

Плохо контролируемая артериальная гипертензия и гиперальдостеронизм: насколько актуально для реальной клинической практики?

Д.м.н., профессор

Екатерина Иосифовна Тарловская

г. Нижний Новгород

Приволжский Исследовательский Медицинский Университет

Определение резистентной гипертензии 2018

- **Среднее офисное АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.** у пациентов, принимающих ≥ 3 или антигипертензивных препаратов разных классов в оптимальных дозах, включая диуретик
- **Распространенность** резистентной АГ - **13%**
- Распространенность резистентной АГ с использованием мишени АД **$< 130/80$ мм рт. ст.** - $13\% + 4\% = \mathbf{17\%}$
- **Риск ИМ, инсульта, 5 ст. ХБП и смерти** при резистентной АГ в **2 - 6 раз выше**

Неконтролируемая АГ

- **Не является синонимом** резистентной АГ
- Включает пациентов, у которых отсутствует контроль АД в связи с **плохой приверженностью** и / или **неадекватным режимом лечения**, а также пациентов с **истинным сопротивлением** лечению

Уточненное определение резистентной АГ

- Лечение 3 или более адекватно дозированными антигипертензивными препаратами
- **Подтверждение того, что пациент действительно принимает лекарства**
- Документация о том, что АД не контролируется вне офиса

Приверженность к терапии пациентов с неконтролируемой АГ: опросник ММАС-8



Abegaz TM1, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017 Jan;96(4):e5641.

Характеристики пациента, связанные с резистентной АГ

Старость
Высокое исходное АД
Тучность
Чрезмерное употребление соли
Хроническая болезнь почек
Диабет
Гипертрофия левого желудочка
Черная раса
Женский пол
Злоупотребление алкоголем

[Circulation](#). 2008 Jun 24;117(25):e510-26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189141.

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.

[Calhoun DA](#), [Jones D](#), [Textor S](#), [Goff DC](#), [Murphy TP](#), [Toto RD](#), [White A](#), [Cushman WC](#), [White W](#), [Sica D](#), [Ferdinand K](#), [Giles TD](#), [Falkner B](#), [Carey RM](#); American Heart Association Professional Education Committee.

Table 5. Recommendations for Managing Resistant Hypertension and Improving Hypertension Management*

2017г.

Management of resistant hypertension

Подтвердить резистентность к лечению

Исключить псевдорезистентность

Выявить и нормализовать факторы образа жизни

Исключить или минимизировать вмешивающиеся препараты

Оценить возможность вторичной АГ

Усилить диуретическую терапию (хлорталидон или индапамид вместо гидрохлортиазида)

Добавить антагонисты МКР

Добавить препараты с другим механизмом действия

Использовать петлевые диуретики при ХБП

[Ann Intern Med.](#) 2018 Jan 23. doi: 10.7326/M17-3203. [Epub ahead of print] Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline. Carey RM¹, Whelton PK¹; 2017 ACC/AHA Hypertension Guideline Writing Committee.

Вторичные причины резистентной АГ

Частые

Первичный гиперальдостеронизм

Почечная паренхиматозная болезнь

Обструктивное апноэ во сне

Стеноз почечной артерии

Редкие

Феохромоцитома

Болезнь Кушинга

Гиперпаратиреозидизм

Аортальная коарктация

[Circulation](#). 2008 Jun 24;117(25):e510-26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189141.

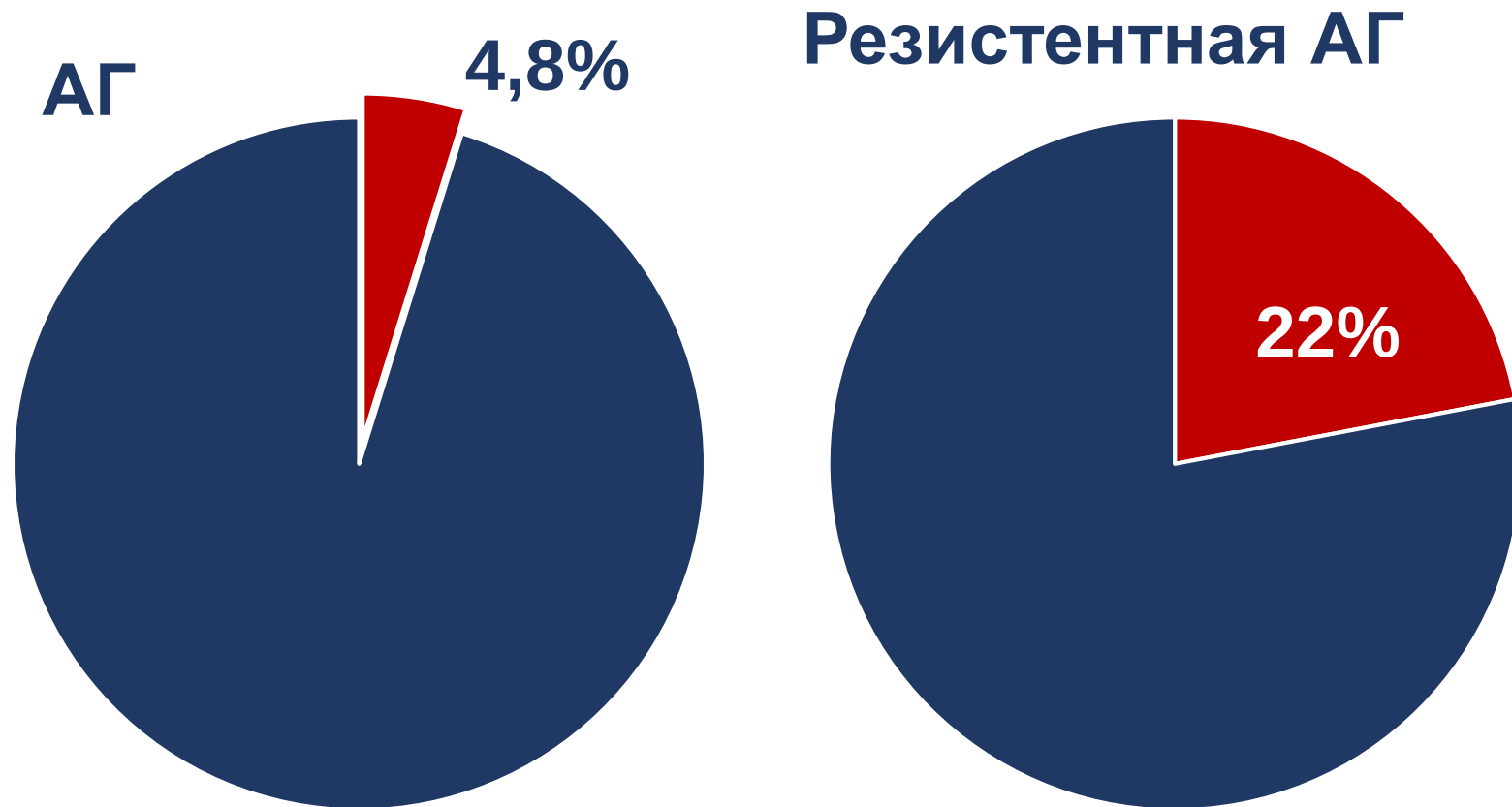
Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research.

