

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:615.03:612.89+616.61

Рефрактерная артериальная гипертензия: гиперактивность симпатической нервной системы, почка и подходы к повышению клинической эффективности антигипертензивной лекарственной терапии

О. Б. Кузьмин, В. В. Жежа, Н. В. Бучнева, Л. Н. Ландарь

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Оренбургский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Оренбург, Россия

Контактная информация:

Кузьмин Олег Борисович,
ГБОУ ВО Оренбургский
ГМУ Минздрава России,
Парковый пр., д. 7, Оренбург,
Россия, 460000.
E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru

Статья поступила в редакцию
20.12.21 и принята к печати 08.07.22.

Резюме

Улучшение контроля артериального давления (АД) и снижение рисков развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией (АГ) является актуальной проблемой кардиологии. По данным клинических исследований, больные рефрактерной АГ, получающие интенсивную диуретическую терапию хлорталидоном и антагонистом минералкортикоидных рецепторов, отличаются от пациентов с резистентной АГ более высокой активностью симпатической нервной системы (СНС). Гиперактивность симпатических нервов может быть одним из ключевых патогенетических факторов, который вовлекается в почках в механизм формирования рефрактерной АГ, оказывая прямое стимулирующее влияние на активность Na^+/H^+ -обменника 3-го типа (NHE 3) и натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2), участвующих в контроле АД в организме с помощью механизма прессорного натрийуреза. В обзоре представлены данные об особенностях симпатической регуляции транспорта натрия в канальцах почек и результаты исследований, посвященных выяснению у пациентов с резистентной и рефрактерной АГ клинической эффективности ингибиторов SGLT2 глифлозинов, симпатолитика резерпина и ингибитора аминопептидазы А головного мозга фибрибастата, подавляющего активность центральных структур СНС.

Ключевые слова: рефрактерная артериальная гипертензия, симпатическая нервная система, почка, ингибиторы SGLT2, резерпин, фибрибастат

Для цитирования: Кузьмин О. Б., Жежа В. В., Бучнева Н. В., Ландарь Л. Н. Рефрактерная артериальная гипертензия: гиперактивность симпатической нервной системы, почка и подходы к повышению клинической эффективности антигипертензивной лекарственной терапии. Артериальная гипертензия. 2022;28(5):600–608. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-5-600-608

Refractory arterial hypertension: hyperactivity of the sympathetic nervous system, kidney and approaches to antihypertensive drug therapy

O. B. Kuzmin, V. V. Zhezha, N. V. Buchneva, L. N. Landar
Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Corresponding author:
Oleg B. Kuzmin,
Orenburg State Medical University,
7 Park Avenue, Orenburg, 460000 Russia.
E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru

Received 20 December 2021;
accepted 08 July 2022.

Abstract

Improving blood pressure (BP) control and reducing the risk of developing unfavorable cardiovascular and renal outcomes in patients with refractory hypertension (HTN) is an urgent problem of cardiology. According to clinical studies, patients with refractory HTN receiving intensive diuretic therapy with chlorthalidone and a mineralcorticoid receptor antagonist differ from patients with refractory HTN by a higher sympathetic nervous system (SNS) activity. Overactivity of sympathetic nerves may be one of the key pathogenetic factors that is involved in the kidney in the formation of refractory HTN, exerting a direct stimulating effect on the type 3 Na⁺/H⁺ exchanger (NHE3) and type 2 sodium glucose cotransporter (SGLT2), which are involved in BP control by mechanism of pressure natriuresis. The review presents data on the peculiarities of sympathetic regulation of sodium tubular transport and the results of studies devoted the elucidating in the patients with resistant and refractory HTN the clinical efficacy of SGLT2 inhibitors glyflosins, sympatholytic reserpine and brain aminopeptidase A inhibitor firibastat, which suppresses the activity of central structures of SNS.

Key words: refractory arterial hypertension, sympathetic nervous system, kidney, SGLT2 inhibitors, reserpine, firibastat

For citation: Kuzmin OB, Zhezha VV, Buchneva NV, Landar LN. Refractory arterial hypertension: hyperactivity of the sympathetic nervous system, kidney and approaches to antihypertensive drug therapy. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(3):600–608. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-5-600-608

Введение

Рефрактерная артериальная гипертензия (АГ), при которой назначение в оптимальных дозах более пяти антигипертензивных препаратов разных классов, включая тиазидоподобный диуретик длительного действия хлорталидон и антагонист минералкортикоидных (МК) рецепторов спиронолактон, не обеспечивает адекватный контроль артериального давления (АД), развивается у 7,9–17,6% пациентов с резистентной АГ [1–3].

