
Определение и диагностика резистентной гипертензии: в поиске согласованных решений

Ю. И. Гринштейн, В. В. Шабалин

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

Контактная информация:

Гринштейн Юрий Исаевич,
ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск, Россия, 660022.
E-mail: grinstein.yi@mail.ru

*Статья поступила в редакцию 28.05.14
и принята к печати 30.08.14.*

Резюме

Резистентная гипертензия, распространенность которой достигает 10–15% по различным данным, представляет собой артериальную гипертензию, не контролируемую на фоне приема комбинации оптимальных доз трех антигипертензивных препаратов, одним из которых является диуретик. В обзорной статье обсуждаются современные подходы к классификации резистентной гипертензии, алгоритма диагностики, дифференциальной диагностике, а также возможные причины недостижения целевого уровня артериального давления и пути преодоления резистентности к терапии. Особое внимание уделяется возможностям суточного мониторирования артериального давления в выделении специфических форм резистентной гипертензии и псевдорезистентности, определении истинной резистентной артериальной гипертензии и приводится алгоритм диагностики.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, резистентная гипертензия, псевдорезистентная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления.

Для цитирования: Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В. Определение и диагностика резистентной гипертензии: в поисках согласованных решений. Артериальная гипертензия. 2014;20(6):546–552.

Definition and diagnosis of resistant hypertension: search for a joint decision

Yu. I. Grinshtein, V. V. Shabalin

Krasnoyarsk State Medical University named after
Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

Corresponding author:

Yurii I. Grinshtein,
MD, PhD, Professor, Krasnoyarsk State
Medical University named after Professor V.F.
Voyno-Yasenetsky, 1 Partisan Zheleznyak
str., Krasnoyarsk, Russia, 660022.
E-mail: grinstein.yi@mail.ru

Received 28 May 2014; accepted 30 August
2014.

Abstract

Resistant hypertension is defined as uncontrolled blood pressure on optimal doses of three antihypertensive agents, including a diuretic. According to the data from different studies, its prevalence achieves 10–15 %. The up-to-date approaches to classification, diagnostic algorithms are discussed; the reasons of resistant hypertension are reviewed. Special attention is paid to the opportunities of ambulatory blood pressure monitoring in distinguishing particular forms of resistant hypertension and pseudoresistant hypertension; a specific diagnostic algorithm is presented.

Key words: arterial hypertension, resistant hypertension, pseudoresistant hypertension, ambulatory blood pressure monitoring.

For citation: Grinshtein YuI, Shabalin VV. Definition and diagnosis of resistant hypertension: searching for joint decision. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2014;20(6):546–552.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) остается серьезной медико-социальной проблемой современной кардиологии. Повышенный уровень артериального давления (АД) является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний — ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, инсульта — и их неблагоприятных исходов. Существенный вклад в развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий вносит резистентная гипертензия (РГ). Согласно общепринятому определению, АГ может считаться резистентной к терапии, если несмотря на назначение не менее трех лекарственных препаратов в оптимальных дозах, один из которых — диуретик, и изменение образа жизни у пациента не достигается целевой уровень АД. Если АД контролируется на фоне приема четырех лекарственных препаратов и более, то такую гипертензию называют «управляемой АГ»

или «контролируемой АГ» [1]. Таким образом, РГ может быть контролируемой в том случае, если контроль АД достигается при назначении большего количества препаратов. В противном случае АГ является резистентной неконтролируемой. Позднее для таких пациентов был предложен термин «рефрактерная гипертензия», а в марте 2014 года опубликованы данные крупного эпидемиологического исследования, в котором применялось более строгое определение рефрактерной гипертензии: сохранение АД на уровне $\geq 140/90$ мм рт. ст., несмотря на применение антигипертензивных средств ≥ 5 классов (из 14 809 пациентов, получавших антигипертензивную терапию, таких больных насчитывалось 78, или 0,5 %; по отношению ко всем лицам с РГ это составило 3,6 %; среди всех пациентов, принимавших ≥ 5 препаратов, — 41,7 %) [2]. Суммарные данные, основанные на анализе $> 600\,000$ лиц с АГ, свидетельствуют об уровне распространенности РГ в 14,8 % среди леченых пациентов и 12,5 % среди