[Calhoun DA](#), [Jones D](#), [Textor S](#), [Goff DC](#), [Murphy TP](#), [Toto RD](#), [White A](#), [Cushman WC](#), [White W](#), [Sica D](#), [Ferdinand K](#), [Giles TD](#), [Falkner B](#), [Carey RM](#); [American Heart Association Professional Education Committee](#).

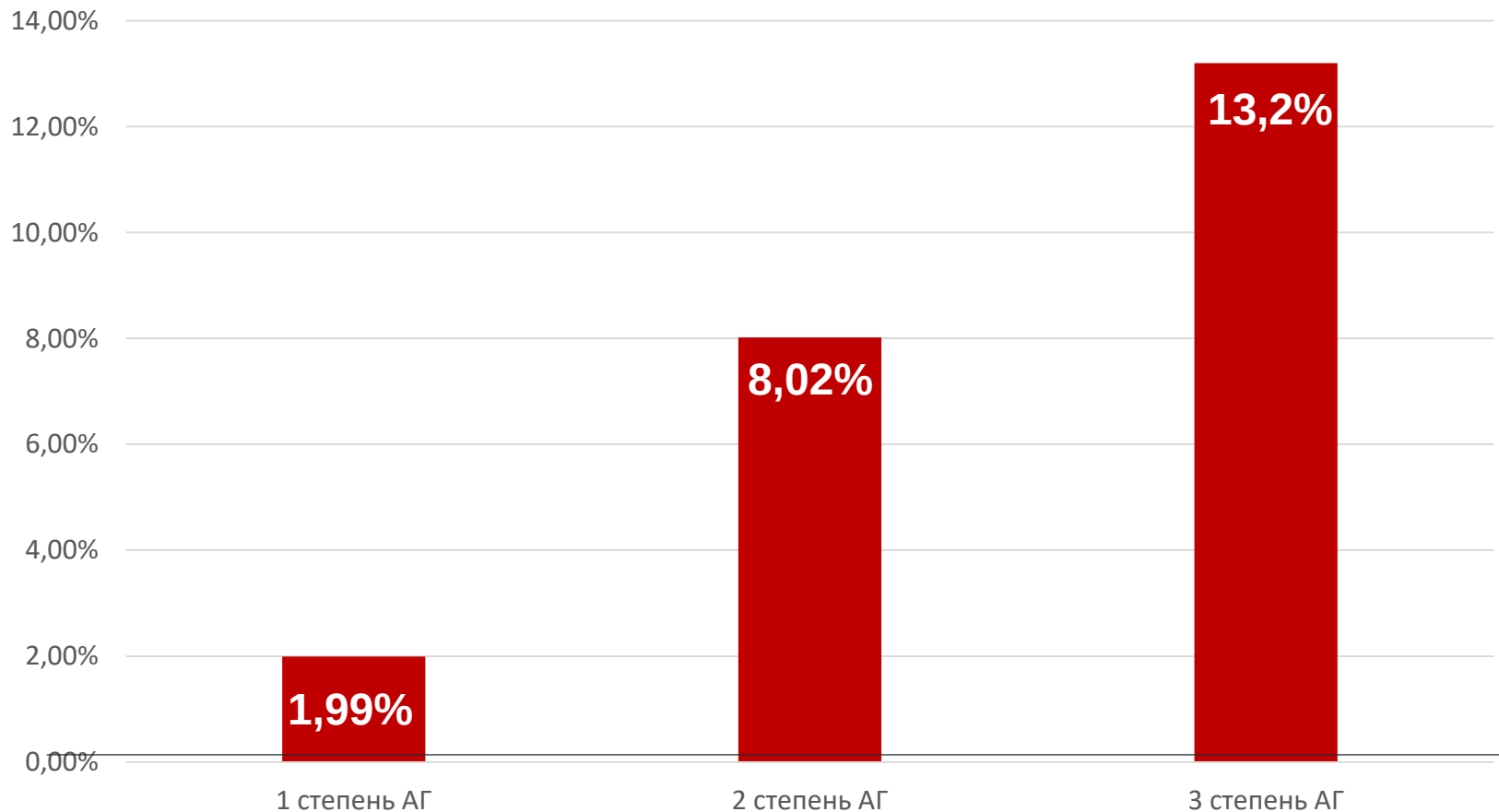
Формы первичного гиперальдостеронизма

Форма	Встречаемость %
Альдостерон-продуцирующая аденома надпочечника (синдром Конна)	30-50
Идиопатический гиперальдостеронизм при 2-х сторонней гиперплазии надпочечников	45-65
Односторонняя гиперплазия надпочечника	<2
Альдостерон-продуцирующая карцинома	<1
Опухоль яичников, продуцирующая альдостерон	<1
Семейный гиперальдостеронизм 1-го типа глюкокортикоид подавляемый	<2
Семейный гиперальдостеронизм 2-го типа	<2

Распространенность первичного гиперальдостеронизма при АГ



Распространенность первичного гиперальдостеронизма в зависимости от тяжести АГ



Whaley-Connell A1, Johnson MS, Sowers JR. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. Prog Cardiovasc Dis. 2010 Mar-Apr;52(5):401-9.

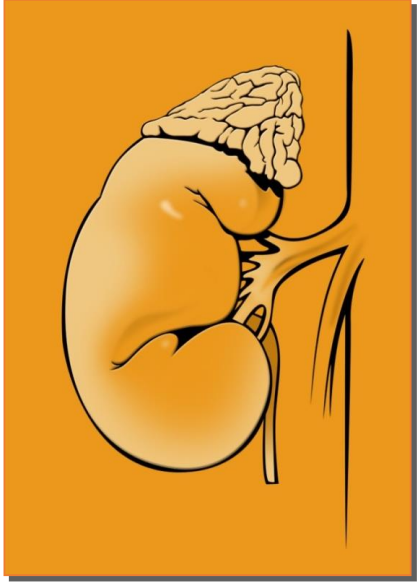
Особенности диагностики первичного гиперальдостеронизма при АГ

- Уровень **калия** в сыворотке крови **редко был низким** у пациентов с подтвержденным первичным альдостеронизмом
- **гипо-К-емия** является **поздним проявлением расстройства**, которому предшествует развитие АГ

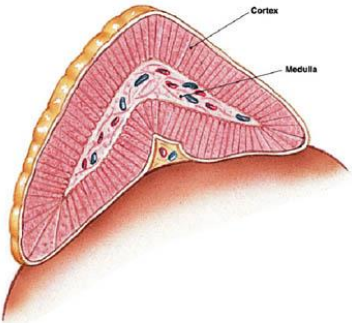
Гиперальдостеронизм и резистентная АГ

- В целом пациенты с резистентной АГ, но без первичного гиперальдостеронизма имеют **более высокие уровни альдостерона и кортизола**
- Общий стимулятор - **кортикотропин** способствует **избыточному синтезу альдостерона и кортизола** у пациентов с резистентной АГ

