

## РЕЗИСТЕНТНАЯ И НЕКОНТРОЛИРУЕМАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ПРОБЛЕМА ХХІ ВЕКА

И.Е. Чазова<sup>1</sup>, В.В. Фомин<sup>2</sup>, М.А. Разуваева<sup>2</sup>, А.В. Вигдорчик<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГУ "Российский кардиологический научно-производственный комплекс" Минздравсоцразвития России, Москва

<sup>2</sup> ГОУ ВПО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова"

Минздравсоцразвития России, Москва

<sup>3</sup> Новартис Фарма, Россия

Обсуждаются подходы к диагностике и лечению резистентной (РАГ) и неконтролируемой артериальной гипертензии (НКАГ); специально рассматриваются вопросы дифференциального диагноза. Представлены результаты программы РЕГАТА, включившей эпидемиологический ретроспективный анализ пациентов с РАГ/НКАГ и наблюдательное неинтенционное проспективное исследование у них эффективности и переносимости фиксированной комбинации амлодипина и валсартана (Эксфорж).

**Ключевые слова:** резистентная артериальная гипертензия, неконтролируемая артериальная гипертензия, комбинированные антигипертензивные препараты, валсартан, амлодипин

The article discusses approaches to diagnosis and treatment of resistant arterial hypertension (PAH) and uncontrolled arterial hypertension (UAH); differential diagnosis is especially considered. The article also presents the results of the REGATA program including epidemiological retrospective analysis of patients with RHA/UHA and non-interventional observational prospective study of efficacy and tolerability of a fixed combination of amlodipine and valsartan (Exforge).

**Key words:** resistant arterial hypertension, uncontrolled arterial hypertension, combination antihypertensive drugs, valsartan, amlodipine

**Н**есмотря на существующие в настоящее время возможности применения различных классов антигипертензивных препаратов (АГП), эффективно снижающих артериальное давление (АД) и существенно улучшающих долгосрочный прогноз пациентов, проблема резистентной (РАГ) и неконтролируемой артериальной гипертензии (НКАГ) не утратила своего значения и решение ее в конкретной клинической ситуации зачастую остается весьма сложным. Стереотипная интерпретация всех случаев РАГ как неконтролируемой эссенциальной, очевидно, не вполне обоснована; вместе с тем успех поиска вторичных и злокачественной форм АГ, основные принципы которого отражены в общепринятых рекомендациях профессиональных обществ [1, 2], в существенной степени зависит от индивидуального опыта осуществляющего его клинициста и диагностических возможностей медицинского учреждения.

Понятие "резистентная артериальная гипертензия" четко определено [1] и включает все случаи АГ, при котором снижения АД не удается добиться при применении комбинации из трех АГП, обязательно включающей диу-

ретик, и немедикаментозных методов лечения (ограничение потребления поваренной соли, дозированные физические нагрузки). Четкого определения НКАГ, напротив, не существует: в широком смысле этот термин может быть применен во всех случаях, когда целевое АД не достигнуто – очевидно, что число подобных пациентов в нашей стране очень велико. Тем не менее с практических позиций под НКАГ следует понимать те клинические ситуации, в которых снижение АД не было достигнуто при применении комбинации из двух АГП в полной дозе, особенно фиксированной [3].

Истинная распространенность РАГ не установлена, и изучение ее затруднено в первую очередь тем, что далеко не все пациенты исходно получают антигипертензивную терапию, соответствующую общепринятым стандартам. Поэтому выявление феномена РАГ, исходя из его формальных критериев, зачастую невозможно, даже когда величины АД остаются очень высокими, несмотря на использование сочетания препаратов, которое само по себе нередко является необоснованным (например, β-адреноблокатор и недигидропиридиновый антагонист кальция или ингибитор АПФ в соче-

тании с блокатором рецепторов ангиотензина II). Кроме того, не вполне установлены сроки от начала систематического лечения АГ, по истечении которых можно было бы утверждать, что АГ действительно не уступает комбинации из АГП. Предположение о наличии РАГ, очевидно, может быть высказано уже на амбулаторном этапе ведения больного, но дальнейшее обследование должно, по-видимому, осуществляться только в специализированных клинических центрах; расширение объема применяемых диагностических методов при этом почти всегда предполагает госпитализацию и выход за рамки существующих медико-экономических стандартов.