По данным проспективного когортного исследования с медианой наблюдения 8,9 года, в котором участвовало 1576 пациентов с резистентной и реф-

рактерной АГ, риск инфаркта миокарда, инсульта и других основных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у лиц с рефрактерной АГ в 1,54–2,14 раза выше, чем у пациентов с резистентной АГ [4]. Похожие данные получены и в крупномасштабном исследовании CRIC, один из фрагментов которого был посвящен 10-летней оценке сердечно-сосудистых и почечных исходов у 136 больных рефрактерной АГ с сопутствующей хронической болезнью почек (ХБП). В итоге установлено, что суммарный риск основных сердечно-сосудистых осложнений у таких пациентов в 2,72 раза выше, чем у лиц с резистентной АГ, в то время как риск

неблагоприятного почечного исхода (снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации на $\geq 50\%$ или терминальная стадия ХБП) превышает аналогичный показатель больных с резистентной АГ в 1,73 раза [5].

Эти данные говорят о том, что больные с рефрактерной АГ, отличающиеся экстремально низкой чувствительностью к основным антигипертензивным препаратам, входят в группу лиц с очень высокими рисками сердечно-сосудистых и почечных осложнений. В связи с этим существует настоятельная необходимость в улучшении контроля АД у таких пациентов с учетом патогенетических особенностей формирования этого клинического феномена.

Результаты клинических исследований показывают, что пациенты с рефрактерной АГ, получающие интенсивную диуретическую терапию хлорталидом и антагонистом МК рецепторов, отличаются от больных с резистентной АГ более высокой активностью симпатической нервной системы (СНС) [6–8]. Избыточная активность этой системы может быть одним из основных патогенетических факторов, который включается в механизм формирования рефрактерной АГ, оказывая прямое стимулирующее влияние на реабсорбцию натрия в почках, контролирующей АД с помощью механизма прессорного натрийуреза [9–11]. Подавление гиперактивности СНС и связанной с ней повышенной реабсорбции натрия в почках можно рассматривать поэтому как один из подходов к повышению клинической эффективности антигипертензивной терапии больных с рефрактерной АГ.

В обзоре представлены данные об особенностях симпатической регуляции реабсорбции натрия в почках и результаты исследований, посвященных выяснению у пациентов с резистентной и рефрактерной АГ клинической эффективности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) глифлозинов, симпатолитика резерпина и ингибитора аминопептидазы А (АПА) головного мозга фибрибастата, подавляющего активность центральных структур СНС.

Особенности симпатической регуляции реабсорбции натрия в почках больных с рефрактерной артериальной гипертензией

Рефрактерная АГ формируется у лиц с неконтролируемой солечувствительной АГ, которые длительное время получают максимально возможные дозы тиазидоподобного диуретика хлорталидона и антагониста МК рецепторов спиронолактона или эплеренона, блокирующих реабсорбцию натрия в дистальных сегментах нефрона [12].

Длительное назначение этих препаратов больным с рефрактерной АГ практически полностью устраняет задержку жидкости, которая является одной из основных причин АГ, но не сопровождается клинически выраженным снижением АД. Об этом свидетельствуют данные импедансной кардиографии таких пациентов, которые указывают на отсутствие у них по сравнению с лицами с резистентной АГ повышенного внутригрудного объема крови, отражающего объем внутрисосудистой жидкости [6]. Результаты, полученные у больных с рефрактерной АГ с помощью компьютерной магнитно-резонансной томографии объемов предсердий и желудочков сердца, также подтверждают отсутствие объемной перегрузки сердечно-сосудистой системы [13]. Следует поэтому полагать, что задержка жидкости, связанная с повышенной активностью Na^+ , Cl^- -котранспортера (NCC) и чувствительных к альдостерону эпителиальных Na^+ -каналов (ENaC) клеток дистальных сегментов нефрона, не участвует в механизме перехода неконтролируемой резистентной в рефрактерную АГ.

Одной из причин формирования рефрактерной АГ может быть избыточная гиперактивность СНС, характерная для этого клинического фенотипа АГ.

Нейрогенная этиология рефрактерной АГ получила подтверждение в клинических наблюдениях, посвященных сравнению нейрогормонального статуса у лиц с резистентной и рефрактерной АГ. По данным, полученным в исследовании Т. Dudenbostel и соавторов, оба фенотипа АГ отличаются сниженной активностью ренина в плазме крови, повышенным содержанием в ней альдостерона, характерным для лиц с солерезистентной АГ, но пациенты с рефрактерной АГ имеют в 1,5 раза ($p = 0,024$) более высокий уровень 24-часового выделения с мочой норметанефрина, одного из основных метаболитов норадреналина. Одновременно у таких пациентов выявляется достоверно более высокая клиническая и 24-часовая амбулаторная частота сердечных сокращений, более высокие значения скорости пульсовой волны и более высокое системное сопротивление периферических сосудов, измеренное с помощью импедансной кардиографии [6].

О нейрогенной природе рефрактерной формы АГ говорят также результаты, полученные при оценке влияния симпатической денервации почек на динамику АД у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа с резистентной и рефрактерной АГ. Спустя 6 месяцев в обеих группах пациентов был отмечен достоверный антигипертензивный эффект, однако снижение среднесуточного систолического АД у лиц с рефрактерной АГ почти в 4 раза пре-

вышло аналогичный показатель больных с резистентной АГ ($-19,9$ и $-5,1$ мм рт. ст. соответственно, $p = 0,02$). Более того, снижение систолического АД ≥ 10 мм рт. ст. в группе рефрактерной АГ было выявлено у 81 % пациентов, в то время как у лиц с резистентной АГ этот показатель не превышал 41 % ($p = 0,02$) [8].

