

ЛЕКЦИЯ

УДК 616.12-008.331.1-08

РЕФРАКТЕРНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПИИ

В.В. Щёкотов

*Пермский государственный медицинский университет
им. академика Е.А. Вагнера, г. Пермь, Россия*

REFRACTORY ARTERIAL HYPERTENSION AND PROBLEMS OF THERAPY

V.V. Schekotov

Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Perm, Russian Federation

Рефрактерная артериальная гипертензия (РАГ) встречается в 10–30 % случаев в зависимости от определения РАГ и популяции лиц с артериальной гипертензией (АГ). В известной степени число случаев РАГ зависит от включения в группу псевдорезистентной или истинной РАГ. В данной статье рассматриваются вопросы истинной РАГ. Современное определение РАГ связано в основном с амбулаторными больными, которых лечат по трёх- или четырёхкомпонентной программе, включающей диуретик. Установлено, что важное значение в лечении РАГ имеет спиронолактон, значительно превосходящий бисопролол и доксазозин. В последние годы проведены клинические исследования процедуры денервации почечных и стимуляции сонных артерий. При этом неконтролируемые исследования показали высокую эффективность процедур в течение трёх лет, тогда как контролируемые исследования вызывают сомнения в эффективности воздействий.

Ключевые слова. Рефрактерная артериальная гипертензия, медикаментозная терапия, денервация почечных артерий, стимуляция каротидного синуса.

Resistant arterial hypertension (RAH) occurs with frequency of 10 % to 30 % of cases depending on RAH definition and arterial hypertension (AH) population. To a certain extent, RAH prevalence depends on inclusion into the group of pseudo-resistant or real RAH. In the present paper the problems of real RAH are under consideration. Modern definition of RAH is attributed mainly to ambulatory patients, treated by three- or four component program including diuretic. Spironolactone was established to be of great significance in RAH treatment, much more exceeding bisoprolol and doxazosin. Recently, clinical studies regarding the procedure of renal arteries denervation and carotid arteries stimulation were carried out. The uncontrolled studies showed high efficiency of these procedures during three years, whereas the controlled studies are doubtful in respect of their effect.

Key words. Resistant arterial hypertension, drug therapy, carotid sinus stimulation.

© Щёкотов В.В., 2016
тел. 8 (342) 217 09 40
e-mail: rector@psma.ru

[Щёкотов В.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и поликлинической терапии].

НАЧАЛО ИССЛЕДОВАНИЙ РЕФРАКТЕРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ. ВВЕДЕНИЕ

После окончания курса медицинского высшего образования начинается один из самых интересных периодов жизни молодого врача. Основы терапии, как будто, освоены. Молодой доктор знает, как ставить диагнозы и лечить *lege artis*. И вот наступает момент, когда диагноз ясен, но вот лечение оказывается неэффективным. Это касается любого раздела терапии. На этом месте жизнь становится мучительной: бессонница, отсутствие аппетита, ограничение времени на хобби. А всё дело в том, что сопротивляющаяся лечению болезнь обладает сильным раздражающим действием. С годами ощущение притупляется, но сам феномен устойчивости (далее будем называть его рефрактерностью) сохраняется. В последующем опыт неудовлетворенности лечением становится убеждением: у болезней есть способность сопротивляться лечению. Причём у каждой болезни своя – по силе и, очевидно, по происхождению.

И вот в это время (шел 1989 год) было принято решение об изучении чисто клинического феномена – рефрактерной артериальной гипертензии (РАГ) [5, 6].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕФРАКТЕРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ. КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА РЕФРАКТЕРНОСТИ

Рефрактерная артериальная гипертензия (РАГ) встречается от 10 до 30 % случаев в зависимости от определения РАГ и популяции артериальной гипертензии (АГ). При огромном количестве публикаций по артериальной гипертензии и сегодня в мире публикуются 2–3 статьи по проблеме рефрактерной гипертензии. В конце восьми-

десятых публикации были и вовсе единичными. В России это был первый опыт системного изучения проблемы. Началось все с определения РАГ. Действительно, существует 7 определений состояния. Все они включают уровень диастолического артериального давления при лечении и описание терапии. Ранняя трактовка РАГ принадлежит М.С. Кушаковскому (1977) [3], определившему РАГ по признаку диастолической гипертензии не ниже 110 мм рт. ст. на фоне «адекватного лечения», и Ole Anderson, который определяет РАГ как невозможность контролировать АД на уровне ниже 200/100 мм рт. ст. [7]. На сегодняшний день в международных и национальных рекомендациях дается следующее определение: это рефрактерная, или резистентная к лечению, АГ, при которой назначенное лечение – изменение образа жизни и рациональная комбинированная терапия с применением адекватных доз не менее трех препаратов, включая диуретики, не приводит к достаточному снижению АД и достижению его целевого уровня. На наш взгляд, такое определение довольно поверхностно: оно не включает ни исходный уровень АД, ни возраст, ни различие систолической или диастолической РАГ, ни характеристику медикаментозной терапии, в каждом случае индивидуальной.

