

难治性高血压的认识和治疗进展

姚媛媛 张鑫 叶润宇 陈晓平

(四川大学华西医院心脏内科, 四川 成都 610041)

【摘要】 难治性高血压是高血压的重要特殊表型之一, 定义为尽管使用 3 种及以上抗高血压药, 血压仍未达到目标值。已有大量证据表明难治性高血压人群具有较高的不良心血管事件发生率以及全因死亡率, 但该特殊人群尚未在临床工作中得到广泛重视及充分管理。现就难治性高血压的定义、流行病学、相关机制及治疗进展做简要综述, 以便临床医生规范管理该类人群。

【关键词】 难治性高血压; 定义; 流行病学; 机制; 治疗

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.12.007

Recognition and Treatment of Resistant Hypertension

YAO Yuanyuan, ZHANG Xin, YE Runyu, CHEN Xiaoping

(Department of Cardiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

【Abstract】 Resistant hypertension is one of the important specific phenotypes of hypertension, which defined as uncontrolled blood pressure despite treatment with at least three or more antihypertensive agents. Compelling evidence has shown that such a population has a greater incidence of adverse cardiovascular events as well as mortality. However, it has not yet been widely emphasized and adequately managed in clinic. In the article, we provide a brief review on the definition, epidemiology, related mechanisms and treatment options of resistant hypertension, so that clinicians can standardize the management of this population.

【Keywords】 Resistant hypertension; Definition; Epidemiology; Mechanism; Therapeutic

高血压是世界上最常见的慢性病之一, 同时也是导致全球心脑血管疾病发生和死亡的重要可改变的危险因素^[1]。在过去几十年里, 全球高血压的知晓率、治疗率、控制率都得到了极大提升, 但是仍有相当比例的人群尽管在专业指导下使用了大量抗高血压药, 血压仍不能控制, 即难治性高血压 (resistant hypertension, RH)。大量研究表明相较于非 RH, RH 患者具有更高的不良心血管事件发生及死亡风险, 但目前对于该类人群的认识与管理现状并不乐观。现概述有关 RH 管理的知识现状, 包括该疾病的定义、流行病学、主要机制, 以及治疗策略和未来前景的最新进展。

1 RH 的定义

2018 年 AHA 指南^[2] 将 RH 定义为同时使用 3 种及以上不同类型的抗高血压药 [通常包括长效钙通道阻滞剂 (calcium channel blocker, CCB)、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker, ACEI/ARB) 和利尿剂, 且所有药物均以最大剂量/最大耐受剂量及适当的给药频率情况下, 血压仍高于目标

值。其中极端难治性高血压 (refractory hypertension, RfHTN) 作为 RH 降压治疗失败的特殊表型, 定义为接受 5 种及以上抗高血压药 [包括长效噻嗪类利尿剂如氯噻酮、盐皮质激素受体拮抗剂 (mineralocorticoid receptor antagonist, MRA) 如螺内酯] 后血压仍未达标^[3]。最近“真性 RH”、“表观 RH”等概念的引入进一步促进了更精确的 RH 定义, 既考虑到血压测量的准确性和处方药的药理作用类别, 同时又考虑到患者对药物的依从性以及生活方式的改善。真性 RH 的诊断需要排除继发性高血压以及假性 RH 的常见原因, 包括患者服药依从性差以及血压测量误差、白大衣效应、临床惰性、生活方式不规律等因素引起的血压不达标。表观 RH 是 RH 流行病学研究中的常用术语, 指患者用药数量及诊室血压等符合 RH 的标准, 但是不能排除假性 RH^[4]。

2 RH 的流行病学现状

目前 RH 相关流行病学调查大多源自回顾性研究以及事后分析, 由于诊断标准不同以及未排除假性 RH 等因素影响, 各项研究报告 RH 患病率的差异性较大^[2]。最近一项纳入了 91 项临床研究共 3 207 911 例

服用抗高血压药高血压患者的 meta 分析指出,在接受治疗的高血压人群中,真性 RH、表观 RH 和假性 RH 的患病率分别为 10.3%、14.7%、10.3%^[5],然而该分析纳入的大多数原始研究(70%)仅使用诊室血压测量。在应用上述严格诊断标准后,最新的欧洲国际指南^[4]表明,在高血压总人群中,真性 RH 患病率可能约占 5%。事实上,尚需要更多的大型前瞻性临床队列研究依据最新定义在保证患者依从性,进行诊室外血压监测排除白大衣效应,逐步药物滴定下更好地明确 RH 的真正患病率。