Эти клинические наблюдения показывают, что почки, обладающие обильной симпатической иннервацией, прямо вовлекаются в механизм развития рефрактерной формы АГ у больных с резистентной АГ. Симпатические нервы почек участвуют не только в регуляции внутривисцеральной гемодинамики, но и контролируют транспорт натрия в различных сегментах нефрона. В клетках проксимальных канальцев они поддерживают активность Na^+/H^+ -обменника 3-го типа (NHE3) [14, 15] и натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) [16], которые совместно обеспечивают реабсорбцию до 65 % профильтрованного в клубочках натрия и участвуют в контроле системного АД с помощью механизма прессорного натрийуреза. В клетках дистальных канальцев симпатические нервы оказывают прямое стимулирующее влияние на активность Na^+ , Cl^- -котранспортера (NCC) [17, 18], который совместно с чувствительными к альдостерону эпителиальными Na^+ -каналами собирательных трубок (ENaC) играет ключевую роль в формировании солечувствительной резистентной АГ, в основе которой лежит избыточная задержка жидкости в организме.

У пациентов с рефрактерной АГ, которые длительное время получают диуретик хлорталидон и антагонист МК рецепторов, подавляющие активность Na^+ , Cl^- -котранспортера и эпителиальных Na^+ -каналов в клетках дистальных сегментов нефрона, выявляется повышенная по сравнению с больными резистентной АГ активность СНС [6]. В этих условиях у лиц с рефрактерной АГ сохраняется возможность прямой симпатической стимуляции реабсорбции натрия в проксимальных канальцах почек с участием Na^+/H^+ -обменника 3-го типа и натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, которая способствует сдвигу кривой перфузионное давление/натрийурез в сторону сохранения повышенного АД. Имеются поэтому основания полагать, что патогенетически обоснованным подходом к антигипертензивной терапии пациентов с рефрактерной АГ должна быть не дальнейшая интенсификация диуретической терапии, ведущая к избыточной активации СНС, а подавление ее активности, которое способствует нормализации АД с помощью механизма естественного прессорного натрийуреза и дилатации периферических сосудов [9–11].

Подходы к повышению клинической эффективности лекарственной терапии больных с рефрактерной артериальной гипертензией

Перечень современных антигипертензивных лекарственных средств, способных угнетать активность центральных и/или периферических структур СНС, ограничен. К ним можно отнести агонисты центральных α_2 -адренорецепторов (клонидин, гуанфацин), агонисты центральных I_1 -имидазолиновых рецепторов (моксонидин, рилменидин), селективные периферические α_1 -блокаторы (празозин, доксазозин) и β -блокаторы 2-го и 3-го поколений. Большинство из них обладают умеренным антигипертензивным действием и используются на разных этапах лечения больных с АГ различной этиологии. Клонидин (отечественный аналог клофелин), доксазозин и β -блокатор бисопролол наряду с антагонистами МК рецепторов спиронолактоном и эплереноном рекомендованы для улучшения контроля АД у лиц с резистентной АГ [19, 20].

При рефрактерной АГ более перспективными представляются новые лекарственные средства из группы глифлозинов, обладающие способностью подавлять активность периферического отдела СНС, ингибитор АПА головного мозга фибрибат и симпатолитик резерпин, который оказывает выраженный антигипертензивный эффект у больных с рефрактерной АГ [21].

Глифлозины

Дапаглифлозин, канаглифлозин и другие препараты группы глифлозинов — новый класс антигипергликемических лекарственных средств, которые тормозят активность SGLT2 в проксимальных канальцах почек и вызывают у пациентов с СД 2-го типа диуретическую реакцию, сопровождающуюся потерей глюкозы с мочой и снижением АД [22]. Препараты этой группы обладают выраженными кардио- и нефропротективными свойствами [23, 24] и в настоящее время применяются в комплексной терапии больных СД 2-го типа с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью и/или ХБП для снижения повышенных рисков неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений и смерти от сердечно-сосудистых причин [25].