всех включенных в исследование больных АГ [3]. Вместе с тем накопленные к настоящему времени убедительные доказательства того, что результаты суточного мониторирования АД (СМАД) имеют более высокую прогностическую ценность по сравнению с офисными показателями АД, привели к необходимости введения понятия «истинной РГ». Под «истинной РГ» подразумевают недостижение целевого уровня АД как по данным офисного, так и по данным 24-часового амбулаторного измерения АД, при условии подтвержденной приверженности к терапии. В противовес «истинной РГ» (“true resistant hypertension”), для тех исследований, где нельзя исключить псевдорезистентный характер гипертензии (по причине отсутствия 24-часового мониторирования АД), предлагается термин «кажущаяся РГ», «возможная РГ» (“apparent resistant hypertension”) [3]. Схематическая классификация разновидностей РГ представлена на рисунке 1.

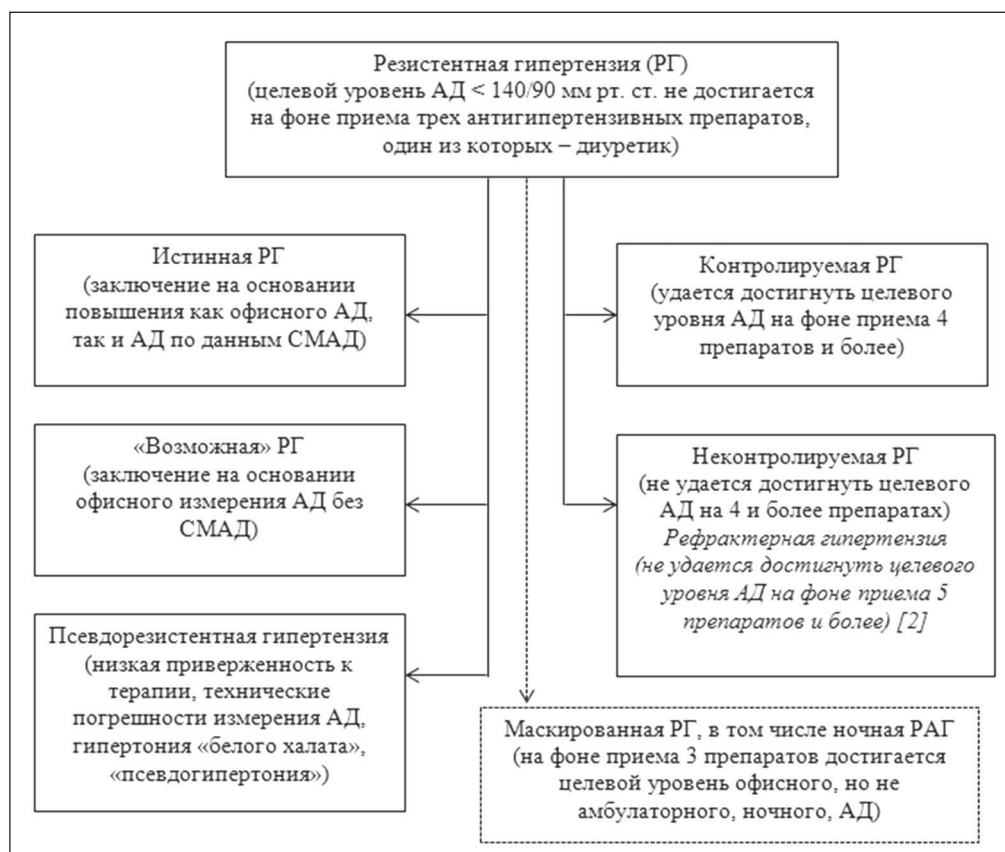
Суммарные данные менее крупных исследований позволили Judd E. и соавторам (2014) высказаться в пользу распространенности истинной РГ, равной 10,1 % среди леченых больных и 7,9 % среди всех пациентов с АГ (то есть соответствующей примерно половине от тех показателей, которые

получены на основании одного лишь офисного измерения АД) [3]. Развитие РГ чаще встречалось у лиц старшего возраста, мужского пола, с сахарным диабетом 2 типа, ожирением, хронической болезнью почек [4, 5].

