистых осложнений, чем дневной, то эти данные становятся клинически важными [137–138]. У больных с резистентной АГ назначение препаратов дважды в день, за исключением диуретиков, может улучшать эффективность лечения. Этот эффект, однако, может быть нивелирован неизбежным ухудшением приверженности к такому лечению, являющемуся более сложным и потенциально более дорогим.

Специалист в области артериальной гипертензии

Результаты исследования свидетельствуют о положительном влиянии на контроль АД направления больных с резистентной АГ к специалисту в области артериальной гипертензии. В ретроспективном исследовании больных с резистентной АГ, направленных в Университетскую клинику, было выявлено, что в течение первого года АД снизилось на 18/9 мм рт.ст., а доля больных с достигнутым целевым уровнем АД возросла с 18 до 53% [139]. При ретроспективном анализе деятельности специалистов в области АГ Университетского центра по АГ Rush 53% больных с резистентной АГ достигли целевого уровня АД менее 140/90 мм рт.ст. [16].

Если у больного с резистентной АГ подозревается вторичная АГ, направление его к специалисту рекомендуется по мере необходимости. При отсутствии подозрений на вторичную АГ консультация специалиста рекомендуется при неэффективности терапии в течение 6 месяцев.

Резистентная гипертензия, которая контролируется терапией

Согласно существующему определению резистентной АГ, больные, чье АД контролируется приемом 4-х и более лекарственных препаратов, все равно считаются резистентными к лечению. Использование такого количества препаратов указывает на высокую вероятность вторичной АГ и, соответственно, потенциально устранимой. Поэтому таким пациентам показаны перечисленные выше обследования. Изменять или нет проводимую антигипертензивную терапию, в данном случае решается индивидуально, преследуя основную цель успешного контроля АД, но также минимизации числа используемых препаратов и их побочных эффектов. В этом аспекте большое значение имеет мнение пациента.

Необходимость и задачи дальнейших исследований

Резистентная гипертензия остается малоизученной специфической проблемой. Изучение этих пациентов осложняется высоким сердечно-сосудистым риском, который не позволяет отменять препараты и ограничивает тип и продолжительность исследований, которые могли бы выявить предполагаемые причины резистентности. Исследования также ограничены наличием сопутствующей патологии, такой как сахарный диабет, ХБП, синдром апноэ во сне, атеросклероз. Эти конкурирующие заболевания и их лечение трудно систематизировать и адекватно интерпретировать результаты лечения. Включение необходимого количества пациентов также представляет собой непростую исследовательскую задачу, особенно в отношении анализа эффектов терапии. Для преодоления этих трудностей необходима кооперация специализированных центров по АГ. Наконец, даже среди больных с резистентной АГ, безусловно, присутствуют подгруппы больных с различными ее причинами. Как наиболее яркий пример можно указать, что молодой больной с систолодиастолической гипертензией, безусловно, отличается в отношении этиологии, прогноза и эффективности терапии от пожилого больного с резистентной изолированной систолической АГ. Также принципиально отличен пациент с истинно рефрактерной гипертензией, у которого контроль АД никогда не будет

достигнут, несмотря на максимально возможную терапию. Разумная дифференцировка таких больных поможет быстро понять причины резистентности к лечению и разработать специфическую стратегию лечения.

Для лучшего понимания и лечения резистентной АГ необходимы дополнительные знания. Распространенность и прогноз резистентной АГ могут быть выяснены и оценены, но этого не сделано. В ходе кросс-секционных и прогностических исследований были выявлены типичные особенности пациентов с резистентной АГ, но лежащие в основе патогенетические механизмы, особенно генетические особенности, остаются малоизученными. Чтобы лучше сформулировать рекомендации по лечению, необходима оценка эффективности многокомпонентной терапии. Нужны также адекватные методы оценки достаточности диуретической терапии. Тогда как связь резистентной АГ с задержкой жидкости показана во многих исследованиях, объективной информации по усилению терапии мочегонными нет, также как и о включении в терапию альтернативных препаратов и иных доз диуретиков.

