

© О.Б. Кузьмин, В.В. Жежа, Л.Н. Ландарь, О.А. Салова, 2019

УДК[616.12-008.331.1 : 616.61-036.12]-036.8-08.224

Для цитирования: Кузьмин О.Б., Жежа В.В., Ландарь Л.Н., Салова О.А. Резистентная артериальная гипертензия у пациентов с хронической болезнью почек: распространенность, прогностическое значение, причины и подходы к антигипертензивной терапии. Нефрология 2019; 23 (1): 37–44. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-37-44

For citation: Kuzmin O.B., Zhezha V.V., Landar L.N., Salova O.A. Resistant arterial hypertension in patients with chronic kidney disease: prevalence, prognostic significance, reasons and approaches to antihypertensive therapy. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (1): 37–44 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-1-37-44

*О.Б. Кузьмин^{*1}, В.В. Жежа¹, Л.Н. Ландарь¹, О.А. Салова²*

РЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, ПРИЧИНЫ И ПОДХОДЫ К АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

¹Кафедра фармакологии Оренбургского государственного медицинского университета, Россия; ²Городская клиническая больница №1 г. Оренбурга, Россия

O.B. Kuzmin¹, V.V. Zhezha¹, L.N. Landar¹, O.A. Salova²

RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE: PREVALENCE, PROGNOSTIC SIGNIFICANCE, REASONS AND APPROACHES TO ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

¹Department of pharmacology Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia, ²Orenburg City Clinical Hospital №1, Orenburg, Russia

РЕФЕРАТ

Резистентная к лекарственной терапии артериальная гипертензия (АГ) представляет собой фенотип неконтролируемой АГ, при которой у пациентов, получающих не менее 3-х антигипертензивных препаратов, включая диуретик, сохраняется АД выше целевого уровня. Первоначально для обозначения резистентной АГ использовался также термин «рефрактерная АГ». Однако в последнее время рефрактерная АГ выделена в отдельный фенотип трудно поддающийся лечению АГ, который определяется как недостаточный контроль целевого АД, несмотря на применение не менее 5-ти различных по механизму антигипертензивного действия препаратов, включая длительно действующий диуретик и антагонист минералокортикоидных рецепторов. Резистентная АГ выявляется у 10–15 % всех гипертензивных больных, получающих медикаментозную терапию, и часто встречается у лиц с хронической болезнью почек. АГ может быть причиной и/или следствием повреждения почек и характерна для большинства пациентов с хронической болезнью почек. Отсутствие контроля целевого АД у значительной части гипертензивных больных с ХБП, получающих не менее 3-х антигипертензивных препаратов различного механизма действия, свидетельствует о недостаточной эффективности антигипертензивной терапии, которая не только ускоряет потерю функции почек, но и существенно ухудшает прогноз, способствуя у таких лиц повышению риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений. В обзоре представлены данные о распространенности, прогностическом значении резистентной АГ у пациентов с хронической болезнью почек, особенностях ее формирования и подходах к повышению эффективности антигипертензивной терапии в этой популяции больных.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, резистентная артериальная гипертензия, распространенность, прогноз, антигипертензивная терапия

ABSTRACT

Arterial hypertension (AH) resistant to drug therapy is the phenotype of uncontrolled AH, in which patients receiving at least 3 antihypertensive drugs, including a diuretic, maintain blood pressure above the target level. Initially, the term refractory hypertension was also used to refer to resistant hypertension. Recently, however, refractory hypertension has been isolated into a separate phenotype of difficult to treat hypertension, which is defined as insufficient control of target blood pressure, despite the use of at least 5 different mechanisms of antihypertensive drugs, including long-acting diuretic and antagonist of mineralocorticoid receptors. Resistant hypertension is detected in 10–15 % of all hypertensive patients receiving drug therapy, and is often found in patients with chronic kidney disease. Hypertension can be a cause and/or consequence of kidney damage and is typical of most patients with chronic kidney disease. The lack of control of target blood pressure in a significant proportion of hypertensive patients with CKD who receive at least 3 antihypertensive drugs of different mechanisms of action indicates a lack of effectiveness of antihypertensive therapy, which not only accelerates the loss of renal function, but also significantly worsens the prognosis, contributing to such people risk of cardiovascular and renal complica-

*Кузьмин О.Б. 460000, Россия, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7.
Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (3532)774-966; E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru

tions. The review presents data on the prevalence, prognostic value of resistant hypertension in patients with chronic kidney disease, features of its formation and approaches to increasing the effectiveness of antihypertensive therapy in this patient population.