Наше исследование проводилось в условиях стационара Пермской областной больницы; в него включены «молодые» больные с артериальной гипертензией в кардиологической клинике – средний возраст обследованных составил всего 47 лет, больные старше 60 лет в исследование не включались. Поэтому проблемы изолированной систолической, соответственно, рефрактерной систолической гипертензии не существовало. В качестве определения РАГ мы выбрали величину диастолического АД (ДАД) 95 мм рт. ст. Интенсивность терапии не должна была быть ниже, чем трехкомпонентная программа.

С другой стороны, больные поступали с амбулаторного этапа в условиях предлеженности, а в стационаре многие пациенты получали терапию по сильно отличающимся схемам – как в отношении препаратов, так и в отношении доз. Поэтому мы пришли к выводу о необходимости оценить рефрактерность количественно, причем требования к оценке рефрактерности состояли и в том, чтобы это можно было сделать в любом случае – чем бы больной ни лечился. В дальнейшем такой подход способствовал формированию идеологической составляющей проблемы. Мы предложили вычислять рефрактерность как произведение активности терапии и степени недостижения результата. Активность терапии рассчитывали как сумму реально назначенных доз по отношению к эталонным [8]. За максимальную дозу одного препарата назначали 30 баллов, столько же и за любой другой препарат в максимальной дозе. При недостижении целевой дозы балл уменьшался обратно пропорционально дозе. Например, больной получает эналаприл в дозе 40 мг в день – 30 баллов, «Гипотиазид», 50 мг – 30 баллов, нифедипин пролонгированного действия, 30 мг – 15 баллов (максимальная доза – около 60 мг). За сочетание препаратов назначали еще 10 баллов. Поэтому три препарата в максимальных дозах давали 100 баллов. В нашем примере активность терапии составила 85 баллов (30 баллов эналаприл, 30 баллов диуретик, 15 баллов нифедипин и 10 баллов за комбинаторику). Если к 20-му дню лечения ДАД составляло, например, 100 мм рт. ст. – 85 умножали на 5 (т.е. на величину недостижения результата). В нашем примере величина рефрактерности составила таким образом $85 \cdot 5 = 425$ условных единиц. Получается, что проблема терапии каждого конкретного больного похожа на сжимаемую пружину – если в одном случае давить сильно и не дожать пружину до заданной отметки – рефрактерность получится очень большой, если

в другом случае едва надавить и пружина сожмется «как следует» – рефрактерность невелика. После того как этот факт оказался осознанным, мы в соавторстве с нашим одноклассником – математиком и программистом Сергеем Огневым – написали соответствующую компьютерную программу и пересчитали рефрактерность больше чем у полутысячи гипертоников. Результат произвел на меня сильное впечатление: распределение рефрактерности в популяции, как выяснилось, подчиняется закону Гаусса. Тогда я воспринял это как свидетельство реальности явления рефрактерности, хотя сегодня мне кажется, что распределение может быть любым – и у явлений в стиле фэнтези, и просто сказочных.

Так вот, как же можно было определить рефрактерность исходя из формы построенной кривой распределения? Ясно, что в области верхнего хвоста кривой рефрактерность максимальна, а в области нижнего – минимальна. Выделив зоны выше и ниже одной сигмы отклонения от средней величины, мы получили величины рефрактерности в группах меньше –577 единиц – низкая рефрактерность, от –578 до 440 единиц – средняя рефрактерность и больше 440 единиц – высокая рефрактерность (группа собственно РАГ). Оценив количество больных с высокой рефрактерностью, мы получили величину 10,3 % от всех пациентов в стационаре. Надо отметить, что эта величина соответствует опубликованным данным других авторов [2, 11].

Тесное взаимодействие кардиологии и радиологии привело в 2012 г. к созданию нового определения РАГ. Консенсус кардиологов и радиологов Франции выразил мнение, что если при лечении РАГ комбинацией из 4 препаратов, включая диуретик и спиронолактон в дозе не меньше 25 мг в день, офисное систолическое АД (САД) не снижается меньше 160 мм рт. ст., а ДАД меньше 100 мм рт. ст., дневное или домашнее АД вы-

ше 135 и 85 мм рт. ст., наконец, анатомически почечные артерии должны подходить для вмешательства.

ПАТОГЕНЕЗ РЕФРАКТЕРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Мало определить преваленс состояния – необходимо попытаться разобраться в патогенетической сущности проблемы. Мы оценивали у этих больных состояние гемодинамики, газообмена, гемостаза, выраженность нейрогормональной активации до начала вмешательства – на исходном фоне. Как выяснилось, гемодинамика больных РАГ характеризуется выраженной гипокINETической циркуляцией на фоне высоких значений общего периферического сопротивления.

Система транспорта кислорода при РАГ функционирует в напряженном режиме, о чем свидетельствует ограничение функциональных возможностей оксигенации крови на фоне ограничения тканевого кровотока.