Литература

1. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA* 2003; 290:199–206.
2. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Rocella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension*. 2000;36:594–599.
3. Peralta CA, Hicks LS, Chertow GM, Ayanian JZ, Vittinghoff E, Lin F, Shlipak MG. Control of hypertension in adults with chronic kidney disease in the United States. *Hypertension*. 2005;45:1119–1124.
4. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–2997.
5. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, Black HR, Hamilton BP, Holland J, Nwachuku C, Papademetriou V, Probstfield J, Wright JT, Alderman MH, Weiss RJ, Piller L, Bettencourt J, Walsh SM, for the ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering and Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens*. 2002;4:393–404.
6. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effect of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressure averaging 115–129 mm Hg. *JAMA*. 1967;202:1038–1034.
7. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, Levy D. Treatment and control of hypertension in the community: a prospective analysis. *Hypertension* 2002;40:640–646.
8. Hannila-Handelberg T, Kontula K, Tikkanen I, Tikkanen T, Fyhrquist F, Helin K, Fodstad H, Piipo K, Miettinen HE, Virtamo J, Krusius T, Sarna S, Gautschi I, Schild L, Hiltunen TP. Common variants of the beta and gamma subunits of the epithelial sodium channel and their relation to the plasma renin and aldosterone levels in essential hypertension. *BMC Medical Genetics*. 2005;6:4 doi:10.1186/1471–2350–6–4.
9. Givens RC, Lin YS, Dowling ALS, Thummel KE, Lamba JK, Schuetz EG, Stewart PW, Watkins PB. CYP3A5 genotype predicts renal CYP3A activity and blood pressure in healthy adults. *J Appl Physiol* 2003;95: 1297–1300.

