高血压领域 2017 年度研究进展专题

·综 述·

难治性高血压的临床研究新进展

郑　刚
（天津市第三中心医院分院心内科，天津 300250）

摘要：难治性高血压（RH）临床风险很高，需要有明确的诊断和有效的治疗方法。鉴于 RH 的危害以及临床诊断及治疗中的问题，本文回顾近年发表的有关 RH 的发病率及危险因素、发病机制、诊断和对预后的影响以及治疗的临床研究，供临床参考。

关键词：难治性高血压（RH）；发病率；危险因素；药物依从性；螺内酯
中图分类号：R544.1；R972+.4　**文献标志码：**A　**文章编号：**1672-9188（2018）06-0361-04
DOI：10.13683/j.wph.2018.06.001

Clinical research of resistant hypertension

ZHENG Gang
（*Department of Cardiology, Tianjin Third Central Hospital Branch, Tianjin 300250, China*）

Abstract: Resistant hypertension（RH）is a highly risky disease, which needs accurate diagnosis and effective treatment. This article describes the clinical research progress of RH regarding pathogenesis, risk factors, diagnosis, prognosis and treatment.

Key words: resistant hypertension（RH）; incidence rate; risk factor; drug compliance; spironolactone

难治性高血压（RH）是指应用了足量且合理联合的 3 种抗高血压药（包括利尿剂）后，血压仍然在目标水平之上，或至少需要 4 种抗高血压药才能使血压达标[1]。一般高血压患者经过抗高血压药治疗后，血压可以控制在满意水平，而 15% ～ 20% 高血压患者为 RH 患者[2]。欧洲指南推测，使用 2 种抗高血压药，可使 15% ～ 30% 的高血压患者血压达到＜ 140/90 mmHg 水平；而其余患者需要联合多种作用机制不同的抗高血压药才能使血压达标[3]。对于难以治疗的高血压患者，应识别 RH，并鉴别出白大衣高血压（WCH）及抗高血压药治疗依从性差的高血压患者。本文就近年发表的有关 RH 的临床研究进行回顾，以便更好地诊断、治疗和管理 RH 患者。

收稿日期：2018-01-19；**修回日期：**2018-04-12
作者简介：郑　刚，科主任，主任医师，教授，研究方向：心力衰竭及高血压的诊断和治疗。

1　发病率及危险因素

虽然某些研究显示，RH 发病率大于 10%，但是其中可能夹杂了 WCH 和患者依从性差等因素。Gijón-Conde 等[4]入选了年龄＞ 60 岁的 1 118 例社区老年患者，采用袖带测血压（每天测 3 次）和 24 小时动态血压监测（ABPM），结果显示，年龄＞ 60 岁的老年人 RH 发病率为 10.6%，但经 ABPM 发现其中 49% 为 WCH。Yokoyama 等[5]对 1 737 例糖尿病患者进行 RH 发病率的调查，结果显示，达到血压＜ 130/80 mmHg 和 140/90 mmHg 目标值的患者，RH 的发病率分别为 28.4% 和 21.8%。Lazaridis 等[6]的研究提示，采用诊室袖带测量血压人群 RH 发病率为 6% ～ 12%、接受抗高血压药治疗人群 RH 发病率为 8% ～ 28%，但 ABPM 测定其中 30% ～ 35% 可被排除。上述临床证据提示，不同的血压测量方法和血压达标值的不同，RH 发病率也不同。综上，

ABPM 对 RH 发病率的评估非常重要，可识别假性 RH 并指导 RH 治疗。

RH 的危险因素较多，其中肥胖、肾病是最常见的危险因素。Yokoyama 等[5] 的研究显示，RH 独立危险因素包括年龄 (OR ＝ 1.02)、体质量指数 (BMI，OR ＝ 1.10)、收缩压变异 (OR ＝ 1.06)、甘油三酯 (OR ＝ 2.86)、大量蛋白尿 (OR ＝ 3.33)、肾小球滤过率预估值 (eGFR, OR ＝ 1.02)、视网膜病变 (OR ＝ 1.91) 和高血压家族史 (OR ＝ 1.18)。Seravalle 等[7] 对 7 000 例高血压患者的调查发现，RH 多见于吸烟、肥胖和肾病的患者中。Hanus 等[8] 调查了 7 306 例女性和 5 069 例男性高血压患者，结果显示，脉压增宽、代谢综合征、心血管病、eGFR ＜ 60 ml/(min·1.73 m^2) 与 RH 发病相关。ROVIGO 研究入选了 580 例年龄＞ 65 岁的高血压患者，结果显示，慢性肾脏疾病 (CKD，OR ＝ 3.89) 和高尿酸血症 (OR ＝ 3.11) 可预测 RH 发生[9]。