Keywords: chronic kidney disease, resistant arterial hypertension, prevalence, prognosis, antihypertensive therapy

Резистентная к лекарственной терапии артериальная гипертензия (АГ) представляет собой фенотип неконтролируемой АГ, при которой у пациентов, получающих не менее 3 антигипертензивных препаратов, включая диуретик, сохраняется АД выше целевого уровня [1–3]. Первоначально для обозначения резистентной АГ использовался также термин «рефрактерная АГ». Однако в последнее время рефрактерная АГ выделена в отдельный фенотип трудно поддающейся лечению АГ, который определяется как недостаточный контроль целевого АД, несмотря на применение не менее 5 различных по механизму антигипертензивного действия препаратов, включая длительно действующий диуретик и антагонист минералкортикоидных (МК) рецепторов [2, 3, 5]. Согласно результатам, полученным в крупных популяционных исследованиях, резистентная АГ выявляется у 10–15 % всех гипертензивных больных, получающих медикаментозную терапию, и наиболее часто встречается у лиц с ожирением, сахарным диабетом (СД) и хронической болезнью почек (ХБП) [6–8].

Артериальная гипертензия может быть причиной и/или следствием повреждения почек и характерна для большинства пациентов с ХБП. По данным исследования CRIC, включавшего 3367 больных с С2–С4 стадиями ХБП, АГ встречается у 85,7 % пациентов, из которых 40,4 % составляют лица с АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., несмотря на длительный прием ≥ 3 антигипертензивных препаратов, включая тиазидный или петлевой диуретик [9]. Отсутствие контроля целевого АД у значительной части гипертензивных больных с ХБП, получающих ≥ 3 антигипертензивных препаратов различного механизма действия, свидетельствует о недостаточной эффективности антигипертензивной терапии, которая не только ускоряет потерю почечной функции, но и существенно ухудшает прогноз, способствуя у таких лиц повышению риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений.

В обзоре представлены данные о распространенности, прогностическом значении резистентной АГ у больных с ХБП, особенностях ее формирования и подходах к повышению эффективности антигипертензивной терапии в этой популяции пациентов.

Распространенность и прогностическое значение резистентной АГ у больных с хронической болезнью почек

В последнее время выполнены ряд крупных клинических исследований, посвященных оценке распространенности резистентной АГ и ее связи с клиническими исходами в популяции больных с ХБП.

Одной из первых таких работ стал фрагмент исследования REGARDS, в котором оценивалась распространенность резистентной АГ в зависимости от тяжести повреждения почек у 3134 гипертензивных больных с ХБП, выделенных из 10 700 участников исследования. В результате выяснилось, что количество выявленных пациентов с неконтролируемой АГ до уровня 140/90 мм рт. ст. возрастает по мере потери почечной функции и в группах больных с СКФ ≥ 60 , 45–59 и < 45 мл/мин/1,73 м² составляет 15,8, 24,9 и 33,4 % соответственно. Аналогичные показатели в группах лиц с отношением альбумин/креатинин в моче 10–29, 30–299 и ≥ 300 мг/г креатинина составили 20,8, 27,7 и 48,3 % соответственно. Проведенные расчеты подтвердили, что в указанных группах больных с альбуминурией риск выявления резистентной АГ увеличивается по сравнению с пациентами, имеющими отношение альбумин/креатинин мочи < 10 мг/г креатинина, в 1,54, 1,76 и 2,44 раза соответственно [10].

В популяционном исследовании MASTERPLAN, посвященном выяснению распространенности резистентной АГ и оценке ее влияния на смертность, сердечно-сосудистые и почечные исходы, участвовали 788 пациентов преимущественно с С2–С4 стадиями ХБП. Частота выявления резистентной АГ, оцениваемой как сохранение АД выше 130/80 мм рт. ст. при назначении ≥ 3 антигипертензивных средств, включая диуретик, составила 34 %. К концу 5-летнего периода наблюдения установлено, что риск общей смертности у таких больных по сравнению с лицами с контролируемой АГ увеличивается в 1,86 раза, в то время как риск достижения суммарной конечной точки, включающей инфаркт миокарда, мозговые инсульты, смерть от сердечно-сосудистых причин, и риск перехода ХБП в конечную стадию заболевания возрастают в 1,53 и 2,27 раза соответственно [11].