10. Ho H, Pinto A, Hall SD, Flockhart DA, Li L, Skaar TC, Cadman P, O'Connor DT, Wagner U, Fineberg NS, Weinberger MH. Association between CYP3A5 genotype and blood pressure. *Hypertension*. 2005;45:294–298.
11. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Rocella EJ. Recommendations of blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: blood pressure measurement in humans. A Statement for Professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2005;111:697–716.
12. Yiannakopoulou ECh, Papadopulos 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.
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. Massaglia G, Mantovani LG, Sturkenboom MCJM, Filippi A, Trifiro G, Cricelli C, Brignoli O, Caputi AP. Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care. *J Hypertens*. 2005;23:2093–2100.
15. Van Wijk BLG, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *J Hypertens*. 2005;23:2101–2107.
16. Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR, for the RUSH Hypertension Service. Resistant hypertension revisited: a comparison of 2 university-based cohorts. *Am J Hypertens*. 2005;18:619–626.
17. Brown MA, Buddle ML, Martin A. Is resistant hypertension really resistant? *Am J Hypertens*. 2001;14:1263–1269.
18. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, López JE, Mojón A, Fontao MJ, Soler R, Fernández JR. Effects of time of day of treatment on ambulatory blood pressure pattern of patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2005;46:1053–1059.
19. 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;18:1422–1428.
20. Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, Salles GF. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension. *Blood Press Monit*. 2003;8:181–185.
21. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension*. 1998;31:712–718.
22. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen H-U, Kirch W, Boehler S, Lehnert H, Hoefler M, Unger T, Sharma AM. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens*. 2004;17:904–910.
23. Nishizaka MK, Pratt-Ubunama M, Zaman MA, Cofield S, Calhoun DA. Validity of plasma aldosterone-to-renin activity ratio in African American and white subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2005;18:805–812.
24. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension*. 2003; 41(part 2):625–633.
25. He FJ, MacGregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *The Cochrane Database of Systemic Reviews*. 2004;(3): CD004937.
26. Luft FC, Weinberger MH. Review of salt restriction and the response to antihypertensive drugs: satellite symposium on calcium antagonists. *Hypertension*. 1988;11(suppl 1):I-229–I-232.
27. Weinberger MH, Cohen SJ, Miller JZ, Luft FC, Grim CE, Fineberg NS. Dietary sodium restriction as adjunctive treatment of hypertension. *JAMA*. 1988;259:2561–2565.
28. Boudville N, Ward S, Benaroya M, House AA. Increased sodium intake correlates with greater use of antihypertensive agents by subjects with chronic kidney disease. *Am J Hypertens*. 2005;18:1300–1305.
29. Wildman RP, Gu D, Muntner P, Huang G, Chen J, Duan X, He J. Alcohol intake and hypertension subtypes in Chinese men. *J Hypertens*. 2005;23:737–743.
30. Henningsen NC, Ohlsson O, Mattiasson I, Trelle E, Kristensson H, Hood B. Hypertension, levels of serum gamma glutamyl transpeptidase and by on May 3, 2008 hyper.ahajournals.org Downloaded from degree of blood pressure control in middle-aged males. *Acta Med Scand*. 1980;207:245–251.
31. Aguilera MT, de la Sierra A, Coca A, Estruch R, Fernández-Solá J, Urbano-Márquez A. Effect of alcohol abstinence on blood pressure: assessment by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 1999;33:653–657.
32. Dedier J, Stampfer MJ, Hankinson SE, Willett WC, Speizer FE, Curhan GC. Nonnarcotic analgesic use and the risk of hypertension in US women. *Hypertension*. 2002;40:604–608.
33. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension*. 2005;46:500–507.
34. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1994; 121:289–300.
35. Radack KL, Deck CC, Bloomfield SS. Ibuprofen interferes with the efficacy of antihypertensive drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ibuprofen compared with acetaminophen. *Ann Intern Med*. 1987;107:628–635.
36. Conlin PR, Moore TJ, Swartz SL, Barr E, Gazdick L, Fletcher C, DeLuca P, Demopoulos L. Effect of indomethacin on blood pressure lowering by captopril and losartan in hypertensive patients. *Hypertension*. 2000;36:461–465.
37. Whelton A, White WB, Bello AE, Puma JA, Fort JG; SUCCESS-VII Investigators. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients \geq or $<$ 65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol*. 2002;90:959–963.
38. White WB, Kent J, Taylor A, Verburg KM, Lefkowitz JB, Whelton A. Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors. *Hypertension*. 2002;39:929–934.
39. Taneja I, Diedrich A, Black BK, Byrne DW, Paranjape SY, Robertson D. Modafinil elicits sympathomedullary activation. *Hypertension*. 2005; 45:612–618.
40. Ernst E. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: ginkgo, St. John's wort, ginseng, echinacea, saw palmetto, and kava. *Ann Intern Med*. 2002;136:42–53.
41. Mansoor GA. Herbs and alternative therapies in the hypertension clinic. *Am J Hypertens*. 2001;14:971–975.
42. Walker BR, Edwards CR. Licorice-induced hypertension and syndromes of apparent mineralocorticoid excess. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1994;23:359–377.
43. Dellow EL, Unwin RJ, Honour JW. Pontefract cakes can be bad for you: refractory hypertension and liquorice excess. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:218–220.
44. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328:1230–1235.
45. Anderson GH Jr, Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens*. 1994;12:609–615.
46. Olivieri O, Ciacciarelli A, Signorelli D, Pizzolo F, Guarini P, Pavan C, Corgnati A, Falcone S, Corrocher R, Micchi A, Cressoni C, Blengio G. Aldosterone to renin ratio in a primary care setting: the Bussolengo study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4221–4226.
47. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *JAMA*. 2000; 283:1829–1836.

48. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000;342:1378–1384.
49. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2001;19:2271–2277.
50. Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens.* 2000;18:679–685.
51. Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant. *Sleep.* 2001;24:721–725.
52. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995;96:1897–1904.
53. Grassi G, Facchini A, Trevano FQ, Dell'Oro R, Arenare F, Tana F, Bolla G, Monzani A, Robuschi M, Mancia G. Obstructive sleep apneadependent and – independent adrenergic activation in obesity. *Hypertension.* 2005;46:321–325.
54. Lavie L, Hefetz A, Luboshitzky R, Lavie P. Plasma levels of nitric oxide and L-arginine in sleep apnea patients: effects of nCPAP treatment. *J Mol Neurosci.* 2003;21:57–63.
55. Duchna HW, Orth M, Schultze-Werninghaus G, Guilleminault C, Stoohs RA. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure on vasodilatory endothelial function in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath.* 2005;9:97–103.
56. Mosso L, Carvajal C, González A, Barraza A, Avila F, Montero J, Huete A, Gederlini A, Fardella CE. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension.* 2003;42:161–165.
57. Fardella CE, Mosso L, Gómez-Sánchez C, Cortés P, Soto J, Gómez L, Pinto M, Huete A, Oestreicher E, Foradori A, Montero J. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1863–1867.
58. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1994;21:315–318.
59. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension.* 2002;40:892–896.
60. Gallay BJ, Ahmad S, Xu L, Toivola B, Davidson RC. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis.* 2001;37:699–705.
61. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens.* 2004;22:2217–2226.
62. Engeli S, Buhne J, Gorzelnik K, Janke J, Schling P, Bader M, Luft FC, Sharma AM. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension.* 2005;45:356–362.
63. Goodfriend TL, Ball DL, Gardner HW. An oxidized derivative of linoleic acid affects aldosterone secretion by adrenal cells in vitro. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2002;67:163–167.
64. Ehrhart-Bornstein M, Lamounier-Zepter V, Schraven A, Langenbach J, Willenberg HS, Barthel A, Hauner H, McCann SM, Scherbaum WA, Bornstein SR. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:14211–14216.
65. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest.* 2004;125:112–117.
66. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res.* 2004;27:193–202.
67. Sinclair AM, Isles CG, Brown I, Cameron H, Murray GD, Robertson JW. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Arch Intern Med.* 1987;147:1289–1293.
68. Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma. *J Clin Hypertens.* 2002; 4:62–72.
69. Zelinka T, Strauch B, Petrák O, Holaj R, Vranková A, Weisserová H, Pacák K, Widimský J Jr. Increased blood pressure variability in pheochromocytoma compared to essential hypertension patients. *J Hypertens.* 2005;23:2033–2039.
70. Björklund K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Prognostic significance of 24-h ambulatory blood pressure characteristics for cardiovascular morbidity in a population of elderly men. *J Hypertens.* 2004;22:1691–1697.
71. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, Ota M, Nagai K, Araki T, Satoh H, Ito S, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. *Hypertension.* 2000;36:901–906.
72. Ito Y, Fujimoto Y, Obara T. The role of epinephrine, norepinephrine, and dopamine in blood pressure disturbances in patients with pheochromocytoma. *World J Surg.* 1992;16:759–763.
73. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, Zinzindohoue F, Chatellier G, Plouin PF. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2110–2116.
74. Sutton MG, Sheps SG, Lie JT. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series. *Mayo Clinic Proc.* 1981;56:354–360.
75. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet.* 2005;366:665–675.
76. Moneva MH, Gomez-Sanchez CE. Pathophysiology of adrenal hypertension. *Semin Nephrol.* 2002;22:44–53.
77. Ferrari P. Cortisol and the renal handling of electrolytes: role in glucocorticoid-induced hypertension and bone disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003;17:575–589.
78. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:713–718.
79. Sacerdote A, Weiss K, Tran T, Rokeya Noor B, McFarlane SI. Hypertension in patients with Cushing's disease: pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Hypertens Rep.* 2005;7:212–218.
80. Arnaldi G, Mancini T, Polenta B, Boscaro M. Cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Pituitary.* 2004;7:253–256.
81. Muesan ML, Lupia M, Salvetti M, Grigoletto C, Sonino N, Boscaro M, Rosei EA, Mantero F, Fallo F. Left ventricular structural and functional characteristics in Cushing's syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:2275–2279.
82. Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, De Martino MC, Filippella M, Di Somma C, Lombardi G, Colao A. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2527–2533.
83. Buckalew VM Jr, Berg RL, Wang SR, Porush JG, Rauch S, Schulman G. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. *Modification of Diet in Renal Disease Study Group.* *Am J Kidney Dis.* 1996;28:811–821.
84. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *Modification of Diet in Renal Disease Study Group.* *N Engl J Med.* 1994;330:877–884.
85. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, Klag MJ. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Arch Intern Med.* 2001;161:1207–1216.
86. Saelen MG, Primsch LK, Gudmundsdottir H, Dyrbekk D, Helge Hunderi O, Arnesen E, Paulsen D, Skjumsberg H, Os I. Controlling systolic blood pressure is difficult in patients with diabetic kidney disease exhibiting moderate-to-severe reductions in renal function. *Blood Press.* 2005;14:170–176.