Снижение АД является характерным клиническим эффектом глифлозинов, особенности которого длительное время изучаются у гипертензивных больных СД 2-го типа. Ключевую роль в первоначальном снижении АД у таких пациентов играет диуретическая реакция, которая возникает в ответ на угнетение SGLT2 в проксимальных канальцах почек и сопровождается уменьшением объема внутрисосудистой жидкости. Однако величина диуреза и объем

плазмы крови, несмотря на продолжающийся прием этих препаратов, постепенно снижаются и к концу 12 недель наблюдения восстанавливаются практически до исходного уровня благодаря компенсаторной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [26]. Длительный антигипертензивный эффект глифлозинов поддерживается благодаря их сосудорасширяющему действию, возникающему, в частности, в ответ на улучшение эндотелиальной дисфункции и снижение жесткости периферических сосудов [27, 28]. В механизме этого эффекта участвует также угнетение активности периферических симпатических нервов, которое наблюдается у больных СД 2-го типа с АГ, получающих терапию препаратами этой группы. Об этом свидетельствуют косвенные данные о замедлении у таких пациентов частоты сердечных сокращений, несмотря на выраженную антигипертензивную реакцию и снижение объема плазмы крови [29, 30] и отсутствие у них компенсаторного увеличения активности мышечных симпатических нервов, отражающих функциональное состояние периферического отдела СНС [31]. В последнее время у больных СД 2-го типа с хронической сердечной недостаточностью установлена способность глифлозинов тормозить активность симпатических нервов миокарда [32], которая связана, по-видимому, с подавлением активности сопряженных с G-белком GPR 41-рецепторов, контролирующих выделение медиатора норадреналина из нервных окончаний [33].

Выявление у ингибиторов SGLT2 глифлозинов выраженных симпатолитических свойств предполагает возможность их прямого использования для преодоления рефрактерной АГ, отличающейся избыточной гиперактивностью СНС. Однако современные клинические наблюдения ограничиваются пока выяснением эффективности глифлозинов у больных СД 2-го типа с резистентной АГ, получающих более трех антигипертензивных препаратов, включая диуретик.

В одном из фрагментов исследования EMPA-REG-OUTCOME, включавшего 7020 больных СД 2-го типа, проведен ретроспективный анализ данных, полученных при оценке клинической эффективности эмпаглифлозина у 1579 лиц с резистентной АГ. В результате установлено, что добавление к антигипертензивной терапии эмпаглифлозина в дозе 10–25 мг/сут вызывает у таких пациентов более выраженную антигипертензивную реакцию, чем у лиц с обычной неконтролируемой АГ. Снижение величины систолического АД в этих группах больных спустя 12 недель наблюдения составило по сравнению с плацебо –4,5 мм рт. ст. ($p < 0,001$) и –3,7 мм рт. ст. ($p < 0,001$) соответственно. При этом

целевой уровень систолического АД < 130 мм рт. ст. в группе больных с резистентной АГ был достигнут у 38 % пациентов, в то время как в группе плацебо этот показатель не превышал 26 %. К концу исследования (медиана 3,1 года) в группе больных с резистентной АГ было отмечено также снижение повышенных рисков сердечно-сосудистой смертности, основных сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятных почечных исходов соответственно в 1,43, 1,49 и 1,68 раза больше, чем в группе лиц с неконтролируемой АГ [34].

Похожие данные были получены и при вторичном анализе результатов исследования CREDENCE, в котором участвовали 4401 больной СД 2-го типа с ХБП разной степени тяжести. Из них были выделены 1371 пациент с резистентной АГ, которые были рандомизированы на группы, длительное время получавшие канаглифлозин в дозе 100 мг/сут или плацебо. Спустя 3 недели в группах активного лечения было отмечено снижение систолического АД в среднем на 3,50 мм рт. ст., которое поддерживалось в течение всего периода наблюдения (медиана 2,62 года). Канаглифлозин снижал потребность больных в назначении дополнительных антигипертензивных средств (отношение рисков (ОР) 0,68; 95 % доверительный интервал (ДИ): 0,61–0,75) и значительно улучшал риск достижения суммарной конечной точки, включавшей удвоение сывороточного креатинина и смерть от почечных и сердечно-сосудистых причин (ОР 0,70; 95 % ДИ: 0,59–0,82) [35].

Можно поэтому полагать, что длительный прием глифлозинов вызывает клинически значимое снижение систолического АД и существенно улучшает некоторые клинические сердечно-сосудистые и почечные исходы у больных СД 2-го типа с резистентной АГ, включая лиц с диабетической нефропатией. Способны ли лекарственные препараты этого класса оказывать достаточно выраженный антигипертензивный эффект у пациентов с рефрактерной АГ, пока остается неясным.

Ингибитор аминопептидазы А головного мозга фибрибастат

Фибрибастат — первый пероральный препарат из нового класса антигипертензивных лекарственных средств, подавляющих активность РААС головного мозга и связанных с ней центральных структур СНС.

Фибрибастат легко проникает через гематоэнцефалический барьер, расщепляется тканевыми редуктазами до двух активных метаболитов, которые избирательно ингибируют активность фермента АПА, превращающего ангиотензин (Анг) II в Анг III — один из основных эффекторных пептидов РААС головного мозга. Предполагается, что угнетение

мозговой РААС под влиянием фибрибастата является следствием торможения внутрисистемного пути АПА/Анг II/Анг III/АТ₁-рецептор, который поддерживает функциональное состояние нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса и других симпатических структур центральной нервной системы [36, 37]. Недавно установлено, что в этот механизм включается также вторичная стимуляция фибрибастатом ангиотензин-I-превращающего фермента 2 с увеличением образования эффекторного пептида Анг (1–7) и возбуждением чувствительных к нему нейрональных Mas-рецепторов, подавляющих активность нейронов головного мозга [38].