Показано, что у пациентов с РГ, по сравнению с пациентами с контролируемым АД, регистрируются более высокие показатели смертности, частоты инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, инсульта и хронической болезни почек, в среднем в 2 раза [6]. Вполне ожидаемым фактом является и выявление при РГ (по сравнению с нерезистентной АГ) существенно большей частоты таких субклинических признаков поражения органов-мишеней, как гипертрофия левого желудочка, увеличение толщины стенки сонных артерий, микроальбуминурии [7].

За РГ может выдавать себя псевдорезистентная гипертензия, среди основных причин которой фигурируют технические погрешности при измерении АД (в том числе малый размер плечевой манжетки), низкая приверженность к терапии, гипертония «белого халата» [8], а также «псевдогипертония», которая обусловлена атеросклеротическим процессом с гипертрофией среднего слоя артерий,

Рисунок 1. Разновидности резистентной гипертензии



Примечание: РГ — резистентная гипертензия; АД — артериальное давление; СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

развивающаяся главным образом у лиц преклонного возраста. В этом случае при измерении АД традиционными методами требуются чрезмерные усилия для сжатия плечевой манжетки, что естественным образом приводит к завышению истинных показателей АД (в подобных ситуациях наиболее точным является внутриаrтериальный способ измерения АД). По данным Klemm M. и соавторов (2013), на долю больных с «псевдогипертензией» может приходиться около 7 % среди лиц с РГ [9].

В целом, количество пациентов с псевдорезистентной гипертензией может достигать 37–39 % от всех больных РГ [8, 10]. Нет ничего удивительного в том, что у пациентов с истинной РГ по сравнению с псевдорезистентными отмечается более высокий сердечно-сосудистый риск и более выраженные повреждения органов-мишеней [8, 10].

Следует отметить, что широкое применение СМАД и домашнего самоконтроля АД позволило выделить еще одну разновидность гипертензии — так называемую маскированную гипертензию с нормальными показателями АД в офисных условиях, но с признаками АГ по данным СМАД, в том числе в ночные часы. Маскированную гипертензию, по нашему мнению, при условии безуспешного применения комбинации из трех антигипертензивных препаратов, также следует рассматривать как один из вариантов РГ (на рисунке 1 это отображено пунктирной линией, поскольку формально, согласно классическому определению, пока не относится к резистентной). По терминологии, предложенной недавно (2013) опубликованным Международным Консенсусом по СМАД, леченую АГ с нормальным офисным, но повышенным амбулаторным АД следует обозначать как «маскированную неконтролируемую АГ» [11–13]. На долю маскированной неконтролируемой гипертензии, согласно крупному испанскому Регистру (62 788 пациентов с АГ), может приходиться 31,1 % от числа больных, получающих гипотензивную терапию и достигших целевого уровня офисного АД, но имеющих показатели СМАД выше порогового уровня [14]. По данным того же Регистра, в наибольшей степени наличие маскированной неконтролируемой гипертензии было обусловлено недостаточным ночным снижением АД (распространенность «изолированной ночной гипертензии» оказалась почти в два раза выше, чем «изолированной дневной гипертензии», 24,3 против 12,9%). Учитывая, что риск нераспознавания маскированной гипертензии достаточно высок (отдаленный прогноз у таких больных сопоставим с показателями у больных с офисным повышением АД), в рекомендациях ESH/ESC 2013 году по ведению больных АГ под-