Классические представления о роли альдостерона



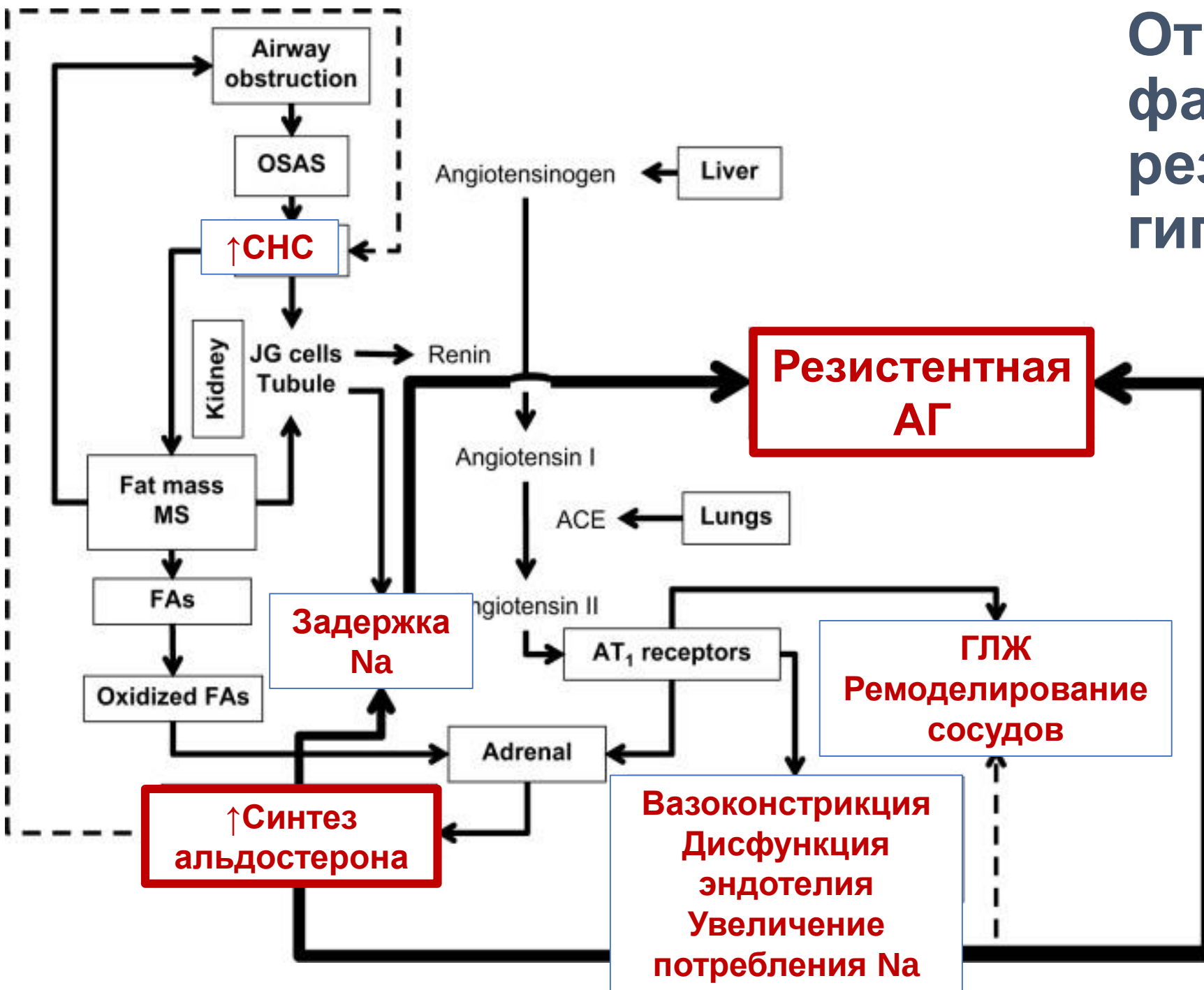
- Известен более 50 лет.
- Альдостерон, гормон клубочковой зоны надпочечников, вырабатывается в ответ на стимуляцию А II, калием и АКТГ
- Активирует МК рецепторы в цитоплазме
- Действует на уровне дистальных канальцев нефрона, вызывая
 - **Абсорбцию ионов Na^+ и воды**
 - **Экскрецию K^+**
 - **Задержку жидкости в организме и повышение АД**



Новая парадигма для альдостерона:

- **Альдостерон играет важную роль в патогенезе:**
 - метаболического синдрома и сахарного диабета
 - резистентной АГ
 - ХБП
 - Миокардиофиброза и ГЛЖ
 - Фибрилляции предсердий
- **Будущие усилия следует сосредоточить на дальнейшем изучении роли блокады минералокортикоидных рецепторов в управлении метаболическим синдромом и резистентной АГ**

Отношения между факторами резистентной гипертонии



[Vasc Health Risk Manag.](#) 2017 Oct 16;13:403-411. doi: 10.2147/VHRM.S138599. eCollection 2017.
Managing resistant hypertension: focus on mineralocorticoid-receptor antagonists.
[Yugar-Toledo JC](#)¹, [Modolo R](#)², [de Faria AP](#)², [Moreno H](#)².

Table 5. Recommendations for Managing Resistant Hypertension and Improving Hypertension Management*

2017г.

Management of resistant hypertension

Подтвердить резистентность к лечению

Исключить псевдорезистентность

Выявить и нормализовать факторы образа жизни

Исключить или минимизировать вмешивающиеся препараты

Оценить возможность вторичной АГ

Усилить диуретическую терапию (хлорталидон или индапамид вместо гидрохлортиазида)