Доклинические испытания показывают, что фибрибастат снижает в крови уровень аргинин-вазопрессина, увеличивает диурез и натрийурез, уменьшает объем внеклеточной жидкости и вызывает выраженную антигипертензивную реакцию у животных с моделью солечувствительной альдостерон-зависимой АГ, лежащей в основе резистентной и рефрактерной форм АГ [39].

В исследовании NEW-HOPE, в котором участвовали 256 гипертензивных пациентов из различных этнических групп с избыточной массой тела или ожирением, закончена II фаза клинических испытаний этого препарата. Фибрибастат назначался в дозе 500 мг/сут в течение 2 недель, если к этому времени автоматизированное офисное АД превышало 140/90 мм рт. ст., дозу увеличивали до 1000 мг/сут. Спустя 1 месяц 15 % пациентов, у которых АД сохранялось на уровне $\geq 160/90$ мм рт. ст., добавляли гидрохлортиазид в дозе 25 мг/сут. В итоге установлено, что фибрибастат спустя 8 недель наблюдения снижает офисное систолическое/диастолическое АД по сравнению с исходным уровнем соответственно на 9,5/4,2 мм рт. ст. ($p < 0,0001$). Значительное снижение АД было выявлено во всех подгруппах пациентов, независимо от пола, индекса массы тела и расы. Препарат хорошо переносился больными, не вызывал ангионевротических отеков и не оказывал существенного влияния на уровень электролитов и креатинина в крови. Наиболее частыми нежелательными побочными эффектами были головная боль (4 %) и кожные реакции (3 %) [40].

В настоящее время в исследовании FRESH заканчивается III фаза клинических испытаний, посвященная оценке эффективности и безопасности использования фибрибастата для улучшения контроля АД у 502 пациентов с неконтролируемой резистентной АГ. В исследование включаются лица с клинически подтвержденной первичной АГ. Препарат назначается в дозе 1000 мг/сут, длительность наблюдения составляет 12 недель. Первичная конечная точка — автоматизированное офисное систолическое АД.

Вторичные конечные точки — офисное диастолическое АД и среднее 24-часовое амбулаторное систолическое/диастолическое АД [41]. Результаты этого исследования позволят оценить целесообразность применения фибрибастата для улучшения контроля АД у больных с резистентной АГ.

Резерпин

Симпатолитик резерпин в течение многих лет использовался для лечения АГ обычно в сочетании с гидрохлортиазидом и/или каким-либо периферическим вазодилататором. Однако этот препарат при длительном неконтролируемом назначении в дозах $\geq 0,5$ мг/сутки может вызывать ряд нежелательных побочных эффектов, включая такие осложнения, как выраженная артериальная гипотония, обострение бронхиальной астмы, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, депрессия и мужская импотенция. За последнее два десятилетия в связи с внедрением в клиническую практику новых более безопасных классов современных антигипертензивных препаратов его применение практически прекратилось.

Антигипертензивный эффект резерпина в основном обусловлен прямым подавлением активности адренергических синапсов постганглионарных симпатических нервов, иннервирующих сердце, сосудистую систему и почки. Резерпин легко проникает в оксоплазму нервного окончания, где избирательно тормозит активность везикулярного транспортера моноаминов 2-го типа (VMAT-2), который осуществляет перенос норадреналина из оксоплазмы в пресинаптические везикулы, участвующие в высвобождении этого медиатора при передаче нервного импульса на клетки-мишени [42]. При длительном назначении в обычных терапевтических дозах резерпин снижает по сравнению с плацебо систолическое АД у лиц с первичной АГ примерно в той же степени, что и другие антигипертензивные препараты первого ряда [43].

Недавно внимание клиницистов привлекло небольшое клиническое исследование, в котором оценивалась возможность применения резерпина для улучшения контроля АД у 7 пациентов с рефрактерной АГ, из схемы лечения которых предварительно были исключены клонидин и гуанфацин, ингибирующие активность центральных структур СНС. Препарат назначался в дозе 0,1 мг/сут в течение 4 недель. В результате установлено, что резерпин снижает у таких больных автоматизированное офисное систолическое и диастолическое АД соответственно на 29,3 мм рт. ст. ($p = 0,023$) и 22,0 мм рт. ст. ($p = 0,019$). Аналогичные данные для 24-часового амбулаторного АД составили $-21,8$ мм рт. ст.

($p = 0,010$) и $-15,3$ мм рт. ст. ($p = 0,011$). В конце наблюдения не было отмечено каких-либо побочных эффектов и нарушения содержания натрия, калия и креатинина в крови [44].

Результаты этого исследования не только подтверждают участие гиперактивности СНС в формировании рефрактерной АГ, но и показывают, что симпатолитик резерпин в небольшой суточной дозе, вызывающей минимальное количество побочных эффектов, может эффективно снижать АД при этой форме АГ. Однако эти данные необходимо подтвердить в более длительных исследованиях с участием значительно большего количества пациентов с рефрактерной АГ.