随着收缩压(systolic blood pressure, SBP)水平增加, RH 的患病风险逐渐增加,同时男性、体重指数(body mass index, BMI)升高、血脂异常及左心室肥厚、糖尿病等也是其重要危险因素^[6]。相较于 RH 患者, RfHTN 患者更年轻、更多为女性,此外还表现出更多的如肥胖、糖尿病和代谢综合征等心血管危险因素^[7]。已有大量研究表明 RH 与心血管事件发生率及死亡率增加显著相关。一项回顾性队列研究^[8]表明 RH 患者($HR = 1.62, 95\% CI 1.16 \sim 2.26$)、RfHTN 患者($HR = 5.22, 95\% CI 3.04 \sim 8.96$)相较于非 RH 患者的心血管死亡风险增加。最近一项包含 4 万余例早发高血压患者(年龄 < 55 岁)的队列研究^[9]发现,与非 RH 患者相比, RH 患者发生终末期肾病的风险增加约 2 倍,脑出血风险增加 50%,心力衰竭风险增加 40%,心血管死亡风险增加 79%,全因死亡风险增加 76%。目前尚不确定 RH 人群的高心血管事件发生率与死亡率是否仅与持续高水平血压相关,还是有其他相关病理生理过程参与。但可以肯定的是,与血压水平控制的 RH 相比,未控制的 RH 患者发生不良心血管事件以及终末期肾病风险显著增加^[10]。同时,基于 SPRINT 研究数据的二次分析^[11]显示,在 RH 患者中,相较于标准降压治疗[目标 SBP < 140 mmHg (1 mmHg = 0.133 3 kPa)],强化降压治疗(目标 SBP < 120 mmHg)心血管事件发生风险降低 38%,全因死亡风险降低 40%。因此,控制 RH 患者血压水平,提高血压达标率可能是减少该人群心血管疾病发生和死亡风险的关键。

3 RH 的相关机制

大量研究^[12]表明,血管内水钠潴留是 RH 的关键病理生理机制。过度水钠潴留常由肾功能不全、醛固酮血症、钠敏感性增高和高钠饮食等多种因素导致。与非 RH 患者相比, RH 患者的醛固酮水平更高,血管容量相关指标即脑钠肽和心房利尿钠肽水平也更高^[13]。即使未达到原发性醛固酮增多症的诊断标准,小剂量醛固酮增加状态以及低水平肾素表型也可能是导致 RH 药物抵抗的重要原因。利尿剂联合用药

在控制 RH 患者血压方面明显优于联合 ACEI 类药物^[14]。而 RfHTN 可能更多地与交感神经过度兴奋有关^[15],与 RH 相比, RfHTN 患者心率加快, 24 h 去甲肾上腺素排泄增加,外周血管阻力增加,相反,心腔容积与脑钠肽水平并无显著差异。最近一项小样本量临床试验表明,交感神经抑制剂利血平可以显著降低 RfHTN 血压水平^[16],也侧面支持了其交感神经冲动发放活跃的证据。

4 RH 的治疗

4.1 生活方式

健康的生活方式是降低 RH 患者血压的有效辅助手段,包括低盐饮食、体育锻炼、减轻体重、戒酒或减少饮酒等^[17]。鉴于上述水钠潴留机制在 RH 中的关键作用,限钠饮食在 RH 中降压获益可能较大。一项纳入 15 例 RH 患者的干预试验发现,限钠饮食可以显著降低 24 h 平均 SBP 水平(−10 mmHg),同时脑钠肽水平及细胞外含水量明显下降^[18]。

4.2 RH 的药物治疗

RH 患者的诊断是建立在服用 3 种及以上抗高血压药的最大剂量/最大耐受剂量基础上血压仍未达标。在增加第 4 种药物之前,多项指南建议可先进行一些方案调整^[19],包括:(1)使用 2 种或 3 种抗高血压药组成的单片复方制剂片剂,以提高患者治疗依从性;(2)调整药物使用时间,包含至少 1 种药物夜间给药;(3)改用不同的利尿剂,已有多项研究表明噻嗪样利尿剂(氯噻酮或呋达帕胺)与氢氯噻嗪相比,半衰期更长,降压作用更强,同时在改善心血管事件预后方面具有更多的证据基础^[20]。对于调整三联疗法后血压仍未达标的患者,越来越多的证据表明 MRA 作为四线治疗药物为 RH 人群血压降低提供了显著的益处^[21-22]。