Добавить антагонисты МКР

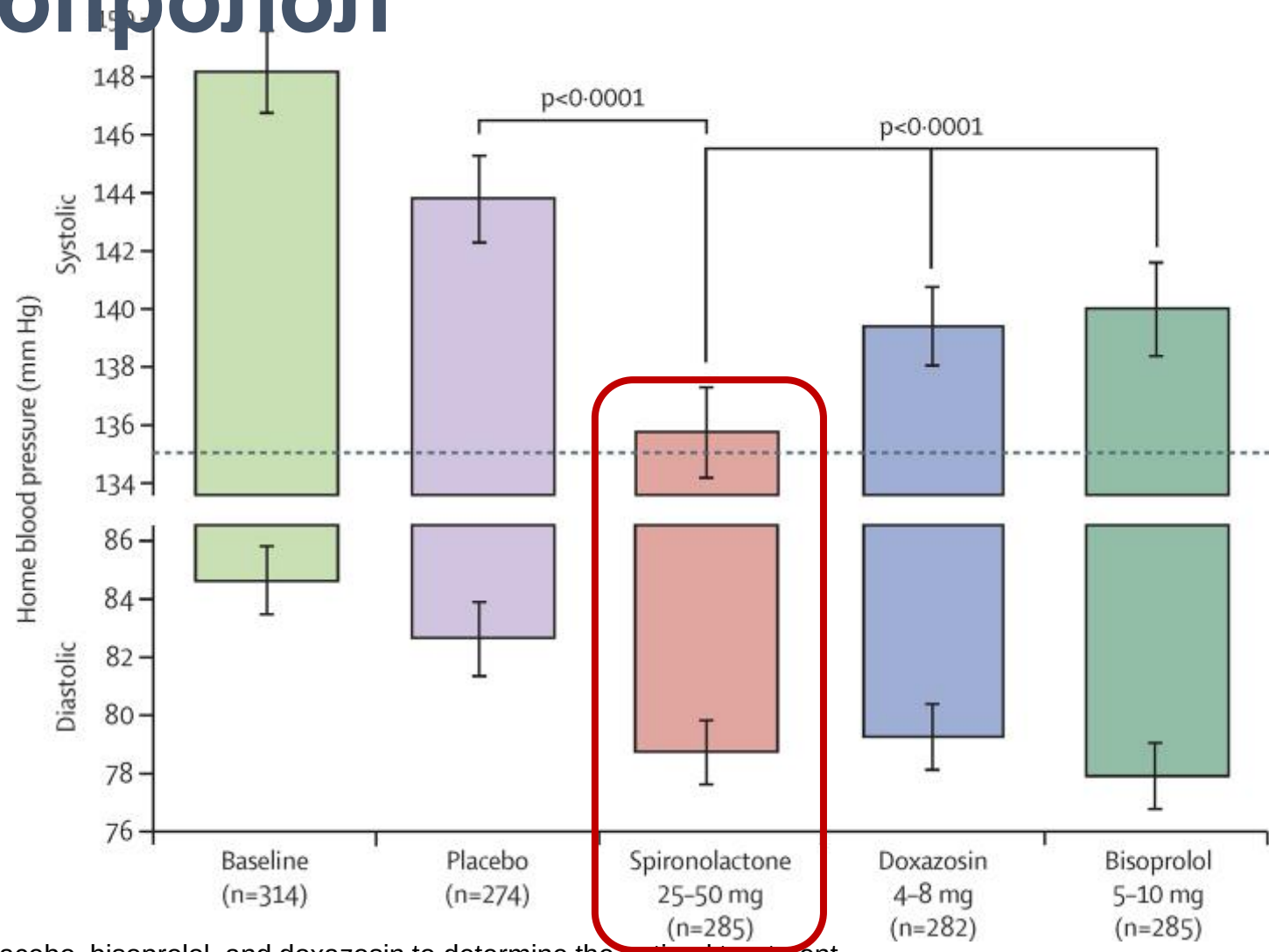
Добавить препараты с другим механизмом действия

Использовать петлевые диуретики при ХБП

[Ann Intern Med.](#) 2018 Jan 23. doi: 10.7326/M17-3203. [Epub ahead of print] Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline. [Carey RM](#)¹, [Whelton PK](#)¹; [2017 