Заключение

Улучшение контроля АД и снижение рисков развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов с рефрактерной АГ является актуальной проблемой клинической кардиологии. Однако какие-либо конкретные рекомендации по медикаментозной терапии больных с этой формой АГ отсутствуют. Сейчас становится очевидным, что в основе формирования рефрактерной АГ лежит не столько избыточная задержка жидкости, характерная для резистентной АГ, сколько гиперактивность СНС, возникающая в ответ на интенсивную диуретическую терапию пациентов с резистентной АГ. В связи с этим патогенетически обоснованным подходом к улучшению контроля АД у лиц с рефрактерной АГ может быть подавление избыточной активности СНС, которое способствует нормализации АД с помощью естественного механизма прессорного натрийуреза и дилатации периферических сосудов. С этой целью могут быть использованы лекарственные средства из группы ингибиторов SGLT2 глифлозинов, которые тормозят активность периферических симпатических нервов и клинически значимо снижают АД у больных СД 2-го типа с резистентной АГ [34, 35]. Новые возможности для преодоления рефрактерной АГ откроются после внедрения в клиническую практику ингибитора АПА головного мозга фибрибастата, который подавляет активность центральных структур СНС. В настоящее время завершаются клинические испытания этого препарата, посвященные оценке его эффективности и безопасности применения у пациентов с резистентной АГ [41]. Данные, полученные в небольшой группе лиц с рефрактерной АГ, показывают, что для контроля АД в этой популяции пациентов можно использовать также симпатолитик резерпин в дозе $0,1$ мг/сут, вызывающей незначительные побочные эффекты [44]. Однако клиническая эффективность и безопасность длительного применения ингибито-

ров SGLT2 глифлозинов, ингибитора АПА головного мозга фибрибастата и симпатолитика резерпина для улучшения контроля АД у больных с рефрактерной АГ должна получить подтверждение в дополнительных рандомизированных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Buhnerkempe MG, Botchway A, Prakash V, Al-Akhar M, Nalonso-Morales CE, Calhoun DA et al. Prevalence of refractory hypertension in the United States from 1999 to 2014. *J Hypertens.* 2019;37(9):1797–1804. doi:10.1097/HJH.0000000000002103
2. Armario P, Calhoun DA, Oliveras A, Blanch P, Vinyoles E, Banegas JR et al. Prevalence and clinical characteristics of refractory hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(12):e007365. doi:10.1161/JAHA.117.007365
3. Chedier B, Cortez AF, Roderjan CN, Cavalcanti AH, de Carvalho-Carlos FO, Moreira Dos Santos BD et al. Prevalence and clinical profile of refractory hypertension in a large cohort of patients with resistant hypertension. *J Hum Hypertens.* 2021;35(8):709–717. doi:10.1038/s41341-020-00406-2
4. Cardoso CR, Salles JF. Refractory hypertension and risks of adverse cardiovascular events and mortality in patients with resistant hypertension: a prospective cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(17):e017634. doi:10.1161/JAHA.120.017634
5. Buhnerkempe MG, Prakash V, Botchway A, Adekola B, Cohen JB, Rahman M et al. Adverse health outcomes associated with refractory and treatment-resistant hypertension in the Chronic Renal Insufficiency Cohort. *Hypertension.* 2021;77(1):72–81. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15064
6. Dudenbostel T, Acelajado MC, Pisoni R, Li P, Oparil S, Calhoun DA. Refractory hypertension: evidence of heightened sympathetic activity as a cause of antihypertensive treatment failure. *Hypertension.* 2015;66(1):126–133. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05449
7. Кузьмин О. Б., Бучнева Н. В., Жежа В. В., Сердюк С. В. Неконтролируемая артериальная гипертензия: почка, нейрогормональный дисбаланс и подходы к антигипертензивной лекарственной терапии. *Кардиология.* 2019;59(12):64–71. [Kuzmin OB, Buchneva NV, Zhezha VV, Serdyuk SV. Uncontrolled arterial hypertension: kidney, neurohormonal imbalance, and approaches to antihypertensive drug therapy. *Kardiologiya = Cardiology.* 2019;59(12):64–71. In Russian]. doi:10.18087/cardio.2019.n547
8. Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Манукян М. А., Рипп Т. М., Зюбанова И. В. и др. Рефрактерная и резистентная артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом 2-го типа: различия ответа на денервацию почек. *Кардиология.* 2021;61(2):54–61. [Falkovskaya AYU, Mordovin VF, Pekarskiy SE, Manukyan MA, Ripp TM, Zyubanova IV et al. Refractory and resistant hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: different response to renal denervation. *Kardiologiya = Cardiology.* 2021;61(2):54–61. In Russian]. doi:10.18087/cardio.2021.n1102
9. Guyton AC. Blood pressure control — special role of the kidneys and body fluids. *Science.* 1991;252(5014):1813–1816. doi:10.1126/science.2063193
10. Кузьмин О. Б., Пугаева М. О., Чуб С. В., Ландарь Л. Н. Почечные механизмы эссенциальной гипертензии.