Наиболее крупным стало исследование CRIC, в одном из фрагментов которого специально изучалась частота выявления резистентной АГ и ее связь с факторами риска и клиническими исходами у 3367 гипертензивных пациентов с С2–С4 стадиями ХБП. В этой популяции больных количество лиц с АД выше 140/90 мм рт. ст., несмотря на длительный прием ≥ 3 антигипертензивных препаратов, включая диуретик, составило в среднем 40,4 % и пропорционально увеличивалось по мере нарушения функции почек, достигая 54,2 % в группе пациентов с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м². Расчеты показали, что снижение СКФ на 5 мл/мин/1,73 м² в течение 57 мес наблюдения сопровождается увеличением риска выявления неконтролируемой АГ на 14 %. Полученные результаты подтвердили также, что между резистентной АГ у больных с ХБП и неблагоприятными сердечно-сосудистыми и почечными исходами существует прямая связь. Для таких пациентов риск общей смертности возрастает в 1,66 раза, риск достижения суммарной конечной точки, включающей основные сердечно-сосудистые осложнения, – в 1,38 раза и риск неблагоприятных почечных исходов (снижение СКФ ≥ 50 % и переход в конечную стадию ХБП) – в 1,28 раза [9].

Вполне очевидно, что резистентная к лекарственной терапии АГ, которая встречается у 30–50 % гипертензивных больных с ХБП и характеризуется повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов, остается во многом нерешенной клинической проблемой нефрологии.

Особенности формирования резистентной АГ у пациентов с хронической болезнью почек

Резистентная АГ характерна в основном для вторичных форм АГ, к которым относится и нефрогенная АГ, формирующаяся у больных с ХБП [1]. Включение почек в патогенез нефрогенной АГ в значительной степени обусловлено нарушением механизма прессорного натрийуреза, благодаря которому почки выполняют функцию «баростата» сердечно-сосудистой системы, поддерживающего АД на уровне, необходимом для сохранения водно-солевого и циркуляторного гомеостаза организма. Воздействие на почки генетических, нейрогуморальных и других факторов, увеличивающих реабсорбцию натрия в различных сегментах нефрона, ведет к подавлению механизма прессорного натрийуреза и сдвигу кривой перфузионное давление/натрийурез в сторону более высокого уровня АД, который обеспечивает восстановление способности почек поддерживать

в организме нормальный баланс натрия и объем внеклеточной жидкости [12].

Патогенетические механизмы, участвующие в формировании резистентной АГ у пациентов с ХБП, недостаточно изучены, но предполагается, что основной ее причиной является солечувствительная АГ, которая протекает на фоне повышенного потребления соли и нормальной или даже сниженной активности ренина в плазме крови [13]. Подавление прессорного натрийуреза при этой форме АГ происходит в отличие от солерезистентной АГ в основном благодаря избыточному увеличению реабсорбции натрия в дистальном сегменте нефрона, включая толстое восходящее колено петли Генле, и сопровождается задержкой жидкости, характерной для резистентной АГ [14–16].

Во многих случаях формирование АГ у таких лиц связано с повышенной активностью Na^+ , Cl^- -котранспортера апикальных мембран клеток дистальных канальцев и/или дисфункцией МК-рецепторов и чувствительных к диуретику амилориду эпителиальных натриевых каналов (ENaC), осуществляющих транспорт натрия через апикальную мембрану клеток собирательных трубок. Экспериментальные данные, полученные в последнее время, подтверждают, что в патогенез солечувствительной АГ включаются, в частности, внутриклеточные сигнальные пути, связанные с возбуждением β_2 -адренорецепторов, контролирующей активность Na^+ , Cl^- -котранспортера в клетках дистальных канальцев, и активация ENaC, обусловленная стимуляцией альдостероном МК-рецепторов клеток собирательных трубок [17, 18]. Становится поэтому все более очевидным, что альдостерон не только участвует в воспалительном и фибротическом повреждении почечной ткани, но и прямо вовлекается в механизм повышения АД у гипертензивных больных с ХБП. Об этом говорят результаты мета-анализа 21 клинического исследования, в которых добавление блокаторов МК-рецепторов спиронолактона или эплеренона к обычной лекарственной терапии, включающей ингибиторы АПФ (иАПФ) или блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов (БРА), вызывает к концу наблюдения у пациентов с ХБП дополнительный антигипертензивный эффект, который сопровождается значительным снижением потери альбуминов с мочой [19]. Аналогичные данные получены и при оценке результатов применения этих препаратов у 1549 больных с ХБП из почечного регистра Cochrane, получавших ранее в течение длительного времени иАПФ/БРА и другие антигипертензивные средства [20].