2 发病机制

新的研究探讨了 RH 的发病机制，提示血浆醛固酮在 RH 发病中发挥重要的作用。Oparil 等[10] 对 745 例 RH 患者进行的调查显示，24 h 尿醛固酮和尿皮质醇水平与 BMI 呈正比，提示肥胖患者中，醛固酮和皮质醇参与 RH 的发病。Dudenbostel 等[11] 对 2 170 例 RH 患者进行了横断面研究，对所有患者的血浆醛固酮水平、血浆肾素活性、醛固酮 - 肾素比值 (ARR)、24 h 尿醛固酮和 BMI 进行测量。结果发现，BMI 在第三四分位数以内的患者血浆醛固酮水平、ARR 与 BMI 显著相关 (P ＜ 0.000 1)，而余下患者血浆醛固酮浓度、ARR 与 BMI 无相关性。另外，24 h 尿醛固酮水平与 BMI 呈正相关 (P ＜ 0.000 1)；血浆肾素活性与 BMI 无相关性。该研究提示，肥胖，特别是男性腹型肥胖（中心性肥胖）促进了 RH 患者的高醛固酮水平。

3 诊断和对预后的影响

2016 年 1 月，法国高血压学会联合法国心血管学会发布了“难治性高血压治疗的专家共识”（以下简称法国指南），共提出了 11 条推荐意见[12]。法国指南制定 RH 诊断标准和鉴别诊断的方法，其中建议如果确诊了 RH，应由高血压专家来筛查是否存在继发性高血压和靶器官损伤，并确定未来的治疗策略。筛查继发性高血压和潜在诱因的检查方法，包括：电解质和 24 h 尿钠排泄，血肌酐，24 h 尿肌酐和蛋白；腹部血管造影；肾动脉多普勒超声；血浆醛固酮和肾素，计算血浆 ARR；24 h 尿肾上腺素和去甲肾上腺素；24 h 尿游离皮质醇，地塞米松抑制试验 (1 mg)；夜间血氧饱和度，通气描记图和多导睡眠监测。

研究显示，慢性肾脏病 (CKD)、原发性醛固酮增多症 (PA) 是 RH 的常见病因，而 RH 可增加 CKD 和 PA 患者病死率。Thomas 等[13] 的研究分析了 3 367 例高血压患者的数据，结果显示，CKD 患者中 RH 的发生率为 40.4%，高龄、男性、黑人、糖尿病、BMI 较高与 RH 发生相关性较高。此外，RH 患者不良预后［如心肌梗死、脑卒中、外周动脉疾病、充血性心力衰竭 (CHF) 以及全因死亡率和肾脏功能不全］的发生率比非 RH 患者更高。该研究结果提示，CKD 患者中 RH 是常见的，RH 与 CKD 患者不良预后的高风险相关，早期识别和治疗 CKD 及 RH 是必要的。Galati 等[14] 探讨了高血压人群中 PA 的发病率。该研究入选年龄＞ 18 岁、血压＞ 140/90 mmHg 的高血压患者 296 例，以 ARR 前瞻性筛查 RH 患者，初步筛查为阳性的患者进一步采用口服盐负荷试验验证。结果显示，高血压人群中 PA 发病率为 4.7%；此外经证实的 PA 患者更易出现 RH(42.9% 对 18.1%，P ＝ 0.033 4)，更需多种抗高血压药治疗 (2.8±1.2 对 2.1±1.1 种，P ＝ 0.021 3)，并易出现低钾倾向。该研究结果提示，RH 患者应筛查 PA。

4 治疗

4.1 药物依从性

药物依从性是降压治疗有效的关键，然而由于目前评估药物依从性的方法不可靠，临床应用受到限制，从而使其在高血压治疗中被忽略。Hamdidouche 等[15] 的研究提示，依从性差在慢性无症状性疾病，如 RH 中尤为常见，其可抵消抗高血压药给 RH 患者带来的益处，对心脑血管及肾脏产生负面影响，使患者的合并症发生率和病死率增加。

多种直接和间接方法对药物依从性进行评估，其中治疗性药物监测（TDM）是对患者体液（包括血、尿等）药物浓度进行监测的方法，是评价药物依从性经济、有效的方法。TDM 通过降低就诊次数、确定不需要接受有创检查项目，降低了治疗费用，是一种新的重要的鉴别真正 RH 患者，提高血压控制率的方法 [16]。法国指南推荐使用问卷、尿液药物分析和 /（或）数药片的方式来评估患者的药物依从性。Donazzan 等 [17] 的研究发现，药物依从性差是 RH 患者血压不达标的常见原因，可采用单片复方抗高血压药来纠正患者依从性，从而使 RH 患者的血压达标，降低 RH 患者的并发症和病死率。