- Нефрология. 2005;9(2):23–29. [Kuzmin OB, Pugaeva MO, Chub SV, Landar L.N. Renal mechanisms of essential hypertension. *Nephrology (Saint-Peterburg)*. 2005;9(2):23–29. In Russian].
11. Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, da Silva AA, Dubin J, George E et al. Hypertension: physiology and pathophysiology. *Compr Physiol*. 2012;2(4):2393–2402. doi:10.1002/cphy.c110058
 12. Calhoun DA, Booth JN, Oparil S, Irvin MR, Shimbo D, Lackland DT et al. Refractory hypertension: determination, prevalence, risk factors, and comorbidities in a large population-based cohort. *Hypertension*. 2014;63(3):451–458. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02026
 13. Velasco A, Siddiqui M, Kreps E, Kolakalapudi P, Dudenbostel T, Arora G et al. Refractory hypertension is not attributable to intravascular fluid retention as determined by intracardiac volumes. *Hypertension*. 2018;72(2):343–349. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10965
 14. Pontes RB, Crajoinas RO, Nishi EE, Oliveira-Sales EB, Girardi AC, Campos RR et al. Renal nerve stimulation leads to the activation of the Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 via angiotensin II type 1 receptor. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015;308(8):F848–856. doi:10.1152/ajprenal.00515.2014
 15. Osborn JW, Tyshynsky R, Vulchanova L. Function of renal nerves in kidney physiology and pathophysiology. *Annu Rev Physiol*. 2021;83:439–450. doi:10.1146/annurev-physiol-031620-091656
 16. Matthews VB, Elliot RH, Rudnicka C, Hricova J, Herat L, Schlaich MP. Role of the sympathetic nervous system in the regulation of the sodium-glucose cotransporter 2. *J Hypertens*. 2017;35(10):2059–2068. doi:10.1097/HJH.0000000000001434
 17. Duan X-P, Gu L, Xiao Y, Gao Z-H, Wu P, Zhang Y-H et al. Norepinephrine-induced stimulation of Kir4.1/Kir5.1 is required for the activation of the NaCl cotransporter in distal convoluted tubule. *Hypertension*. 2019;73(1):112–120. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11621
 18. Puleo F, Kim K, Frame AA, Walsh KR, Ferdaus MZ, Moreira JD et al. Sympathetic regulation of the NCC (sodium chloride cotransporter) in Dahl salt sensitive hypertension. *Hypertension*. 2020;76(5):1461–1469. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15928
 19. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY2): a randomized, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059–2068. doi:10.1016/S0140-6736(15)00257-3
 20. Kriger EM, Drager LF, Giorgi DM, Pereira AC, Barreto-Filho JA, Nogueira AR et al. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension: the ReHOT randomized study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension*. 2018;71(4):681–690. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10662
 21. Siddiqui M, Bhatt H, Judd EK, Oparil S, Calhoun DA. Reserpine substantially lowers blood pressure in patients with refractory hypertension: a proof of concept study. *Am J Hypertens*. 2020;33(8):741–747. doi:10.1093/ajh/hpaa042
 22. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015;75(1):33–59. doi:10.1007/s40265-014-0337-y
 23. McGuire DK, Shin WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZ, Dagogo-Jack S et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2021;6(2):148–158. doi:10.1001/jamacardio.2020.4511
 24. Кузьмин О. Б., Белянин В. В., Бучнева Н. В., Ландарь Л. Н., Сердюк С. В. Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа: новый класс лекарственных средств для лечения диабетической и недиабетической нефропатии. *Нефрология*. 2021;24(4):33–41 [Kuzmin OB, Belyanin VV, Buchneva NV, Landar LN, Serdyuk SV. Sodium and glucose cotransporter type 2 inhibitors: a new class of drugs for treatment of diabetic and non-diabetic nephropathy. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2021;24(4):33–41. In Russian]. doi:10.36485/1561-6274-2021-25-4-33-41
 25. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Methieu C et al. Update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43(2):487–493. doi:10.2337/dci19-0066
 26. Sha S, Polidori D, Heise T, Natarajan J, Farrel K, Wang SS et al. Effect of sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(11):1087–1095. doi:10.1111/dom.12322
 27. Solini A, Giannini L, Seghiery M, Vitolo E, Taddei S, Ghiadoni L et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):138. doi:10.1186/s12933-017-0621-8
 28. De Stefano A, Tesaro M, Di Daniele N, Vizioli G, Schinzari F et al. Mechanisms of SGLT2 (sodium-glucose transporter type 2) inhibition-induced relaxation in arteries from human visceral adipose tissue. *Hypertension*. 2021;77(2):729–738. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16466
 29. Sano M, Chen S, Imazeki H, Ochiai H, Seino Y. Changes in heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus after treatment with luseogliflozin: subanalysis of placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Diabetes Investig*. 2018;9(3):638–641. doi:10.1111/jdi.12726
 30. Scheen AJ. Effect of SGLT2 inhibitors on the sympathetic nervous system and blood pressure. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(8):70. doi:10.1007/s11886-019-1165-1
 31. Jordan J, Tank J, Heusser K, Heise T, Wanner C, Heer M et al. The effect of empagliflozin on muscle sympathetic nerve activity in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11(9):604–612. doi:10.1016/j.jash.2017.07.005
 32. Kiuchi S, Hisatake S, Kabuki T, Oka T, Dobashi S, Hashimoto H et al. Long-term use of ipragliflozin improved cardiac sympathetic nerve activity in patients with heart failure: a case report. *Drug Discov Ther*. 2018;12(1):51–54. doi:10.5582/ddt.2017.01069
 33. Lymperopoulos A, Borges JI, Cora N, Sizova A. Sympatholytic mechanisms for the beneficial cardiovascular effects of SGLT2 inhibitors: a research hypothesis for dapagliflozin's effects in adrenal gland. *Int J Mol Sci*. 2021;22(14):7684. doi:10.3390/ijms22147684
 34. Ferreira JP, Fitchett D, Ofstad AP, Kraus BJ, Wanner C, Zwiener I et al. Empagliflozin for patients with presumed resistant hypertension: a post-hoc analysis of the EMPA-REG-OUTCOME trial. *Am J Hypertens*. 2020;33(12):1092–1101. doi:10.1093/ajh/hpaa073
 35. Ye N, Jardine MJ, Oshima M, Hoekman G. Blood pressure effects of canagliflozin and clinical outcomes in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Circulation*. 2021;143(18):1735–1749. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048740
 36. Alomar SA, Alghabban SA, Alharbi HA, Almoqati MF, Alduraibi Y, Abu-Zaid A. Firibastat, the first-in-class brain aminopeptidase inhibitor, in the management of hypertension: a review of clinical trials. *Avicenna J Med*. 2021;11(1):1–7. doi:10.4103/ajm.ajm_117_20
 37. Su C, Xue J, Ye C, Chen A. Role of the central renin-angiotensin system in hypertension. *Int J Mol Med*. 2021;47(6):95. doi:10.3892/ijmm.2021.4928