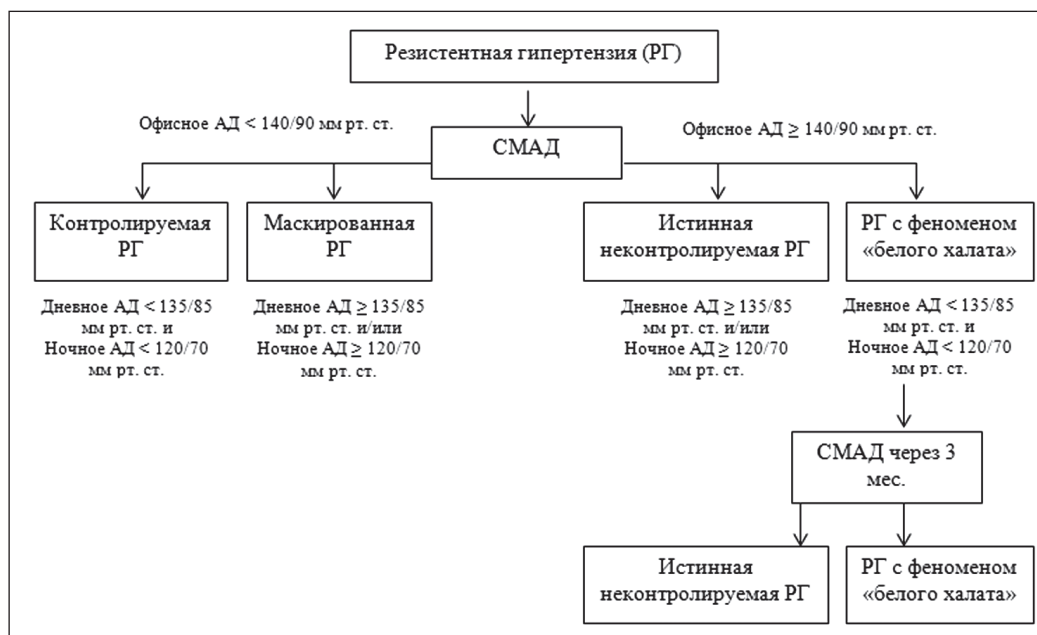
черкивается необходимость проведения СМАД у всех пациентов с высоким нормальным офисным АД, с нормальным офисным АД и бессимптомным поражением органов-мишеней, а также при высоком кардиоваскулярном риске [15].

На сегодняшний день распространенность маскированной РГ изучена слабо. В популяционном исследовании J-HOME японским исследователем Okawa T. и соавторами (2006) на основании офисного и домашнего измерения АД среди 528 пациентов с РГ выявлено, что у 23,5 % регистрируется «изолированная домашняя резистентная гипертензия» (офисное АД < 140/90 мм рт. ст., домашнее АД $\geq$ 135/85 мм рт. ст., что соответствует термину «маскированная РГ»). На долю контролируемой гипертензии пришлось 17,8 %, «изолированной офисной РГ» — 16,1 %, «устойчивой резистентной гипертензии» — 42,6 % [16].

Насколько нам известно, первыми применили термин «маскированная РГ» Muxfeldt E. S. и Salles G. F. [17]. Авторы идентифицировали 473 пациента с РГ на основании офисного измерения АД, а затем разделили их на 4 подгруппы в соответствии с данными СМАД и офисного АД: 1) стойко контролируемая РГ (офисное АД < 140/90 мм рт. ст., дневное АД < 135/85 мм рт. ст., ночное АД < 120/70 мм рт. ст.); 2) маскированная РГ (офисное АД < 140/90 мм рт. ст., дневное АД $\geq$ 135/85 мм рт. ст., и/или ночное АД $\geq$ 120/70 мм рт. ст.); 3) РГ с феноменом «белого халата» (офисное АД $\geq$ 140/90 мм рт. ст., дневное АД < 135/85 мм рт. ст., ночное АД < 120/70 мм рт. ст.); 4) истинная, неконтролируемая РГ (показатели как офисного АД, так и СМАД выше порогового уровня). Согласно данным 5-летнего наблюдения, группу маскированной РГ составили 36 человек из общего числа пациентов с РГ (7,6 %), или 38 % от числа больных с достигнутым при офисном измерении уровнем АД < 140/90 мм рт. ст.

Принимая во внимание, что изолированная ночная АГ носит достаточно распространенный характер (примерно 7 % от всех больных АГ), а ночные показатели АД превосходят по своей прогностической значимости дневные [11], становится очевидным, что домашний самоконтроль АД не может полноценным образом заменить собой СМАД. Справедливости ради стоит заметить, что китайские исследователи Xu T. и соавторы (2013) предприняли попытку перекрестным методом сравнить данные измерения АД у 155 больных АГ посредством СМАД и 6-кратного ручного измерения АД в фиксированные моменты времени (22:00, 02:00, 06:00, 10:00, 14:00, 18:00), правда, в стационарных условиях. Авторы не получили

Рисунок 2. Интерпретация данных суточного мониторирования артериального давления у больных резистентной гипертензией (цитируется по Muxfeldt E. S. и Salles G. F., 2013, с изменениями)



при этом статистических различий ни по уровню ночного АД, ни по процентному количеству нон-дипперов [18]. Однако, по нашему глубокому убеждению, вряд ли ручной метод измерения ночных показателей АД способен стать альтернативой СМАД ввиду очевидной нефизиологичности первого подхода.