Характерной чертой резистентной АГ является избыточная задержка жидкости, которая способствует формированию объем-зависимой АГ [5]. Потеря функции почек у больных с ХБП, ведущая к снижению фильтрации натрия в клубочках и непропорциональному увеличению его реабсорбции в почечных канальцах, также сопровождается нарастающим увеличением объема внеклеточной жидкости. По данным, полученным с помощью биоимпедансной спектроскопии, из 338 обследованных больных с С3–С5 стадиями ХБП объемная перегрузка, превышающая 7 % от эволюмического объема внеклеточной жидкости, выявляется у 52 % пациентов и тесно коррелирует в течение 2,1 года наблюдения с маркерами воспаления, циркулирующими в крови, повышением систолического АД и величиной альбуминурии [21]. Количество пациентов с избыточной задержкой жидкости, так же как и тяжесть гипергидратации, увеличивается по мере ухудшения функции почек, достигая максимального значения 60,3 % у додиализных больных с С5 стадией ХБП [22]. Объемная перегрузка, выявляемая у больных с ХБП с помощью биоимпедансной спектроскопии, ассоциирована с более высоким АД, повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений и ускоренной потерей функции почек, оцениваемой по суммарной конечной точке, включающей снижение СКФ ≥ 50 % и переход ХБП в конечную стадию заболевания [22–24].

С учетом этих данных имеются основания полагать, что в патогенезе резистентной АГ у пациентов с ХБП могут участвовать такие факторы, как повышенная чувствительность к соли, увеличение реабсорбции натрия в дистальных сегментах нефрона, связанное с избыточным действием альдостерона, и задержка жидкости, способствующая формированию объем-зависимой АГ.

Подходы к антигипертензивной терапии резистентной АГ у больных с хронической болезнью почек

Согласно последним рекомендациям по ведению больных с нарушенной функцией почек, целевое АД для пациентов с ХБП диабетического и недиабетического происхождения и альбуминурией A1 (< 30 мг/24 ч) составляет $\leq 140/90$ мм рт. ст., снижаясь до рекомендуемого при условии мониторингирования СКФ $\leq 130/80$ мм рт. ст., если у таких лиц альбуминурия возрастает до степени A2 (> 30 мг/24 ч) или, тем более, достигает степени альбуминурии A3 (> 300 мг/24 ч) [25, 26].

У большинства гипертензивных больных с ХБП для эффективного контроля целевых значений АД

и уровня потери альбуминов с мочой необходимы, по крайней мере, два антигипертензивных лекарственных препарата. С этой целью в качестве препаратов первой линии используются иАПФ или заменяющие их БРА, которые, помимо антигипертензивного эффекта, обладают выраженным нефропротективным действием, замедляют прогрессирование диабетической и недиабетической нефропатии и снижают риск сердечно-сосудистых осложнений. Для достижения целевого АД и улучшения клинических исходов к ингибиторам ренин-ангиотензиновой системы (РАС) обычно добавляют с учетом уровня СКФ тиазидные (петлевые) диуретики и/или дигидропиридиновые блокаторы потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов L-типа (чаще всего амлодипин). Блокаторы β_1 -адренорецепторов, агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов и α -адреноблокаторы используются при тяжелой ХБП в качестве препаратов 3–4-го ряда [26].

Выявление у лиц с ХБП при назначении ≥ 3 антигипертензивных препаратов, включая диуретик, неконтролируемого АД предполагает необходимость использования для лечения резистентной АГ других подходов, основанных на патогенетических особенностях ее формирования.

Устранение задержки жидкости

Сохранение у гипертензивных больных с ХБП избыточной стимуляции реабсорбции натрия в дистальных сегментах нефрона, несмотря на интенсивную антигипертензивную терапию, включающую тиазидный или петлевой диуретик, является основной причиной формирующейся у них резистентной АГ. Поскольку у таких пациентов не восстанавливается способность почек экскретировать натрий и, более того, наблюдается нарастающая по мере потери функции почек задержка жидкости, главный подход к преодолению резистентной АГ должен быть, прежде всего, основан на создании в организме отрицательного баланса натрия с помощью ограничения его потребления и повышения эффективности диуретической терапии.

В связи с этим вновь обращено внимание на тиазидоподобный диуретик длительного действия хлорталидон (отечественный аналог – оксодолин), который, подобно гидрохлортиазиду, тормозит реабсорбцию натрия, подавляя активность Na^+, Cl^- -котранспортера в клетках дистальных канальцев, но по силе действия превосходит его в 1,5–2 раза. Длительность действия хлорталидона превышает 40 ч, что при однократном назначении, в отличие от гидрохлортиазида, действующего до 12 ч, обеспечивает полноценный диуретический и антигипертензивный эффекты в течение бли-

жайших суток. Более того, гидрохлортиазид эффективен при уровне СКФ > 50 мл/мин/1,73 м², в то время как хлорталидон сохраняет свою активность при СКФ 30–40 мл/мин/1,73 м² при условии отсутствия гипоальбуминемии [27]. Благодаря этим особенностям фармакодинамики, а также наличию антиоксидантных свойств, подавлению агрегации тромбоцитов, снижению проницаемости сосудистой стенки и стимуляции процессов ангиогенеза [28], хлорталидон, имея такой же профиль безопасности, превосходит гидрохлортиазид по эффективности антигипертензивной терапии и некоторым клиническим исходам в общей популяции у больных с АГ [29–31].