38. Hmazzou R, Mare Y, Flahault A, Gerbier R, De Mota N, Llorens-Cortes C. Brain ACE2 activation following brain aminopeptidase A blockade by fribastat in salt-dependent hypertension. *Clin Sci (London)*. 2021;35(6):775–791. doi:10.1042/CS20201385
39. Marc Y, Hmazzou R, Balavoine F, Flahault A, Llorens-Cortes C. Central antihypertensive effects of chronic treatment with RB 150: an orally active aminopeptidase A inhibitor in desoxycorticosterone acetate-salt rats. *J Hypertens*. 2018;36(3):641–650. doi:10.1097/HJH.0000000000001563
40. Ferdinand KC, Balavoine F, Besse B, Black HR, Desblandes S, Ditttrich HC et al. Efficacy and safety of fribastat, a first-in-class brain aminopeptidase A inhibitor, in hypertensive overweight patients of multiple ethnic origins. *Circulation*. 2019;140(2):138–146. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040070
41. Fribastat in Treatment-resistant Hypertension (FRESH). *ClinicalTrials.gov*. NCT04277884
42. Yaffe D, Forrest LR, Schuldiner S. The ins and outs of vesicular monoamine transporters. *J Gen Physiol*. 2018;150(5):671–682. doi:10.1085/jgp.201711980
43. Shamon SD, Perez MI. Blood pressure-lowering efficacy of reserpine for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12): CD007655. doi:10.1002/14651858.CD007655
44. Siddiqui M, Bhatt H, Judd EK, Oparil S, Calhoun DA. Reserpine substantially lowers blood pressure in patients with refractory hypertension: proof-of concept study. *Am J Hypertens*. 2020;33(8):741–747. doi:10.1093/ajh/hpaa042

Информация об авторах

Кузьмин Олег Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ГБОУ ВО Оренбургский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0003–3730–3665, e-mail: kuzmin.orgma@mail.ru;

Жежа Владислав Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВО Оренбургский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0003–1321–2101, e-mail: zhezha56@mail.ru;

Бучнева Наталья Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВО Оренбургский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0002–4431–9641, e-mail: buzap01@yandex.ru;

Ландарь Лариса Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВО Оренбургский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0001–5021–5964, e-mail: landar@mail.ru.

Author information

Oleg B. Kuzmin, MD, PhD, Professor, Head, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, ORCID: 0000–0003–3730–3665, e-mail: kuzmin.orgma@mail.ru;

Vladislav V. Zhezha, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, ORCID: 0000–0003–1321–2101, e-mail: zhezha56@mail.ru;

Nataliya N. Buchneva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, ORCID: 0000–0002–4431–9641, e-mail: buzap01@yandex.ru;

Larisa N. Landar, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, ORCID: 0000–0001–5021–5964, e-mail: landar@mail.ru.