Принципиально важным является установление причины РАГ/НКАГ: очевидно, что сам факт ее констатации является аргументом для предположения о вторичном генезе АГ. Тем не менее даже при подробном обследовании далеко не всегда РАГ/НКАГ бывает вторичной; заметное число ее случаев оказывается эссенциальной, но, по разным причинам, неадекватно леченной АГ. Так, J.P. Garg и соавт. (2005) [4] проанализировали базу данных, содержащую информацию о 1281 больном, обращавшемся в специализированное

отделение АГ в течение 8 лет. Только у 141 (11,0 %) пациента была констатирована истинная РАГ, причем у 94 % из них удалось установить ее причину. Вопреки распространенным представлениям о том, что за резистентностью АГ скрываются только ее вторичные формы, они были обнаружены лишь у 5 % обследованных. По вкладу в структуру причин РАГ лидировали неадекватность антигипертензивной терапии (58 %) и отсутствие приверженности ей (16 %). Определенная часть (9 %) больных РАГ не лечились из-за некоторых психологических причин (нежелание признать АГ болезнью и/или постоянно принимать лекарственные препараты при удовлетворительном самочувствии). У 6 % пациентов резистентность АГ была обусловлена феноменом "белого халата" (феномен "white coat", изолированная офисная АГ): величины АД, оцененные в медицинском учреждении, у них значительно преувеличивались получаемые при измерении вне его. У 53 % больных РАГ удалось снизить АД до 140/90 мм рт. ст. и ниже за счет оптимизации антигипертензивной терапии, в частности режима приема диуретиков, и увеличения числа используемых препаратов (в среднем с  $3,7 \pm 0,9$  до  $4,1 \pm 1,0$ ).

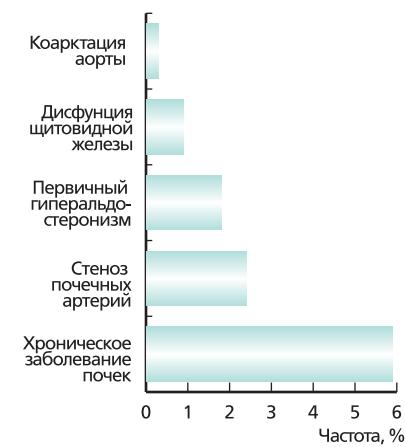
М.А. Brown и соавт. (2001) [5] выделили группу из 118 (19,3 %) больных РАГ среди 611 лиц, направленных на амбулаторное 24-часовое мониторирование АД в связи с отсутствием его контроля, отмеченным при амбулаторном наблюдении. Пациенты с РАГ были старше и отличались достоверно более высоким систолическим, но не диастолическим АД. У 38 % из них был констатирован феномен "белого халата", более выраженный при измерении АД врачом, а не медицинской сестрой.

Определенное значение в формировании РАГ, очевидно, имеет метаболический синдром, многие звенья патогенеза которого, реализуя свое действие посредством прямого действия на эндотелиоциты с последующим расстройством процесса эндотелий-зависимой вазодилатации, непосредственно предопределяют дальнейший рост АД [6]. N. Martell и соавт. (2003), обследовав 50 больных РАГ, у которых был предварительно установлен

стеноз почечных артерий, у 7 выявили первичный гиперальдостеронизм без гипокалиемии, у 2 – феохромоцитому, у 6 – связь с феноменом "белого халата". У оставшихся 35 больных отсутствие ответа на комбинацию из трех АГП, в т. ч. диуретика, было обусловлено инсулинерезистентностью [7]. Так же хорошо известна взаимосвязь РАГ с синдромом обструктивного апноэ во время сна (СОАС), который не только предрасполагает к стойкому повышению АД, но и, приводя к гиперпродукции ряда медиаторов вазоконстрикции, например эндотелина-1, особенно заметной в течение эпизодов гипоксемии, обуславливает значительное снижение эффективности стандартных режимов антигипертензивной терапии [8]. Считают также, что формирование РАГ при СОАС может быть связанным с чрезмерной активацией симпатической нервной системы с последующей избыточной реализацией адренергических влияний, в т. ч. стойким ростом сывороточной концентрации альдостерона [9].