Первоначальные данные, полученные в небольших группах пациентов, подтверждают возможность использования хлорталидона для преодоления резистентной АГ у больных с нарушенной функцией почек, включая лиц с С3б и, возможно, С4 стадией ХБП.

В одной из таких работ изучалась эффективность хлорталидона у 58 больных с ХБП разной степени тяжести, у которых, несмотря на прием иАПФ/БРА и других недиуретических препаратов, АД сохранялось на уровне $\geq 140/90$ мм рт. ст. Для сравнения пациенты были разделены на группы с СКФ 45–59 (n=21), 30–44 (n=28) и 15–29 мл/мин/1,73 м² (n=9), в которых диуретик дополнительно назначался в фиксированной дозе 25 мг/сутки в течение 8 нед. В результате в каждой группе пациентов к концу наблюдения было отмечено достоверное снижение АД, которое в среднем составило $-18,7/7,1$, $-19,2/9,3$ и $-20,3/8,9$ мм рт. ст. соответственно. Эти данные показывают, что хлорталидон при краткосрочном добавлении к иАПФ/БРА и другим антигипертензивным средствам может сохранять высокую эффективность у лиц с С3б и даже С4 стадиями ХБП, хотя у них чаще встречается гипокалиемия и другие побочные эффекты [32].

В другое исследование были включены 26 больных с СКФ 20–45 мл/мин/1,73 м², у которых на фоне длительного приема 4 антигипертензивных препаратов, включая торасемид, сохранялось АД на уровне $152,4/82,6$ мм рт. ст. Дополнительное назначение хлорталидона «сверху» в стартовой дозе 25 мг/день, которая удваивалась каждые 4 нед, сопровождалось спустя 12 нед лечения снижением АД в среднем на $9,4/3,7$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) и ослаблением альбуминурии на 40–45 %. У 7 пациентов было выявлено 18 побочных эффектов преимущественно в виде гипокалиемии, гипонатриемии и гиперурикемии [33].

Для более точной оценки эффективности и безопасности применения хлорталидона (оксодолина) с целью устранения резистентной АГ у больных с выраженной ХБП, получающих петлевой диуретик, необходимы более крупные клинические исследования. Остается также неясным, может ли хлорталидон при назначении вместо гидрохлортиазида вызывать значимый антигипертензивный эффект у лиц с резистентной АГ с более ранними стадиями ХБП.

Ослабление избыточного действия альдостерона на почки

Прямое участие альдостерона в патогенезе резистентной АГ при ХБП связано, прежде всего, с сохранением под его влиянием избыточной стимуляции реабсорбции натрия в дистальных сегментах нефрона, которая вносит свой вклад в задержку жидкости и способствует сдвигу кривой перфузионного давления/натрийурез в сторону повышенного АД. Эти неблагоприятные эффекты обусловлены возбуждением альдостероном цитозольных МК-рецепторов, активацией в ядре процессов транскрипции и индукцией синтеза специфических белков, выполняющих функцию ENaC в клетках собирательных трубок [15, 32]. В почках больных с ХБП альдостерон вызывает также ряд неблагоприятных негеномных эффектов, которые проявляются в стимуляции процессов вялотекущего воспаления, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и прямо участвуют в потере подоцитов, увеличении проницаемости клубочкового фильтра и фибротическом повреждении тубулоинтерстициальной ткани [34, 35].

В общей популяции больных с АГ с сохраненной функцией почек добавление антагонистов МК-рецепторов спиронолактона или эплеренона к антигипертензивной терапии, включающей 3–4 лекарственных препарата, рассматривается сейчас как один из основных подходов к преодолению резистентной АГ, несмотря на относительный риск развития гиперкалиемии [36, 37].

В последнее время предприняты попытки оценить возможность применения антагонистов МК-рецепторов для лечения резистентной АГ у пациентов с ХБП различного происхождения, получающих ингибиторы РАС и диуретики, обладающие калийуретическим действием.