SYMPATHY 为一项前瞻性标签开放性多中心研究，受试者均为 RH 患者，服用 3 种或多种抗高血压药后其日间平均收缩压（SBP）为 135 mmHg，该研究从 2013 年 5 月持续到 2016 年 1 月 [18]。受试者分别接受经导管肾交感神经去除术（RDN）加常规治疗（RDN 组，n ＝ 95，平均年龄 62 岁，42.1% 为男性）或单纯常规治疗（对照组，n ＝ 44，平均年龄 60 岁，29.5% 为男性）。结果显示，治疗 6 个月时，RDN 组和对照组患者的日间 SBP 变化平均差异 2 mmHg，提示，RDN 降低日间 SBP 较常规治疗并无明显优势。分析其原因， 80% 受试者药物依从性较差或不完全依从治疗，强烈推荐治疗期间对患者进行药物依从性的测试。

4.2　醛固酮受体拮抗剂（MRA）

目前公认，醛固酮在 RH 发病中起到重要作用。“2014 美国成年人高血压治疗指南（JNC8）”推荐联用最大耐受剂量的噻嗪类利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）、血管紧张素受体拮抗剂（ARB）、钙拮抗剂（CCB）治疗 RH 患者，如血压仍未达标可加用 MRA 螺内酯 [19]。Verdalles 等 [20] 比较了袢利尿剂（呋塞米）和 MRA（螺内酯）对 RH 的降压疗效，结果显示，仅螺内酯可使 RH 患者的血压控制在＜ 140/90 mmHg，且无严重不良反应，提示，螺内酯在控制 RH 患者的血压方面更有效，且对轻度肾功能不全者安全。

PATHWAY-2 研究首次证实了螺内酯（一日 25 ～ 50 mg）在治疗 RH 方面相对于其他药物具有无可匹敌的优势 [21]。该研究分析了 314 例 RH（非糖尿病患者 SBP 140 mmHg，糖尿病患者 SBP ＞ 135 mmHg）患者，在基础降压治疗方案上，顺序接受螺内酯（一日 25 ～ 50 mg）、比索洛尔（一日 5 ～ 10 mg）、多沙唑嗪（一日 4 ～ 8 mg）或安慰剂治疗。结果显示，与安慰剂组相比，螺内酯组患者家庭自测 SBP 进一步降低 8.70 mmHg（P ＜ 0.001）；与比索洛尔 / 多沙唑嗪组相比，螺内酯组家庭自测 SBP 进一步降低 4.26 mmHg（P ＜ 0.001）。螺内酯对 RH 的控制率几乎达到 60%，显著高于其他各组，且耐受性良好，不良事件发生率并未增加。这一结果可能会影响指南的推荐，或许今后 RH 的定义可能需要修改为：即使应用了螺内酯，血压仍不能被有效控制的高血压患者。

Hwang 等 [22] 研究分析了美国 RH 患者抗高血压药使用情况，该研究入选了年龄在 18 ～ 65 岁，使用 4 种抗高血压药的高血压患者，其中 411 652 例为 RH 患者。分析结果显示，在 2008 － 2014 年间，RH 患者使用的抗高血压药中 β 受体阻断剂增加了 6.8%、二氢吡啶类 CCB 增加了 8.6%、ACEI 减少了 12.5%、非二氢吡啶类 CCB 减少 5%；噻嗪类利尿剂（最常用的为氢氯噻嗪）的使用基本持平，仅增加了 2.6%，螺内酯的使用仅增加了 2.9%。该研究提示，目前虽有大量临床证据推荐，但螺内酯和噻嗪类利尿剂的使用率仍较低。

5　小结

RH 是一个严重的临床问题，目前研究提示，RH 约占高血压患者人群的 9% ～ 18%。由于 RH 有较高的心血管风险，需采取特殊的诊断和治疗方法。慎重评估 RH 患者发病率和危险因素，采用 ABMP 测定血压，以排除 WCH。RH 诊断时应注意筛查合并 PA 或 CKD。强烈推荐治疗期间对患者进行药物依从性检测，并采用单片复方制剂的抗高血压药纠正 RH 患者药物依从性差的问题。目前用于 RH 治疗的一线药物包括噻嗪类利尿剂、CCB、ACEI/ARB 和 β 受体阻断剂，同时近年临床证据证实相对于其他药物，螺内酯在 RH 治疗方面具有一定优势。

参考文献：

[1] 王继光. 难治性高血压诊断及治疗现状与未来发展[J]. 世界临床药物, 2013, 34(11): 641-643.