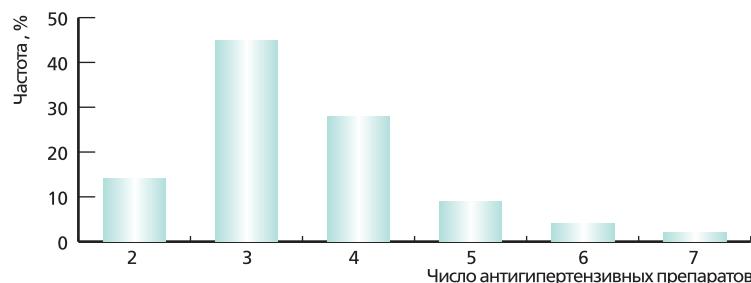
С целью характеристики эпидемиологии РАГ/НКАГ в нашей стране и оптимизации тактики ведения этих больных Российское медицинское общество по артериальной гипертонии сформировало национальный регистр пациентов с РАГ и НКАГ в рамках открытой наблюдательной программы "Регистр Резистентной Артериальной Гипертонии – РЕзистентная Гипертония АрТериАльная с анализом эффективности лечения препаратом Эксфорж" (РЕГАТА). Проект РЕГАТА включал два этапа – эпидемиологический ретроспективный анализ пациентов с РАГ/НКАГ (РЕГАТА-ПРИМА) и наблюдательное неинтervенционное проспективное исследование эффективности и переносимости фиксированной комбинации амлодипина и валсартана (Эксфорж) у лиц с РАГ/НКАГ (РЕГАТА-ЭКСТРА) [3]. В исследовании РЕГАТА-ПРИМА, включившем 532 пациента с РАГ/НКАГ, было продемонстрировано, что вторичные формы АГ составляют не более 12 % в структуре всех ее причин, что в целом согласуется с результатами названных выше исследований [4], проведенных в других странах. Чаще всего

**Рис. 1. Вторичные формы артериальной гипертензии в структуре РАГ/НКАГ (исследование РЕГАТА-ПРИМА, n=532)**



(рис. 1) в основе РАГ/НКАГ лежало наличие хронического заболевания почек, более чем в 2 раза реже она была обусловлена стенозирующими поражением почечных артерий, на третьем месте в структуре причин был первичный гиперальдостеронизм [10]. Последний нередко [11, 12] лидирует среди причин АГ, не уступающей комбинированной антигипертензивной терапии, но в нашей стране, очевидно, его наличие остается нераспознанным или при успешной диагностике эти пациенты наблюдаются в последующем в специализированных эндокринологических лечебных учреждениях, не попадая в регистры, которые, как проект РЕГАТА-ПРИМА, формируются на базе терапевтических, кардиологических и нефрологических клинических центров. Очевидно, что в клинической практике относительно редко встречаются также и катехоламин-продуцирующие опухоли надпочечниковой (феохромоцитомы) и вненадпочечниковой (хромафиномы) локализации: по-видимому, это связано не столько с их низкой распространенностью, сколько с тем, что их наличие далеко не всегда распознают, в связи с чем пациенты погибают, а если клиническая картина не вызывает сомнения и подтверждена данными лабораторных и инструментальных методов обследования, то подобным больным в сравнительно короткий срок выполняют адреналэктомию.

Рис. 2. Число антигипертензивных препаратов, использованных при РАГ/НКАГ (исследование РЕГАТА-ПРИМА, n=532)



В результате хотя бы один случай феохромоцитомы далеко не всегда удается обнаружить даже при проведении масштабных эпидемиологических исследований [13] и, по-видимому, именно поэтому они не были зарегистрированы в выборке больных РАГ/НКАГ, включенных в проект РЕГАТА-ПРИМА.