ACC/AHA Hypertension Guideline Writing Committee.](#)

РКИ PATHWAY-2: динамика домашнего САД и ДАД спиронолактон vs доксазозин vs бисопролол

294 пациентов с
резистентной АГ,
получавшие
ИАПФ + БКК + Д



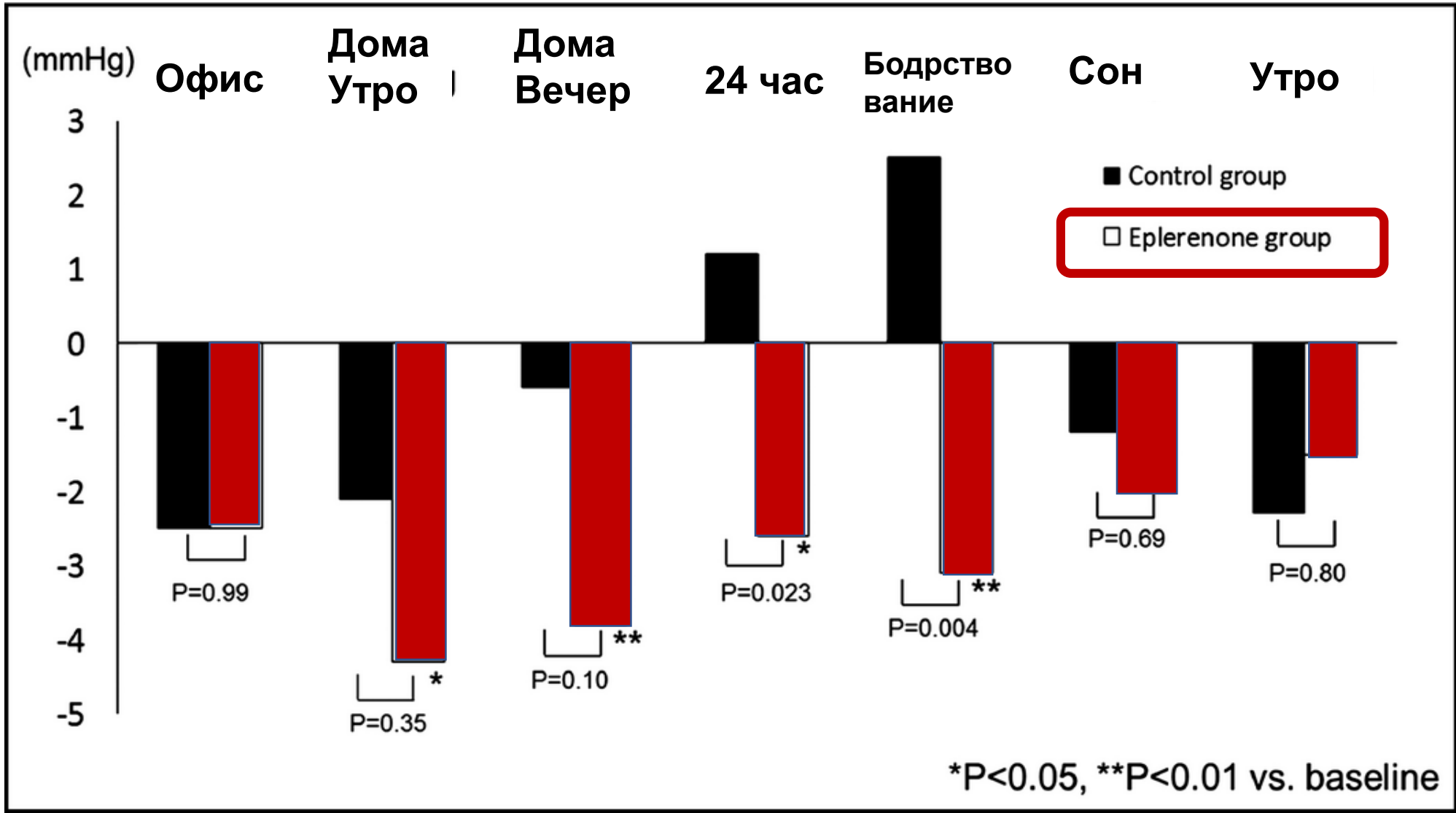
Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet. 2015;386(10008):2059–2068.