С учетом особой ценности применения СМАД у пациентов с РГ Muxfeldt E. S. и Salles G. F. предлагают следующий алгоритм использования данной методики и интерпретации полученных результатов (цитируется с сокращениями) (рис. 2).

Причины резистентной гипертензии

После исключения псевдорезистентного характера гипертензии, причиной которой могут быть такие факторы, как технические погрешности в измерении АД, недостаточная приверженность лечению, эффект «белого халата», псевдогипертония (о чем было указано выше), принципиально важным становится выявление потенциально обратимых причин истинной РГ, среди которых могут быть как неблагоприятные факторы образа жизни, прием ряда медикаментов и субстанций (при этом список препаратов постоянно пополняется, как, например, за счет ингибиторов тирозинкиназы [19], итраконазола [20]), так и целый перечень вторичных вариантов АГ, в обязательном скрининге на наличие которых нуждаются больные с диагнозом РГ (табл.).

Хорошо известно, что вторичные формы АГ чаще встречаются среди лиц с РГ по сравнению

ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ ИСТИННОЙ РЕЗИСТЕНТНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Таблица

Факторы образа жизни
Ожирение Избыточное потребление соли Злоупотребление алкоголем
Медикаментозные средства и другие субстанции, обладающие свойством повышать артериальное давление
Нестероидные противовоспалительные препараты Симпатомиметики (эфедрин, деконгестанты) Стимуляторы (амфетамин, метамфетамин, модафинил) Пероральные контрацептивы Глюкокортикоиды Циклоспорин Эритропоэтин Солодка Кокаин Ингибиторы тирозинкиназы [19], итраконазол [20]
Вторичные артериальные гипертензии
Почечные паренхиматозные заболевания Вазоренальная гипертензия Первичный гиперальдостеронизм Феохромоцитома Синдром обструктивного апноэ во сне Болезнь Кушинга Гипертиреозидизм Гиперпаратиреозидизм Коарктация аорты Опухоли головного мозга

с общей популяцией больных АГ, поэтому сам факт наличия РГ является основанием для обследования на предмет вторичной гипертензии. С другой стороны, мнения специалистов относительно того, преобладают ли среди больных РГ пациенты с первичной или вторичной АГ, расходятся. Так, по данным российского исследования РЕГАТА-ПРИМА, доля вторичных гипертензий среди РГ составила не более 12 % [21]. В то же самое время в некоторых зарубежных работах указывается на преимущественно вторичную природу РГ. На наш взгляд, причиной такого разногласия является избыточно широкое толкование некоторыми авторами понятия «вторичная гипертензия», включающее в себя, помимо традиционных форм (ренопаренхиматозная АГ, реноваскулярная, первичный гиперальдостеронизм и так далее), пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС), ожирением, метаболическим синдромом (МС) [6]. Нам представляется, что среди пациентов с РГ преобладают всё же формы с первичной гипертензией, но частое наличие коморбидной патологии способно утяжелять течение АГ, придавать ей свойства резистентности. В то же время существенно углубившиеся представления о патогенетической взаимосвязи СОАС, ожирения, МС, гиперальдостеронизма, резистентного течения АГ демонстрируют важность детального обследования пациентов с РГ с применением таких методик, как полисомнография, определение плазменного уровня альдостерона и, по-видимому, соотношения альдостерон/ренин плазмы.

В самом деле, по данным полисомнографии СОАС может выявляться у 70–90 % больных РГ (у мужчин чаще), а у 50 % носить умеренный или тяжелый характер [6, 22]. СОАС ассоциирован с повышенной симпатoadреналовой активностью, повышенной экскрецией альдостерона, эндотелина-1. И то, и другое, и третье способно приводить к увеличению АД. Альдостерон может усугублять степень обструкции верхних дыхательных путей за счет хронической парафарингеальной задержки жидкости [6].