Наряду со вторичными вариантами АГ при клинической оценке РАГ/НКАГ необходимо обращать внимание и на потенциально устранимые причины, способствующие ее нарастанию. Среди них особое значение имеют некоторые классы лекарственных препаратов, гипертензивное действие которых может быть связано с особенностями их механизма действия, — глюкокортикоиды, препараты рекомбинантного человеческого эритропоэтина в больших дозах (особенно когда их применение приводит к резкому приросту уровня гемоглобина), адренергические препараты (в т. ч. отпускаемые без рецепта “капли в нос”), зачастую используемые пациентами самостоятельно нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ненаркотические анальгетики [2]. В проекте РЕГАТА-ПРИМА 5,5 % больных РАГ/НКАГ постоянно получали НПВП и ненаркотические анальгетики (как правило, без назначения врача), 0,4 % — адренергические средства для лечения насморка, у 0,4 % формирование РАГ было связано с приемом глюкокортикоидов. Детальное уточнение лекарственного анамнеза, таким образом, можно рассматривать в ряду наиболее реальных подходов к устранению феномена РАГ.

Ориентируясь на результаты исследования РЕГАТА-ПРИМА, одной из

наиболее частых причин формирования РАГ и НКАГ в нашей стране является СОАС, значительно чаще диагностируемый клинически, чем на основании специальных методов обследования (полисомнографии). Вклад СОАС в развитие и нарастание АГ в настоящее время не вызывает сомнений: ему сопутствуют выраженная гиперактивация симпатической нервной системы, продукция компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и эндотелина-1, способствующие росту АД и значительному увеличению темпов поражения органов-мишеней [8]. Эти данные определяют необходимость прицельного обследования на наличие СОАС всех больных РАГ/НКАГ — своевременное применение специальных методов лечения (прежде всего метода создания постоянного положительного давления в дыхательных путях) у этих пациентов, как правило, приводит к заметному снижению АД, повышенной массы тела, а также коррекции инсулинерезистентности. Более чем у 60 % больных РАГ/НКАГ при целенаправленном обследовании удается выявить признаки метаболического синдрома.

Не вызывает сомнения, что уже исходя из величин АД, а также высокой частоты ассоциации с ключевыми факторами риска (например, метаболическим синдромом и ожирением) РАГ/НКАГ всегда должна рассматриваться в категории высокого/очень высокого риска осложнений. Очевидно, что максимальный риск осложнений свойствен также и всем представителям этой группы, страдающим вторичными формами АГ. В связи с этим представляется закономерным,

что частота обнаружения признаков поражения органов-мишеней у больных РАГ/НКАГ очень высока — ориентируясь на данные, полученные в проекте РЕГАТА-ПРИМА, более чем у 55 % удается выявить гипертрофию левого желудочка, почти у 23 % — микроальбуминурию, более чем у 8 % — стойкую гиперкреатининемию [10]. Значительная распространенность поражения органов-мишеней у больных РАГ и НКАГ подтверждена и в других исследованиях [14]. Высока при РАГ/НКАГ также частота ассоциированных клинических состояний — ишемической болезни сердца, в т. ч. осложненной хронической сердечной недостаточности, цереброваскулярных заболеваний [10, 15].

Число АГП, использующихся при попытках достижения контроля АД у больных РАГ/НКАГ, по данным проекта РЕГАТА-ПРИМА [10], может быть очень большим (рис. 2); при этом далеко не всегда приходится говорить о том, что примененная комбинация рациональна и соответствует общепринятым рекомендациям. Очевидно, что если число используемых АГП  $\geq 4$ , то приходится использовать те их классы, которые не относятся к числу первоочередных, в частности  $\alpha$ -адреноблокаторы и агонисты имидазолиновых рецепторов, а также препараты центрального действия, в частности клонидин. В связи с этим попытки оптимизации антигипертензивной терапии при РАГ/НКАГ приобретают особое значение с точки зрения возможностей управления долгосрочным прогнозом данной категории больных.