Спиронолактон и резистентная АГ

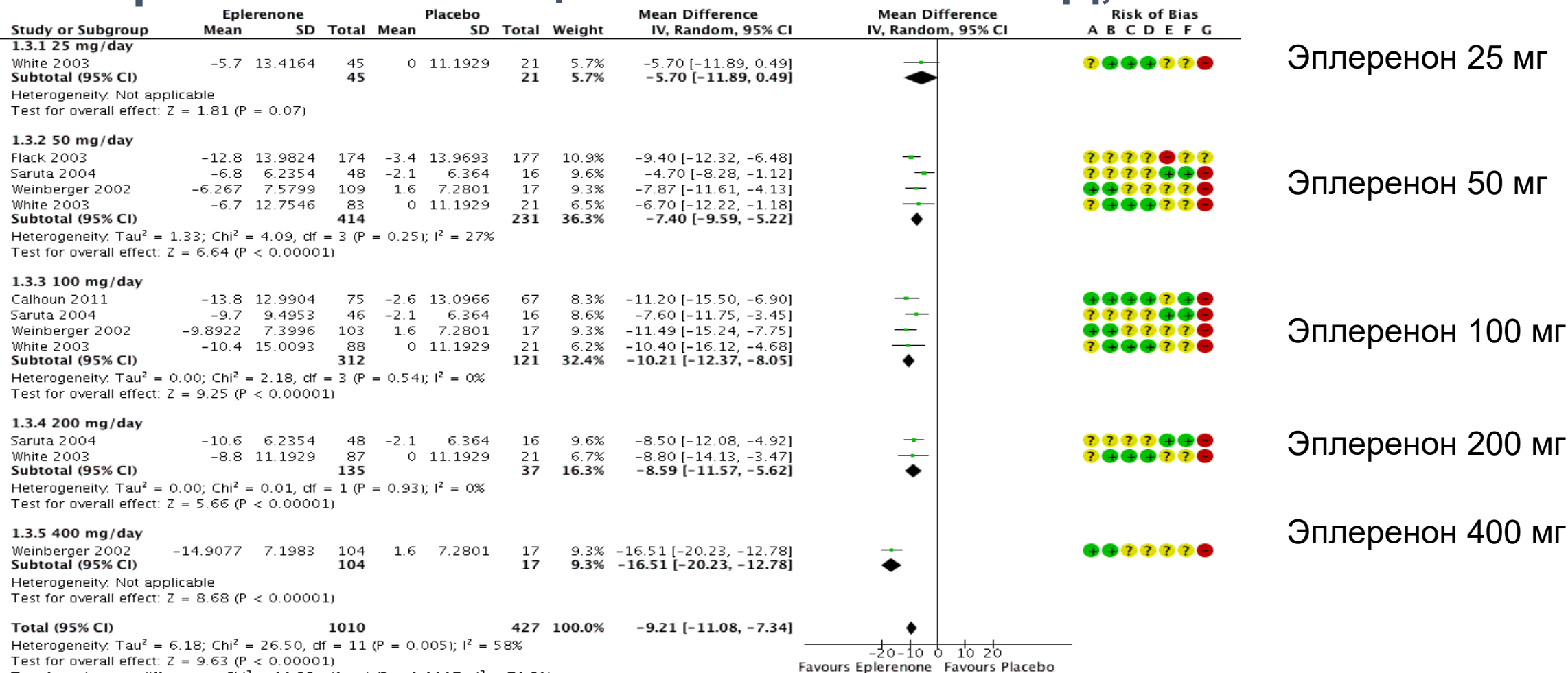
- Многие исследования подтвердили важность добавления спиронолактона к антигипертензивной терапии пациентов с резистентной АГ
- **Частота гинекомастии и боли в груди у пациентов, принимавших этот препарат, была значительной**

1. Calhoun DA. Low-dose aldosterone blockade as a new treatment paradigm for controlling resistant hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2007;9(1 Suppl 1):19–24.
2. Gaddam KK, Pratt-Ubunama MN, Calhoun DA. Aldosterone antagonists: effective add-on therapy for the treatment of resistant hypertension. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2006;4(3):353–359.
3. Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension and aldosteronism. Curr Hypertens Rep. 2007;9(5):353–359.
4. Jansen PM, Danser AH, Imholz BP, van den Meiracker AH. Aldosterone-receptor antagonism in hypertension. J Hypertens. 2009;27(4):680–691.
5. Das G, De P. Aldosterone renin ratio in patients with resistant hypertension. QJM. 2010;103(11):897–899

Эффективность добавления эплеренона к БКК + АРАС + Д при **резистентной АГ**, 2016г.