В одно из таких исследований были включены 45 больных с СД с резистентной АГ и ХБП С2–С3 стадий (средняя СКФ $56,5$ мл/мин/1,73 м²), которые в течение 45 дней в дополнение к обычной терапии получали спиронолактон в дозе 25–50 мг/сут. К концу исследования было отмечено сни-

жение систолического АД в среднем на 14,7 мм рт. ст. ($p = 0,001$). У 39 % пациентов наблюдались эпизоды ухудшения функции почек со снижением СКФ более чем на 30 %, у 17 % больных, имевших $СКФ \leq 45$ мл/мин/1,73 м², выявлена гиперкалиемия, особенно у лиц с исходным содержанием калия в сыворотке крови $> 4,5$ ммоль/л [38].

В другой небольшой группе, состоявшей из 30 диабетических и недиабетических больных с С2–С3 стадиями ХБП (средняя СКФ 55,8 мл/мин/1,73 м²), сравнивалась клиническая эффективность двух подходов к ведению резистентной АГ: интенсификация диуретической терапии или назначение антагонистов альдостерона. С этой целью были выделены 2 группы пациентов, в одной из которых доза фуросемида была увеличена до 40 мг/сут, а в другой больные дополнительно получали спиронолактон в дозе 25 мг/сут. К концу 6-месячного периода лечения снижение систолического АД в группе спиронолактона составило в среднем $-13,8$ против $-2,4$ мм рт. ст. в группе фуросемида ($p < 0,01$). Аналогичные значения для диастолического АД составили $-11,0$ и $-5,2$ мм рт. ст. соответственно. ($p < 0,01$). Антагонист альдостерона оказывал также выраженный антиальбинурический эффект, снижая потерю альбуминов с мочой с 179 до 14 мг/г креатинина в моче ($p < 0,01$). Регрессивный анализ данных показал, что назначение спиронолактона в отличие от увеличения дозы фуросемида позволяет достичь у пациентов с резистентной АГ целевого АД $\leq 140/90$ мм рт. ст. Гиперкалиемии или других тяжелых побочных эффектов не было зарегистрировано [39].

Проведена также предварительная оценка эффективности и безопасности длительного применения спиронолактона и эплеренона у 32 больных с резистентной АГ с С3 стадией ХБП (средняя СКФ 48,6 мл/мин/1,73 м²), которые получали 4 антигипертензивных препарата, включая петлевой диуретик. Спиронолактон и эплеренон назначались в средних дозах 23,6 и 60,4 мг/сут соответственно, медиана наблюдения составила 312 дней. Включение препаратов в терапию вызывало к концу наблюдения снижение АД с 162/87 до 137/74 мм рт. ст. ($p < 0,001$), которое сопровождалось одновременным уменьшением СКФ с 48,6 до 41,2 мл/мин/м² ($p = 0,0002$). За этот же период времени у больных был отмечен 1 эпизод ухудшения функции почек, связанный со снижением АД, и 3 случая гиперкалиемии [40].

Таким образом, к настоящему времени подтверждена эффективность применения спиро-

нолактона и эплеренона в небольших дозах для преодоления резистентной АГ у пациентов с С2–С3а стадиями ХБП, получающих длительное время 3–4 антигипертензивных препарата, включая петлевой или тиазидный диуретик, обладающий выраженным калийуретическим действием. Вместе с тем, очевидно, что добавление к медикаментозной терапии таких пациентов антагонистов МК-рецепторов, задерживающих калий в организме, должно сопровождаться тщательным мониторингом уровня СКФ, гиперкалиемии и других побочных эффектов, характерных для этой группы препаратов. Для разработки практических рекомендаций по использованию антагонистов альдостерона у больных с резистентной АГ с нарушенной функцией почек необходимы более крупные клинические исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

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. *Hypertension* 2008; 51 (6): 1403–1419. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.189141
2. Wheiton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71 (6):1269–1324. Doi: 10.1161/HYP.0000000000000066
3. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; ehy 339. Doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
4. Calhoun DA, Booth JN, Oparil S et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension* 2014; 63 (3): 451–458. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02016
5. Dudenbostel T, Siddiqui M, Gharpure N, Calhoun DA. Refractory versus resistant hypertension: novel distinctive phenotypes. *J Nat Sci* 2017; 3 (9), pii: e430
6. 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. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168948
7. 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. Doi: 10.1016/j.mayocp.2013.06.017
8. Muntner P, Davis BR, Cushman WC et al. Treated-resistant hypertension and incidence of cardiovascular disease and end-stage renal disease. Results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension* 2014; 64 (5): 1012–1021. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03850
9. Thomas J, Xie D, Chen HY et al. Prevalence and prognostic significance of apparent treatment resistant hypertension in chronic kidney disease: report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Hypertension* 2016; 67 (2): 387–396. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06487
10. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8 (9): 1583–1590. Doi: 10.2215/CJN.00550113