4.2.1 MRA

螺内酯、依普利酮和坎利酮是用于高血压治疗的常用醛固酮受体阻滞剂,其中螺内酯在 RH 中研究最多。支持 MRA 作为 RH 第 4 种治疗药物的主要证据源于 PATHWAY-2 试验。该研究^[22]是一项多中心、随机双盲交叉试验,纳入了 335 例在标准的 ACEI/ARB、CCB 和利尿剂三药联合方案治疗下血压仍然不能控制的高血压患者,先后加用螺内酯、比索洛尔、多沙唑啉、安慰剂分别治疗 12 周,发现螺内酯组家庭 SBP 的平均降幅比安慰剂组高 8.7 mmHg,是整个治疗过程中最有效的抗高血压药。基于 PATHWAY-2 试验的子研究进一步分析评估了这种优势的相关机制,发现螺内酯的降压反应与血浆醛固酮-肾素浓度比值和血肾素浓度明显相关,基线血肾素浓度越低,螺内酯降压效应越好^[23],同时血流动力学数据表明螺内酯是唯一

可减少胸腔积液量的药物,提示其在降低水钠潴留相关指标方面明显优于其他抗高血压药。另外一项随机对照研究(ReHOT)^[24]比较了螺内酯和可乐定作为第4种药物在RH患者中的降压疗效,发现尽管可乐定组与螺内酯组血压达标率相似,但螺内酯组[SBP/舒张压(diastolic blood pressure, DBP) -11.8/-6.3 mmHg]相较于可乐定组(SBP/DBP -7.3/-3.9 mmHg)的动态血压降低幅度更大,进一步肯定了螺内酯在RH降压中的地位。

然而由于螺内酯导致高钾血症风险增加以及抗雄性激素作用引起男性乳房发育和勃起功能障碍、女性月经不调等不良反应极大地限制了螺内酯的临床使用。同时,目前大部分关于螺内酯在RH的治疗效应研究都是短期的,结局事件为血压水平的下降幅度以及血压达标率,尚缺乏其对心血管、肾脏及死亡等终点事件影响的研究,因此螺内酯对RH治疗的结局获益尚不明确。依普利酮对于性激素干扰作用较小,可成为螺内酯替代药物之一,然而该药半衰期短,降压能力不如螺内酯^[4]。PATHWAY-2试验的开放性标签子研究^[23]评估了阿米洛利作为螺内酯替代药的降压作用,发现阿米洛利(10~20 mg)与螺内酯(25~50 mg)的降压疗效相似,为不能耐受螺内酯不良反应的RH人群提供了新的治疗选择。

对于在螺内酯治疗基础上血压仍未达标的RH患者,临床医生可以结合患者情况,个体化考虑 β 受体阻滞剂、中枢性 α 受体拮抗剂、血管扩张剂等药物使用^[2],但目前仍然不清楚这些药物的具体临床获益。

4.2.2 其他药物

(1) 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose linked transporter 2 inhibitor, SGLT2i)因良好的心肾保护作用受到了越来越多临床工作者的青睐与使用。这种临床获益的机制不仅是通过降糖作用引起,还包括降低血压、减轻体重、利钠、改善动脉硬化等^[25-26]。基于EMPA-REG试验的事后分析^[27]表明,在RH患者中,相较于安慰剂组,治疗12周后恩格列净组SBP降低4.5 mmHg, DBP降低1.7 mmHg。同时与安慰剂组相比,恩格列净组RH患者血压达标率更高,心血管事件明显减少。在未来仍需要进一步的前瞻性试验确保纳入真性RH,使用非诊室血压测量(家庭或动态血压监测),对SGLT2i在RH中的使用提供更高质量的证据。

(2) 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotension receptor neprilysin inhibitor, ARNI)最初被批准用于射血分数降低的心力衰竭患者,然而由于该药具有强大的降压作用已被推荐用于高血压的辅助治疗^[28-29]。沙库巴曲缬沙坦作为首个ARNI药物已取得诸多有效