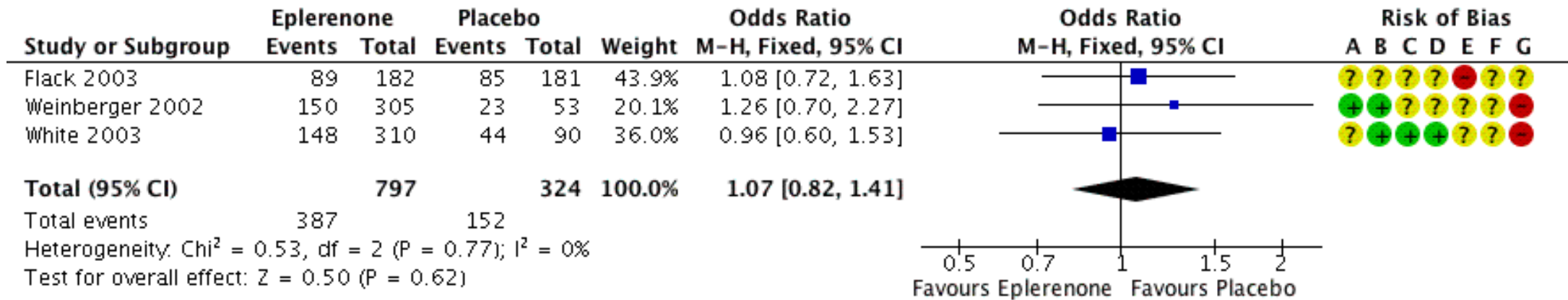
Cochrane Database of Systematic Reviews монотерапия эплереноном vs плацебо: влияние на САД, 2017г.



Суточные дозы эплеренона варьировались от 25 мг до 400 мг

Cochrane Database of Systematic Reviews

монотерапия эплереноном vs плацебо: любое неблагоприятное событие, 2017г.



Risk of bias legend

- (A) Sequence Generation
- (B) Allocation concealment
- (C) Blinding of participants and personnel
- (D) Blinding of outcome assessors
- (E) Incomplete outcome data
- (F) Selective outcome reporting
- (G) Other sources of bias

Суточные дозы эплеренона варьировались от 25 мг до 400 мг

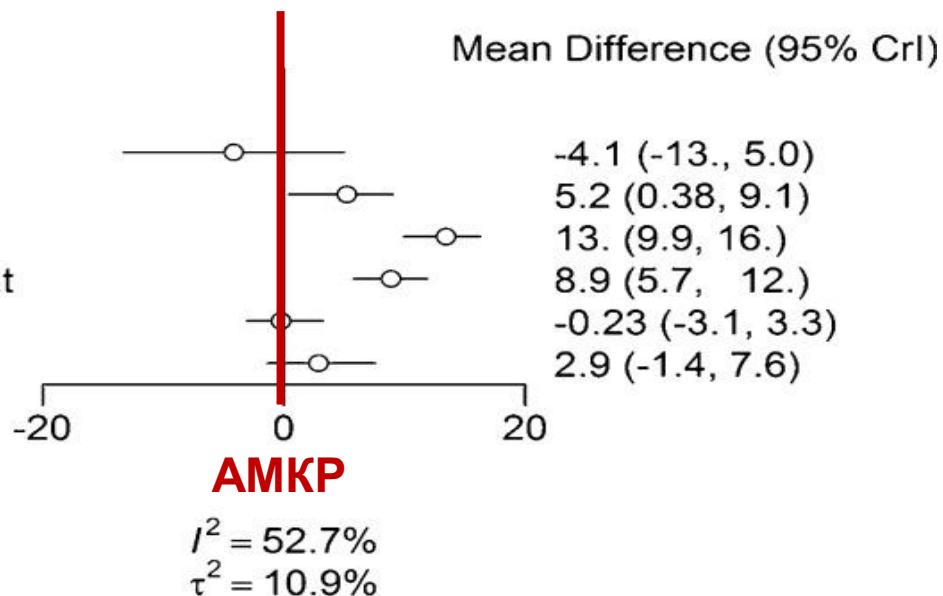
Новые методики лечения резистентной АГ

- Darusentan - селективный антагонист рецептора эндотелина
- Центральный подвздошный артерио-венозный анастомоз (САА)
- Денервация почечных артерий
- Sham – ложная хирургия