11. de Beus E, Bots ML, van Zuilen AD et al. Prevalence of apparent therapy-resistant hypertension and its effect on outcome in patients with chronic kidney disease. *Hypertension* 2015; 66 (5): 998–1005. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05694
12. Ivy JR, Bailey MA. Pressure natriuresis and the renal control of arterial blood pressure. *J Physiol* 2014; 592 (18): 3955–3967. Doi: 10.1113/jphysiol.2014.271676
13. Weinberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension* 1996; 27 (3): 381–390. Doi: 10.1161/01.HYP.27.3.481
14. Кузьмин ОБ, Пугаева МО, Бучнева НВ. Почечные механизмы нефрогенной артериальной гипертонии. *Нефрология* 2008; 12 (2): 39–45 [Kuz'min OB, Pugaeva MO, Buchneva NV. Pochechnye mekhanizmy nefrogennoj arterialnoy gipertonii. *Nefrologiya* 2008; 12 (2): 39–45]
15. Graham LA, Domoniczak AF, Ferreri NR. Role of renal transporters and novel regulatory interactions in the TAL that control blood pressure. *Physiol Genomics* 2017; 49 (5): 261–276. Doi: 10.1152/physiolgenomics.00017.2017
16. Pavlov TC, Staruschenko A. Involvement of ENaC in the development of salt-sensitive hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017; 313 (2): F135–F140. Doi: 10.1152/ajprenal.00427.2016
17. Nashimoto M, Fujita T. Renal mechanisms of salt-sensitive hypertension: contribution of two steroid receptor-associated pathways. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015; 308 (5): F377–F387. Doi: 10.1152/ajprenal.00477.2013
18. Walsh KR, Kowabara JT, Shim JW, Wainford RD. Norepinephrine-evoked salt-sensitive hypertension requires impaired renal sodium chloride cotransporter activity in Sprague-Dawley rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016; 310 (2): R115–R124. Doi: 10.1152/ajpregu.00514.2014
19. Currie G, Taylor AH, Fujita T et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2016; 17 (1): 127. Doi: 10.1186/s12882-016-0337-0
20. Bolognani D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 29 (4): CD007004. Doi: 10.1002/14651858.CD007004
21. Hung SC, Kuo KL, Peng CH et al. Volume overload correlates with cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014; 85 (3): 703–709. Doi: 10.1038/ki.2013.336
22. Yilmaz Z, Yildirim Y, Oto F et al. Evaluation of volume overload by bioelectrical impedance analysis, NT-proBNP and inferior vena cava diameter in patients with stage 3–4 and 5 chronic kidney disease. *Ren Fail* 2014; 36 (4): 495–501. Doi: 10.3109/0886022X.2013.875815
23. Hung SC, Lai YS, Kuo KL, Tamg DC. Volume overload and adverse outcomes in chronic kidney disease: clinical observational and animal studies. *J Am Heart Assoc* 2015; 5 (4): pii. e001918. Doi: 10.1161/JAHA.115.001918
24. Hassan MO, Duarte R, Dix-Peek T et al. Volume overload and its risk factors in South African chronic kidney disease patients: an appraisal of bioimpedance spectroscopy and inferior vena cava measurements. *Clin Nephrol* 2016; 86 (7): 27–34. Doi: 10.5414/CN108778
25. Inker LA, Astor BC, Fox CH et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIQO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis* 2014; 63 (5): 713–735. Doi: 10.1053/j.ajkd.2014.01.416
26. Моисеев ВС, Мухин НА, Смирнов АВ и др. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. *Клиническая фармакология и терапия* 2014; 23 (3): 4–27 [Moiseev VS, Mukhin NA, Smirnov AV i dr. National'nye rekomendacii. Serdechno-sosudistyj risk i hronicheskaya bolesn' почек: strategii kardioneфропротекcii. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* 2014; 23 (3): 4–27]
27. Cooney D, Milfred-LaForest S, Rahman M. Diuretics for hypertension: hydrochlorothiazide or chlorthalidone? *Cleve Clin J Med* 2015; 82 (8): 527–533. Doi: 10.3949/ccjm.82a.14091
28. Kountz DS, Goldman A, Mikhail J, Ezer M. Chlorthalidone: the forgotten diuretic. *Postgrad Med* 2012; 124 (1): 60–66. Doi: 10.3810/pgm.2012.01.2518
29. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension* 2015; 65 (5): 1041–1046. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05021
30. Liang W, Ma H, Cao L et al. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. *J Cell Mol Med* 2017; 21 (11): 2634–2642. Doi: 10.1111/jcmm.13205
31. Чазова ИЕ, Мартынюк ТВ. Диуретики в составе комбинированной антигипертензивной терапии: фокус на прогноз. *Системные гипертензии* 2016; 13 (2): 6–10 [Chazova IE, Martynyuk TV. Diuretiki v sostave kombinirovannoj antipertenzivnoj terapii: fokus na prognoz. *Sistemnye gipertenzii* 2016; 13 (2): 6–10]
32. Cirillo M, Marcarelli F, Mele AA et al. Parallel-group 8-week study on chlorthalidone effects in hypertensives with low kidney function. *Hypertension* 2015; 65 (5): 1041–1046. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02793
33. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Ammous F. Chlorthalidone for poorly controlled hypertension in chronic kidney disease: an interventional pilot study. *Am J Nephrol* 2014; 39 (2): 171–182. Doi: 10.1159/000358603
34. Schrier RW, Masoumi A, Elhassan E. Aldosterone: role in edematous disorders, hypertension, chronic renal failure and metabolic syndrome. *Clin J AM Soc Nephrol* 2010; 5 (6): 1132–1140. Doi: 10.2215/CJN.01410210
35. Кузьмин ОБ, Пугаева МО, Бучнева НВ. Блокада почечных минералокортикоидных рецепторов: новый подход к нефропротективной терапии гипертензивных больных с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2005; 9 (4): 19–24 [Kuz'min OB, Pugaeva MO, Buchneva NV. Blokada pochechnykh mineralokortikoidnykh receptorov: novyj podhod k nefroprotektivnoj terapii bol'nykh s hronicheskoy bolezn'yu почек. *Nefrologiya* 2005; 9 (4): 19–24]
36. Liu G, Zheng XX, Xu YL et al. Effects of aldosterone antagonists on blood pressure in patients with resistant hypertension. *J Hum Hypertens* 2015; 29 (3): 159–166. Doi: 10.1038/jhh.2014.64
37. Yugar-Toledo JC, Modolo R, de Faria AP, Moreno H. Managing resistant hypertension: focus on mineralocorticoid-receptor antagonists. *Vasc Health Risk Manag* 2017; 13: 403–411. Doi: 10.2147/VHRM.S138599
38. Khosla N, Kalaitzidis R, Bakris GL. Predictors of hyperkalemia risk following hypertension control with aldosterone blockade. *J Nephrol* 2009; 30 (5): 418–424. Doi: 10.1159/000237742
39. Verdalles U, Garcia de Vinuesa S, Goicoechea M et al. Management of resistant hypertension: aldosterone antagonists or intensification of diuretic therapy? *Nephrology (Carlton)* 2015; 20 (8): 567–571. Doi: 10.1111/nep.12475
40. Pisoni R, Acelajado MC, Cortmile FR et al. Long-term effects of aldosterone blockade in resistant hypertension associated with chronic kidney disease. *J Hum Hypertens* 2012; 26 (8): 502–506. Doi: 10.1038/jhh.2011/60