87. Aqel RA, Zoghbi GJ, Baldwin SA, Auda WS, Calhoun DA, Coffey CS, Perry GJ, Iskandrian AE. Prevalence of renal artery stenosis in high-risk veterans referred to cardiac catheterization. *J Hypertens*. 2003;21: 1157–1162.
88. Crowley JJ, Santos RM, Peter RH, Puma JA, Schwab SJ, Phillips HR, Stack RS, Conlon PJ. Progression of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterization. *Am Heart J*. 1998;136:913–918.
89. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derckx FH, Deinum J, Postma CT, Dees A, Woittiez AJ, Bartelink AK, Man in 't Veld AJ, Schalekamp MA. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342:1007–1014.
90. Ives NJ, Wheatley K, Stowe RL, Krijnen P, Plouin PF, van Jaarsveld BC, Gray R. Continuing uncertainty about the value of percutaneous revascularization in atherosclerotic renovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:298–304.
91. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2001;344: 431–442.
92. Leiner T, de Haan MW, Nelemans PJ, van Engelshoven JM, Vasbinder GB. Contemporary imaging techniques for the diagnosis of renal artery stenosis. *Eur Radiol*. 2005;15:2219–2229.
93. Bakker J, Beek FJ, Beutler JJ, Hene RJ, de Kort GA, de Lange EE, Moons KG, Mali WP. Renal artery stenosis and accessory renal arteries: accuracy of detection and visualization with gadolinium-enhanced breath-hold MR angiography. *Cadiology*. 1998;207:497–504.
94. Bakris GL. A practical approach to achieving recommended blood pressure goals in diabetic patients. *Arch Intern Med*. 2001;161: 2661–2667.
95. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560–2572.
96. Braam RL, Aslan B, Thien T. Accuracy of the Omron RX-M, an automated blood pressure measuring device, measuring blood pressure at the wrist, according to a modified British Hypertension Society protocol. *Blood Press Monit*. 2004; 9:25–30.
97. Cuckson AC, Moran P, Seed P, Reinders A, Shennan AH. Clinical evaluation of an automated oscillometric blood pressure wrist device. *Blood Press Monit*. 2004;9:31–37.
98. Niiranen TJ, Kantola IM, Vesalainen R, Johansson J, Ruuska MJ. A comparison of home measurement and ambulatory monitoring of blood pressure in the adjustment of antihypertensive treatment. *Am J Hypertens*. 2006;19:468–474.
99. Schwartz GL, Turner ST. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin Chem*. 2005;51:386–394.
100. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:553–558.
101. Stason WB, Shepard DS, Perry HM Jr, Carmen BM, Nagurney JT, Rosner B, Meyer G. Effectiveness and costs of veterans affairs hypertension clinics. *Med Care*. 1994;32:1197–1215.
102. Ogedegbe G, Schoenthaler A. A systematic review of the effects of home blood pressure monitoring on medication adherence. *J Clin Hypertens*. 2006;8:174–180.
103. Goessens BM, Visseren FL, Olijhoek JK, Eikelboom BC, van der Graaf Y. Multidisciplinary vascular screening program modestly improves the medical treatment of vascular risk factors. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19:429–435.
104. Aucott L, Poobalan A, Smith WC, Avenell A, Jung R, Broom J. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes: a systematic review. *Hypertension*. 2005;45:1035–1041.
105. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003;42:878–884.
106. He FJ, Markandu ND, MacGregor GA. Modest salt reduction lowers blood pressure in isolated systolic hypertension and combined hypertension. *Hypertension*. 2005;46:66–70.
107. Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, Appel LJ, Bray GA, Simons-Morton DG, Conlin PR, Svetkey LP, Erlinger TP, Moore TJ, Karanja N; 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;135:1019–1028.
108. Singer DR, Markandu ND, Sugden AL, Miller MA, MacGregor GA. Sodium restriction in hypertensive patients treated with a converting enzyme inhibitor and a thiazide. *Hypertension*. 1991;17:798–803.
109. Kokkinos PF, Narayan P, Collieran JA, Pittaras A, Notargiacomo A, Reda D, Papademetriou V. Effects of regular exercise on blood pressure and left ventricular hypertrophy in African-American men with severe hypertension. *N Engl J Med*. 1995;333:1462–1467.
110. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2002;136:493–503.
111. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1997;336:1117–1124.
112. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, Peter JH. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;107:68–73.
113. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, Leung RS, Tisler A, Floras JS, Bradley TD. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J*. 2003;21:241–247.
114. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, Davies RJ. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet*. 2002;359:204–210.
115. Barbé F, Mayoralas LR, Duran J, Masa JF, Maimó A, Montserrat JM, Monasterio C, Bosch M, Lalaria A, Rubio M, Rubio R, Medinas M, Hernandez L, Vidal S, Douglas NJ, Agustí AG. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001;134:1015–1023.
116. Robinson GV, Stradling JR, Davies RJ. Sleep 6: obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and hypertension. *Thorax*. 2004;59:1089–1094.
117. Birrer M, Do DD, Mahler F, Triller J, Baumgartner I. Treatment of renal artery fibromuscular dysplasia with balloon angioplasty: a prospective follow-up study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;23:146–152.
118. Textor SC. Progressive hypertension in a patient with “incidental” renal artery stenosis. *Hypertension*. 2002;40:595–600.
119. Balk E, Raman G, Chung M, Ip S, Tatsioni A, Alonso A, Chew P, Gilbert SJ, Lau J. Effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2006;145:901–912.
120. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension*. 2002;39:982–988.