的降压相关临床循证依据。PARAGON-HF试验的事后分析评估了沙库巴曲缬沙坦对RH合并射血分数保留的心力衰竭患者的降压效果。该研究发现沙库巴曲缬沙坦组与缬沙坦组相比,在治疗4周和16周时的SBP降低幅度更大,分别为-4.8和-3.9 mmHg^[30]。同时,沙库巴曲缬沙坦治疗组对MRA抵抗的RH患者SBP水平下降更明显。沙库巴曲缬沙坦在RH患者中的降压效果有待更多的临床试验证明。

(3) 胰高血糖素样肽-1受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA)的降压作用已被大量的临床试验证明^[31]。最近一项meta分析^[32]表明GLP-1RA可以显著降低2型糖尿病患者的SBP约3 mmHg,在校正混杂因素后发现体重减轻与血压降低显著且独立相关。此外,GLP-1RA还可通过改善内皮功能,抑制肾素-血管紧张素系统、利钠、血管舒张等多种机制改善血压水平。BMI升高是RH的重要危险因素,同时研究表明醛固酮水平与BMI的升高呈正相关^[33],尤其在男性腹型肥胖人群中相关性更为明显。GLP-1RA如利拉鲁肽、索马鲁肽等作为新型减重药物,在RH中的降压疗效尚需进一步试验明确。

目前正在研发的醛固酮合成酶抑制剂、新型非甾体结构的MRA、新型氨肽酶A抑制剂、双重内皮素受体拮抗剂以及血管紧张素原小干扰RNA等新型药物可能在未来对RH和目前药物不耐受的高血压患者提供新的降压选择^[34-35]。

4.3 RH的器械治疗

近年来,RH相关的器械治疗方法已成为国内外高血压领域的研究热点。去肾神经术(renal denervation, RDN)是一种微创手术,主要通过破坏靠近肾动脉的交感神经来阻断或者降低肾交感神经活动,从而降低血压,已成为在改善生活方式以及药物治疗后血压仍未达标的高血压患者的潜在可选择的治疗方案。不可否认的是,近几年已有高质量的RDN相关临床试验表明了其在RH患者中的降压有效性^[36]。一项纳入了14项临床试验的meta分析^[37]指出,目前存在中等质量证据证明RDN可改善RH患者24小时动态血压水平。因此,相较于药物治疗,RDN在RH中的推广应用尚需要更多更高质量的临床研究提供降压疗效及远期预后依据。

颈动脉压力感受器刺激治疗、经颅直流电刺激、经颅磁刺激、中央动静脉吻合术Coupler植入等器械治疗方法正在研究与开发中,需要更多的研究来确定其长期疗效和安全性。

5 小结

本文对RH的流行病学现状、机制、诊断及管理方面的知识现状进行了综述。RH是高血压中的特殊表

型,具有更高的心血管事件发生率以及死亡率,目前认为血管内水钠潴留是其降压失败的关键机制,因此优化利尿,加用 MRA 仍然是治疗 RH 患者的首要选择。新型的抗高血压药与器械治疗方法正在研究与开发中,未来可能对 RH 降压治疗提供新的选择。