Сведения об авторах:

Проф. Кузьмин Олег Борисович, д-р мед. наук
460000, Россия, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (3532)774966; E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru
Prof. Oleg B. Kuzmin MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 460000 Russia, Orenburg, Park st., 7. Orenburg State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: (3532)774966; E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru

Жежа Владислав Викторович, канд. мед. наук
460000, Россия, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (3532)774966; E-mail: zhezha56@mail.ru

Vladislav V. Zhezha

Affiliations: 460000 Russia, Orenburg, Park st., 7. Orenburg State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: (3532)774966; E-mail: zhezha56@mail.ru

Ландарь Лариса Николаевна, канд. мед. наук
460000, Россия, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии

Larisa N. Landar

Affiliations: 460000 Russia, Orenburg, Park st., 7. Orenburg State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: (3532)774966; E-mail: Landar@mail.ru

Салова Ольга Александровна

460040 Россия, г. Оренбург, пр. Гагарина, д. 23. Городская клиническая больница №1 г. Оренбурга, отделение нефрологии
Salova O.A.

Affiliations: 460040 Russia, Orenburg, Gagarin st., 23. City clinical hospital №1, Department of Nephrology.

Phone: (3532) 349319; E-mail: Salova_olga_21@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 12.10.2018

Принята в печать: 17.01.2019

Article received: 12.10.2018

Accepted for publication: 17.01.2019