121. Vlase HL, Panagopoulos G, Michelis MF. Effectiveness of furosemide in uncontrolled hypertension in the elderly: role of renin profiling. *Am J Hypertens.* 2003;16:187–193.
122. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman MB, Bergus GR. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension.* 2006;47:352–358.
123. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA.* 1991;265:3255–3264.
124. Mortality after 10 1/2 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation.* 1990;82:1616–1628.
125. Sica DA. Chlorthalidone: has it always been the best thiazide-type diuretic? *Hypertension.* 2006;47:321–322.
126. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Henderson WG. Results of combination anti-hypertensive therapy after failure of each of the components. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Anti-hypertensive Agents. *J Hum Hypertens.* 1995;9:791–796.
127. Townsend RR, DiPette DJ, Goodman R, Blumfield D, Cronin R, Gradman A, Katz LA, McCarthy EP, Sopko G. Combined alpha/betablockade versus beta 1-selective blockade in essential hypertension in black and white patients. *Clin Pharmacol Ther.* 1990;48:665–675.
128. Laragh J. Laragh's lessons in pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension. *Am J Hypertens.* 2001;14:491–503.
129. Lip GY, Beevers M, Beevers DG. The 'Birmingham Hypertension Square' for the optimum choice of add-in drugs in the management of resistant hypertension. *J Hum Hypertens.* 1998;12:761–763.
130. Brown MJ, Cruickshank JK, Dominiczak AF, MacGregor GA, Poulter NR, Russell GI, Thom S, Williams B; Executive Committee, British Hypertension Society. Better blood pressure control: how to combine drugs. *J Hum Hypertens.* 2003;17:81–86.
131. Saseen JJ, Carter BL, Brown TE, Elliott WJ, Black HR. Comparison of nifedipine alone and with diltiazem or verapamil in hypertension. *Hypertension.* 1996;28:109–114.
132. Stergiou GS, Skeva II, Baibas NM, Roussias LG, Kalkana CB, Achimastos AD, Mountokalakis TD. Additive hypotensive effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin-receptor antagonism in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000;35:937–941.
133. Stergiou GS, Makris T, Papavasiliou M, Efstathiou S, Manolis A. Comparison of antihypertensive effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a calcium antagonist and a diuretic in patients with hypertension not controlled by angiotensin receptor blocker monotherapy. *J Hypertens.* 2005;23:883–889.
134. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens.* 2003; 16:925–930.
135. Ouzan J, Pérault C, Lincoff AM, Carré E, Mertes M. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens.* 2002;15:333–339.
136. Saha C, Eckert GJ, Ambrosius WT, Chun TY, Wagner MA, Zhao Q, Pratt JH. Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension.* 2005;46:481–487.
137. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA.* 1999;282:539–546.
138. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. *Hypertension.* 2005;45:240–245.
139. Bansal N, Tendler BE, White WB, Mansoor GA. Blood pressure control in the hypertension clinic. *Am J Hypertens.* 2003;16:878–880.

Опубликовано согласно тексту Hypertension 2008 Перевод А.О. Конради

Авторы рекомендаций:

David A. Calhoun, Daniel Jones, Stephen Textor, David C. Goff, Timothy P. Murphy, Sica, Robert D. Toto, Anthony White, William C. Cushman, William White, Domenic Keith Ferdinand, Thomas D. Giles, Bonita Falkner and Robert M. Carey