Доступные в настоящее время результаты клинических исследований пока не позволяют сформулировать четкую тактику лечения РАГ. Диуретики могут рассматриваться в качестве практически обязательной составляющей антигипертензивной терапии. С учетом значительной распространенности среди больных РАГ/НКАГ первичного и идиопатического гиперальдостеронизма, возможно применение спиронолактона [16], использовавшегося, в частности, в исследовании ASCOT-BPLA [17] в качестве третьего АГП у больных, не ответивших на комбинацию из двух препаратов. Для



лечения полнодозовой комбинацией амлодипина и валсартана более 85 % больных достигли целевого АД.

Результаты исследования Ex-FAST во многом обосновывают попытку изучения эффективности фиксированной комбинации амлодипина и валсартана при РАГ/НКАГ, предпринятую на втором этапе проекта РЕГАТА – наблюдательном неинтервенционном исследовании РЕГАТА-ЭКСТРА [23]. В него были включены 102 пациента с эссенциальной РАГ/НКАГ (56 мужчин и 46 женщин, средний возраст – 59,8 ± 7,6 года). В течение первых 4 недель они получали фиксированную комбинацию валсартана и амлодипина (5/80, 5/160 или 10/160 мг/сут), после 4-й недели доза препаратов могла быть увеличенной до 10/160 мг/сут, кроме того, допускалось присоединение гидрохлоротиазида (до 25 мг/сут). Было установлено, что фиксированная комбинация валсартана и амлодипина обусловила достоверное снижение АД, достигшее максимума к концу 12-й недели лечения. У 67,6 % больных было достигнуто целевое АД, у 72,5 % – целевое систолическое АД, у 96,1 % – целевое диастолическое АД. На эффективность фиксированной комбинации валсартана и амлодипина не оказывали влияния курение и наличие сахарного диабета 2 типа.

В исследовании РЕГАТА-ЭКСТРА частота нежелательных явлений оказалась очень низкой – известно, что комбинация валсартана с амлодипином позволяет добиваться заметного снижения числа свойственных последнему периферических отеков [24]. Необходимо подчеркнуть также, что, по данным, полученным в отечественном клиническом исследовании ЭКСТРА [25], фиксированная комбинация валсартана с амлодипином эффективна в контроле систолического АД, что особенно важно именно для больных РАГ/НКАГ с позиций снижения у них риска угрожающих жизни осложнений.

Результаты проекта РЕГАТА, свидетельствующие в пользу эффективности фиксированной комбинации валсартана и амлодипина при РАГ/НКАГ, не следует интерпретировать как аргумент в пользу того, что указанная комбинация АГП может применяться лишь при тяжелой АГ. Напротив, будучи эффективным при РАГ/НКАГ, данный препарат может использоваться уже на старте антигипертензивной терапии всегда, когда пациенту требуется именно комбинированная терапия. Это в свою очередь означает, что показания к применению фиксированной комбинации амлодипина и валсартана, выдержанной в проекте

РЕГАТА испытание “трудной” клинической ситуацией, могут быть максимально расширены.