参考文献

- [1] Brouwers S, Sudano I, Kokubo Y, et al. Arterial hypertension[J]. *Lancet*, 2021, 398(10296):249-261.
- [2] Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management; a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Hypertension*, 2018, 72(5):e53-e90.
- [3] Matanes F, Khan MB, Siddiqui M, et al. An update on refractory hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2022, 24(7):225-234.
- [4] Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension; endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA)[J]. *J Hypertens*, 2023, 41(12):1874-2071.
- [5] Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, et al. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients[J]. *Heart*, 2019, 105(2):98-105.
- [6] Abiodun OO, Anya T, Chukwu JC, et al. Prevalence, risk factors and cardiovascular comorbidities of resistant hypertension among treated hypertensives in a Nigerian population[J]. *Glob Heart*, 2024, 19(1):17.
- [7] Muxfeldt ES, Chedier B. Refractory hypertension: what do we know so far? [J]. *J Hum Hypertens*, 2021, 35(3):181-183.
- [8] Yoon M, You SC, Oh J, et al. Prevalence and prognosis of refractory hypertension diagnosed using ambulatory blood pressure measurements[J]. *Hypertens Res*, 2022, 45(8):1353-1362.
- [9] Ebinger JE, Kauko A, Bello NA, et al. Apparent treatment-resistant hypertension associated lifetime cardiovascular risk in a longitudinal national registry[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2023, 30(10):960-968.
- [10] Bakris G, Chen C, Campbell AK, et al. Association of uncontrolled blood pressure in apparent treatment-resistant hypertension with increased risk of major adverse cardiovascular events plus[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2023, 25(8):737-747.
- [11] Tsujimoto T, Kajio H. Intensive blood pressure treatment for resistant hypertension[J]. *Hypertension*, 2019, 73(2):415-423.
- [12] Bourque G, Hiremath S. Rethinking resistant hypertension[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(5):1455.
- [13] Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion[J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168(11):1159-1164.
- [14] Beausser H, Boutouyrie P, Bobrie G, et al. True antihypertensive efficacy of sequential nephron blockade in patients with resistant hypertension and confirmed medication adherence[J]. *J Hypertens*, 2015, 33(12):2526-2533.
- [15] Bacan G, Ribeiro-Silva A, Oliveira VAS, et al. Refractory hypertension: a narrative systematic review with emphasis on prognosis[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2022, 24(4):95-106.
- [16] Siddiqui M, Bhatt H, Judd EK, et al. Reserpine substantially lowers blood pressure in patients with refractory hypertension: a proof-of-concept study[J]. *Am J Hypertens*, 2020, 33(8):741-747.
- [17] Blumenthal JA, Hinderliter AL, Smith PJ, et al. Effects of lifestyle modification on patients with resistant hypertension: results of the TRIUMPH randomized clinical trial[J]. *Circulation*, 2021, 144(15):1212-1226.
- [18] Hornstrup BG, Hoffmann-Petersen N, Lauridsen TG, et al. Dietary sodium restriction reduces blood pressure in patients with treatment resistant hypertension[J]. *BMC Nephrology*, 2023, 24(1):274.
- [19] Lamirault G, Artifoni M, Daniel M, et al. Resistant hypertension: novel insights[J]. *Curr Hypertens Rev*, 2020, 16(1):61-72.
- [20] DiNicolantonio JJ, Bhutani J, Lavie CJ, et al. Evidence-based diuretics: focus on chlorthalidone and indapamide[J]. *Future Cardiol*, 2015, 11(2):203-217.
- [21] Tian Z, Vollmer Barbosa C, Lang H, et al. Efficacy of pharmacological and interventional treatment for resistant hypertension: a network meta-analysis[J]. *Cardiovasc Res*, 2024, 120(1):108-119.
- [22] 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[J]. *Lancet*, 2015, 386(10008):2059-2068.
- [23] Williams B, MacDonald TM, Morant SV, et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(6):464-475.
- [24] Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, et al. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension: the ReHOT randomized study (Resistant Hypertension Optimal Treatment)[J]. *Hypertension*, 2018, 71(4):681-690.
- [25] Gupta R, Maitz T, Egeler D, et al. SGLT2 inhibitors in hypertension: role beyond diabetes and heart failure[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2023, 33(8):479-486.
- [26] Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(1):22-31.
- [27] Ferreira JP, Fitchett D, Ofstad AP, et al. Empagliflozin for patients with presumed resistant hypertension: a post hoc analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial[J]. *Am J Hypertens*, 2020, 33(12):1092-1101.
- [28] Qin J, Wang W, Wei P, et al. Effects of sacubitril-valsartan on heart failure patients with mid-range ejection fractions: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:982372.
- [29] Malik AH, Aronow WS. Efficacy of sacubitril/valsartan in hypertension[J]. *Am J Ther*, 2022, 29(3):e322-e333.
- [30] Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, et al. Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36):3741-3752.
- [31] Rivera FB, Lumbang GNO, Gaid DRM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists modestly reduced blood pressure among patients with and without diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2024, 26(6):2209-2228.
- [32] Hu M, Cai X, Yang W, et al. Effect of hemoglobin A1c reduction or weight reduction on blood pressure in glucagon-like peptide-1 receptor agonist and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor treatment in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(7):e015323.
- [33] 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.
- [34] Salvador VD, Bakris GL. Novel antihypertensive agents for resistant hypertension: what does the future hold? [J]. *Hypertension Res*, 2022, 45(12):1918-1928.
- [35] Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, et al. Dual endothelin antagonist apocritentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10367):1927-1937.
- [36] Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10293):2476-2486.
- [37] Pisano A, Iannone LF, Leo A, et al. Renal denervation for resistant hypertension[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 11(11):CD011499.