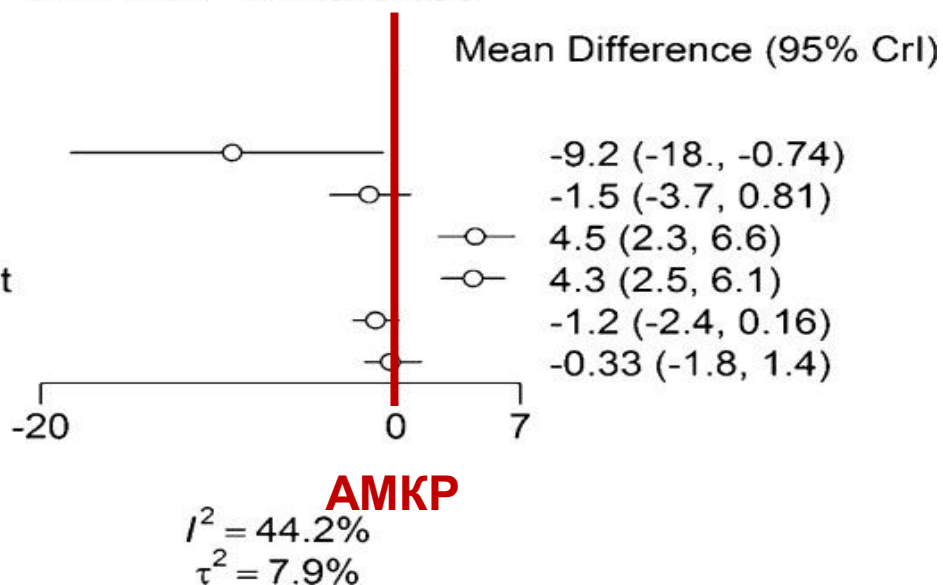
1. Black HR, Bakris GL, Weber MA, Weiss R, Shahawy ME, Marple R, et al. Efficacy and Safety of Darusentan in Patients With Resistant Hypertension: Results From a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Dose-Ranging Study. *Am J Clin Hypn.* 2007;9(10):760–9. doi: 10.1111/j.1524-6175.2007.07244.x.
2. Lobo MD, Sobotka PA, Stanton A, Cockcroft JR, Sulke N, Dolan E, et al. Central arteriovenous anastomosis for the treatment of patients with uncontrolled hypertension (the ROX CONTROL HTN study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9978):1634–41. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62053-5.
3. Pancholy SB, Shantha GPS, Patel TM, Sobotka PA, Kandzari DE. Meta-analysis of the effect of renal denervation on blood pressure and pulse pressure in patients with resistant systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2014;114(6):856–61. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.06.018.

a**24h SBP Difference****Compared with MRA**

CAA
 Darusentan
 Medication_placebo
 No_additional_treatment
 Renal_denervation
 Sham

**b****24h DBP Difference****Compared with MRA**

CAA
 Darusentan
 Medication_placebo
 No_additional_treatment
 Renal_denervation
 Sham



Эффективность различных вариантов лечения резистентной АГ по сравнению с АМКР, сетевой мета- анализ

[J Gen Intern Med.](#) 2017
 Aug;32(8):921-930. doi:
 10.1007/s11606-017-4000-7. Epub
 2017 Mar 8.

**A Network Meta-Analysis of
 Clinical Management Strategies for
 Treatment-Resistant Hypertension:
 Making Optimal Use of the
 Evidence.** [Makai P](#)¹, [IntHout](#)
[J](#)², [Deinum J](#)², [Jenniskens K](#)³, [Wilt](#)
[GJV](#)².

Table 5. Recommendations for Managing Resistant Hypertension and Improving Hypertension Management*

2017г.

Management of resistant hypertension

Подтвердить резистентность к лечению

Исключить псевдорезистентность

Выявить и нормализовать факторы образа жизни

Исключить или минимизировать вмешивающиеся препараты

Оценить возможность вторичной АГ

Усилить диуретическую терапию (хлорталидон или индапамид вместо гидрохлортиазида)

Добавить антагонисты МКР

Добавить препараты с другим механизмом

Использовать петлевые диуретики при ХБП

[Ann Intern Med.](#) 2018 Jan 23. doi: 10.7326/M17-3203. [Epub ahead of print] Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline. [Carey RM](#)¹, [Whelton PK](#)¹; [2017 ACC/AHA Hypertension Guideline Writing Committee.](#)



Резистентная АГ, 2018

Рекомендации	Класс	Уровень
Усилить меры по коррекции образа жизни, особенно снижение потребления NaCl	I	B
Добавить низкие дозы спиронолактона к схеме лечения	I	A
При непереносимости спиронолактона, усилить диуретическую терапию эплереноном , амилоридом, более высокими дозами тиазидных и тиазидо-подобных диуретиков или петлевыми диуретиками	I	B
Или добавить бисопролол или доксазозин	I	B

Основная стратегия лечения неосложненной АГ

1 таб

Начало терапии
2-я комбинация

ИАПФ или АРА + БКК или диуретик

Рассмотрите 1 препарат при АГ 1 ст. и низком риске (САД<150) или возраст ≥80 или хрупкий пациент

1 таб

Шаг 2
3-я комбинация

ИАПФ или АРА + БКК + диуретик

2 таб

Шаг 3
3-я комбинация +
спиронолактон
или другие

Резистентная АГ
Добавить спиронолактон 25-50 мг
или другой диуретик,
альфа-блокатор или ББ

Направить в
специализированный
центр для дальнейшего
обследования

Бета-блокаторы

Рассмотреть ББ на любом шаге, при показаниях: СН, стенокардия, ПИКС, ФП, женщины, планирующие беременность