РАГ и НКАГ могут по праву претендовать на статус проблемы XXI века. Многие аспекты ее пока далеки от однозначно интерпретируемых решений и стандартов. Понятно, что этим пациентам требуется заметно больший объем обследования, планирование которого должно осуществляться с учетом рекомендаций экспертов и при тщательном анализе индивидуальных особенностей больного. Устранение причин резистентности и рациональный выбор схемы антигипертензивной терапии, тем не менее, уже сегодня позволяют существенно повышать качество ведения этой категории больных. Не вызывает сомнения, что интерес к изучению проблемы РАГ/НКАГ будет сохраняться во многом за счет того, что данная группа больных особенно перспективна с точки зрения проведения клинических исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности принципиально новых методов лечения. Очевидно, что если лекарственный препарат или медицинское вмешательство будут эффективными при РАГ, они принесут пользу и любым другим категориям пациентов, имеющих стойко повышенное АД.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Комитет экспертов РМОАГ/ВНОК Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Системные гипертензии 2010. № 3. С. 5–26.
2. 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; 117:510–26.
3. Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. от имени исследователей. Регистр резистентной артериальной гипертонии – РЕзистентная Гипертония АртТериАльная (РЕГАТА): программа исследования // Consilium Medicum 2009. № 11(10). С. 5–9.
4. Garg JP, Elliott WJ, Folker A, et al. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. Am J Hypertens 2005;18(5):619–26.
5. Brown MA, Buddle ML, Martin A. Is resistant hypertension really resistant? Am J Hypertens 2001;14(12):1263–69.
6. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М., 2004.
7. Martell N, Rodriguez-Cerrillo M, Grobbee DE, et al. High prevalence of secondary hypertension and insulin resistance in patients with refractory hypertension. Blood Press 2003; 12(3):149–54.
8. Чазова И.Е., Литвин А.Ю. (ред.) Артериальная гипертония и синдром обструктивного апноэ во время сна / Под ред. Е.И. Чазовой. Руководство по артериальной гипертонии. М., 2005. С. 182–200.
9. Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. Hypertension. 2004;43(3):518–24.
10. Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. от имени исследователей. Эпидемиологическая характеристика резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии в Российской Федерации // Системные гипертензии 2010. № 3. С. 34–41.
11. Sartori M, Cal LA, Mascagna V, et al. Aldosterone and refractory hypertension: a prospective cohort study. Am J Hypertens 2006;19(4):373–79.
12. Umpierrez GE, Canney P, Smiley D, et al. Primary aldosteronism in diabetic subjects with resistant hypertension. Diabetes Care 2007;30(7): 1699–1703.
13. Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, et al. Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment. J Hypertens 2006;24(12): 2331–39.
14. Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, et al. Twenty-four hour ambulatory blood pressure

- monitoring pattern of resistant hypertension*  
*Blood Press Monit* 2003;8(5):181–85.
15. Pierdomenico SD, Lapenna D, Di Tommaso R, et al. *Cardiovascular risk in patients receiving double therapy with false and true non-responder hypertension*. *Blood Press Monit* 2006;11(6):303–07.
16. Wojciechowski D, Papademetriou V, Faselis C, et al. *Evaluation and treatment of resistant or difficult-to-control hypertension*. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10(11):837–43.
17. Chapman N, Dobson J, Wilson S, et al. *Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension*. *Hypertension* 2007;49(4):839–45.
18. Ceral J, Solar M. *Doxazosin: safety and efficacy in the treatment of resistant arterial hypertension*. *Blood Press* 2009;18(1):74–77.
19. Black HR, Bakris GL, Weber MA, et al. *Efficacy and safety of darusentan in patients with resistant hypertension: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study*. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9(10):760–69.
20. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. *Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study*. *Lancet* 2009;373:1275–81.
21. Jameson K, Weber MA, Bakris GL, et al. *ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients*. *N Engl J Med* 2008;359:2417–28.
22. Alleman Y, Fraile B, Lambert M, et al. *Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients uncontrolled with monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (Ex-FAST) Study*. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10(3):185–94.
23. Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. от имени исследователей. *Фиксированная комбинация валсартана и амлодипина в лечении резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии // Системные гипертензии. 2011* (в печати).
24. Fogari R, Zoppi A, Derosa G, et al. *Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients*. *J Hum Hypertens* 2007;21(3):220–24.
25. Чазова И.Е., Карпов Ю.А., Вигдорчик А.В. от лица исследовательской группы. *Эффективность и безопасность комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертонии в условиях реальной клинической практики: первые результаты российского наблюдательного исследования ЭКСТРА // Системные гипертензии 2010. № 2. С. 18–26.*

#### Информация об авторах:

**Чазова Ирина Евгеньевна** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела системных гипертензий ФГУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс” Минздравсоцразвития России, президент Российской медицинского общества по артериальной гипертонии;

**Фомин Виктор Викторович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и профболезней МПФ, декан факультета довузовского образования ГОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова” Минздравсоцразвития России.  
E-mail: fomin\_vic@mail.ru;

**Разуваева Маргарита Александровна** – аспирант кафедры терапии и профболезней МПФ ГОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова” Минздравсоцразвития России.

**Вигдорчик Алексей Владимирович** – кандидат медицинских наук, старший медицинский советник по кардиологии Новартис Фарма Россия