В свою очередь, висцеральное ожирение, МС также обладают способностью приводить к избыточной секреции альдостерона. Неудивительно, что СОАС, ожирение, МС, гиперальдостеронизм часто сосуществуют у больных РГ, а избыточная продукция альдостерона является связующим метаболическим звеном в этом взаимодействии [6].

Рекомендуемый алгоритм верификации истинной РГ суммирован на рисунке 3.

Рисунок 3. Алгоритм верификации и уточнения природы резистентной артериальной гипертензии



Заключение

Подводя итог, следует отметить, что за последние годы существенно расширились наши представления о распространенности, неблагоприятном прогнозе РГ, высоком проценте «псевдорезистентности», неоднородности «истинной РГ» и сложностях ее идентификации при использовании показателей только лишь офисного или домашнего измерения АД, без использования методики СМАД. Большая доступность СМАД в реальной клинической практике способствовала совершенствованию современной классификации РГ. Вместе с тем точку, свидетельствующую об окончательном решении вопроса диагностики резистентной АГ, ставить рано. Поиск согласованных решений продолжается.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117(25): e510–26.
2. Calhoun DA, Booth JN 3rd, Oparil S et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension*. 2014;63(3):451–8.
3. Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens*. 2014;28(8):463–8.
4. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635–42.
5. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J et al. Characteristics of resistant hypertension in a large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(10):1099–1107.
6. Dudenbostel T. Resistant hypertension — complex mix of secondary causes and comorbidities. *J Hum Hypertens*. 2014;28(1):1–2.
7. Muxfeldt ES, de Souza F, Margallo VS et al. Cardiovascular and renal complications in patients with resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(9):471.
8. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57(5):898–902.
9. Klemm M, Dhaniaraji S, Difillippo W. Prevalence and characteristics of pseudohypertension in patients with “resistant hypertension”. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7(6):467–70.
10. Brambilla G, Bombelli M, Seravalle G et al. Prevalence and clinical characteristics of patients with true resistant hypertension in central and Eastern Europe: data from the BP-CARE study. *J Hypertens*. 2013;31(10):2018–24.
11. O’Brien E, Parati G, Stergiou G. Ambulatory blood pressure measurement: what is international consensus? *Hypertension*. 2013;62(6):988–94.
12. Crespo JJ, Fabbian F, Haus E, Manfredini R et al. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. *Chronobiol Int*. 2013;30(3):355–410.
13. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE et al. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. *Chronobiol Int*. 2013;30(3):355–410.
14. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A et al. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. *Eur Heart J*. 2014. doi: 10.1093/eurheartj/ehu016. [Electronic resource]. URL: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2014/02/03/eurheartj.ehu016.abstract>. Checked: 25.05.2014.
15. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(10):1925–38.
16. Okawa T, Obara T, Ohkubo T et al. Characteristics of resistant hypertension determined by self-measured blood pressure at home and office blood pressure measurements: the J-HOME study. *J Hypertens*. 2006;24(9):1737–43.
17. Muxfeldt ES, Salles GF. How to use ambulatory blood pressure monitoring in resistant hypertension. *Hypertens Res*. 2013;36(5):385–9.
18. Xu T, Zhang Y, Xuerui T. Estimate of nocturnal blood pressure and detection of non-dippers based on clinical or ambulatory monitoring in the inpatient setting. *BMC Cardiovasc Disorders*. 2013;13:37.
19. Weber F, Anlauf M. Treatment resistant hypertension — investigation and conservative management. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(25):425–31.
20. Denolle T, Azizi M, Massart C et al. Itraconazole: a new drug-related cause of hypertension. *Ann Cardiol Angeiol. (Paris)*. 2014;63(3):213–5.
21. Чазова И. Е., Фомин В. В., Разуваева М. А. Резистентная и неконтролируемая артериальная гипертензия: проблема XXI века. *Фарматека*. 2011;218(5):3–8. [Chazova IE, Fomin VV, Razuvaeva MA. Resistant and uncontrolled arterial hypertension: a challenge of XXI century. *Pharmateka*. 2011;218(5):3–8. In Russian].
22. Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimaraes GM. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2014;27(8):1069–78.

Информация об авторах:

Гринштейн Юрий Исаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии института последипломного образования ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России;

Шабалин Владимир Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии института последипломного образования ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.