[2] Webb DJ. Management of treatment-resistant hypertension[J]. J Hypertens, 2016, 34 (Suppl 1): e198.

[3] Pagliaro B, Santolamazza C, Rubattu S, *et al*. New therapies for arterial hypertension[J]. Panminerva Med, 2016, 58(1): 34-47.

[4] Gijón-Conde T, Graciani A, López-García E, *et al*. Impact of ambulatory blood pressure monitoring on control of untreated, undertreated, and resistant hypertension in older people in Spain[J]. J Am Med Dir Assoc, 2015, 16(8): 668-673.

[5] Yokoyama H, Araki S, Watanabe S, *et al*. Prevalence of resistant hypertension and associated factors in Japanese subjects with type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2015, 110(1): 18-25.

[6] Lazaridis AA, Sarafidis PA, Ruilope LM. Ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis, prognosis, and management of resistant hypertension: still a matter of our resistance?[J]. Curr Hypertens Rep, 2015, 17(10): 78.

[7] Seravalle G, Koylan N, Nalbantgil I, *et al*. HYT-hypertension in Turkey: a cross-sectional survey on blood pressure control with calcium channel blockers alone or combined with other antihypertensive drugs[J]. High Blood Press Cardiovasc Prev, 2015, 22(2): 165-172.

[8] Hanus KM, Prejbisz A, Gąsowski J, *et al*. Relationship between gender and clinical characteristics, associated factors, and hypertension treatment in patients with resistant hypertension[J]. Kardiol Pol, 2017, 75(5): 421-431.

[9] Mazza A, Lenti S, Schiavon L, *et al*. Asymptomatic hyperuricemia is a strong risk factor for resistant hypertension in elderly subjects from general population[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 86(17): 590-594.

[10] Oparil S, Calhoun DA, Ghazi L, *et al*. Obesity in patients with resistant hypertension increased 24-h urinary cortisol level predict increased body mass index[J]. J Hypertens, 2016, 34 (Suppl 1): e393.

[11] Dudenbostel T, Ghazi L, Liu M, *et al*. Body mass index predicts 24-hour urinary aldosterone levels in patients with resistant hypertension[J]. Hypertension, 2016, 68(4): 995-1003.

[12] Rimoldi SF, Messerli FH, Bangalore S, *et al*. Resistant hypertension: what the cardiologist needs to know[J]. Eur Heart J, 2015, 36(40): 2686-2695.

[13] Thomas G, 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[J]. Hypertension, 2016, 67(2): 387-396.

[14] Galati SJ, Cheesman KC, Springer-Miller R, *et al*. Prevelence of primary aldosteronism in an urban hypertensive population[J]. Endocr Pract, 2016, 22(11): 1296-1302.

[15] Hamdidouche I, Jullien V, Boutouyrie P, *et al*. Drug adherence in hypertension: from methodological issues to cardiovascular outcomes[J]. J Hypertens, 2017, 35(6): 1133-1144.

[16] Rabbia F, Fulcheri C, Di Monaco S, *et al*. Adherence to antihypertensive therapy and therapeutic dosage of antihypertensive drugs[J]. High Blood Press Cardiovasc Prev, 2016, 23(4): 341-345.

[17] Donazzan L, Ewen S, Papademetriou V, *et al*. Drug therapy for the patient with resistant hypertension[J]. Future Cardiol, 2015, 11(2): 191-202.

[18] de Jager RL, de Beus E, Beeftink MM, *et al*. Impact of medication adherence on the effect of renal denervation: The SYMPATHY trial[J]. Hypertension, 2017, 69(4): 678-684.

[19] Glicklich D, Frishman WH. Drug therapy of apparent treatment-resistant hypertension: focus on mineralocorticoid receptor antagonists[J]. Drugs, 2015, 75(5): 473-485.

[20] Verdalles U, García de Vinuesa S, Goicoechea M, *et al*. Management of resistant hypertension: aldosterone antagonists or intensification of diuretic therapy?[J]. Nephrology (Carlton), 2015, 20(8): 567-571.

[21] Prado JC, Ruilope LM, Segura J. Benefits of spironolactone as the optimal treatment for drug resistant hypertension pathway-2 trial review[J]. Hipertens Riesgo Vasc, 2016, 33(4): 150-154.

[22] Hwang AY, Dave C, Smith SM. Trends in antihypertensive medication use among US patients with resistant hypertension, 2008 to 2014[J]. Hypertension, 2016, 68(6): 1349-1354.

（责任编辑：赵绪韬）