Выраженные изменения в системе гемостаза имеются при средних величинах рефрактерности и характеризуются признаками внутрисосудистой паракоагуляции с дефицитом антитромбина III и депрессией фибринолиза. При высокой степени рефрактерности усугубляется дефицит антитромбина III.

Гиперальдостеронизм в сочетании с депрессией уровня трийодтиронина в периферической крови имеет место при РАГ. При любом уровне рефрактерности повышен уровень кортизола.

Таким образом, сформировалось представление о РАГ как о синдроме при первичной АГ с особыми характеристиками, суть которых сводится к выраженному сердечно-сосудистому ремоделированию в условиях гиперальдостеронизма и дисфункции системы гемостаза.

Спустя 11 лет от момента завершения этого фрагмента работы были получены принципиально новые данные о патофизио-

логии сердечно-сосудистой системы, имеющие прямое отношение к рефрактерности АГ. Целью исследований было оценить вариабельность сердечного выброса у здоровых и больных АГ и влияние на нее современной антигипертензивной терапии. Надо сказать, что идея возникла из клинической практики. Профессор М.А. Зубарев разработал методику импедансометрического определения ударного объема (УО) и целого ряда показателей центральной гемодинамики. Нельзя сказать, что к методу имеется однозначное отношение. Есть в том числе мнение, что определение УО методом УЗИ является единственно приемлемым способом оценки центральной гемодинамики. Но есть и очень существенный аргумент (высказанный экспертами мирового сообщества), что применение импедансометрии целесообразно при мониторинге показателей пропульсивной деятельности сердца. Мы обратили внимание, что комплексы, характеризующие вторую производную реограммы, изменяются (пусть несущественно) от цикла к циклу. Отсюда и возникло предположение о возможной вариабельности УО сердца. Результаты получились следующими. Для больных гипертонической болезнью характерна достоверно более низкая вариабельность УО сердца в сравнении со здоровыми. Особенно низкая вариабельность имеет место при диастолической дисфункции у этих больных. Тем не менее при прогрессировании заболевания от стадии к стадии и по мере повышения АД вариабельность начинает повышаться, хотя и не возвращается к значениям нормотензивных субъектов. При гиперкинетическом состоянии гемодинамики вариабельность максимальна, при гипокINETическом – снижается. И самое главное, при лечении метопрололом и эпросартаном вариабельность УО повышается лишь у тех пациентов, которые достигли уровня нормотензии. Если АГ оказывается рефрактерной – вариабельность УО не изменяется [1, 4]. В последнее десятилетие все больше данных на-

капливается об эффективности, высокой переносимости и комплаенсе двух- или трех-компонентной терапии. При сравнении «Ирузида» (лизиноприл плюс гидрохлортиазид) и «Тарки» (трандолаприл плюс верапамил) мы получили данные, свидетельствующие о принципиальной, не зависящей от характера терапии динамике variability УО. Вывод однозначен: если целевые значения АГ достигаются – улучшается variability УО, если нет – остается на прежнем уровне. И еще один очень важный момент. По-видимому, приведенная к продолжительности предыдущего кардиоцикла variability УО имеет значение даже при мерцательной аритмии. Во всяком случае, у больных с фибрилляцией предсердий на фоне АГ эффективная терапия сопровождается увеличением ВУС, неэффективная не приводит к коррекции показателя. Таким образом, возник вопрос: какой же показатель variability ударного объема сердца находится в основе этой статистики? Ответа на него сегодня не существует. Возможно, современные методы визуализации миокарда позволят в их сопоставлении с импедансометрией получить ответ на этот непростой вопрос.

Подходы к терапии при рефрактерной артериальной гипертонии

В этих условиях – продвинутом и готовом к развитию дезадаптации состоянии сердечно-сосудистого континуума – и проводится обычно терапия тяжелой АГ с применением 3- или 4-компонентной программы лечения. Оценивая такой традиционный подход, мы установили, что он приводит к усугублению гипокинетической циркуляции, не восстанавливает тканевый кровоток, но и не усугубляет гипоксические изменения. Получается, организм при РАГ готов заплатить высокую гемодинамическую плату за сохранение основной ценности – кислородного

режима тканей. Очень возможно, что высокая рефрактерность АГ составляет важнейший приспособительный механизм, защищающий этих больных от фатальных поражений органов-мишеней в случае нарушенной ауторегуляции локального кровотока.

Понятно, что значительный интерес вызывают новые возможности лечения РАГ, ведь риск развития терминальной почечной недостаточности возрастает при РАГ в 4,9 раза, а мозгового инсульта – в 4,6 раза [10]. В конце 1980-х определенные надежды возлагались на такой метод лечения АГ, как разгрузочно-диетическая терапия. Действительно, уже на 12–14-й день голода ДАД снизилось до уровня ниже 95 мм рт. ст. у всех до того рефрактерных к медикаментозному лечению пациентов. Однако при этом критически снизился сердечный индекс иросло периферическое сопротивление. Уровень альдостерона к концу второй недели голода увеличился втрое, а тканевый кроток не восстановился и к четвертому месяцу восстановительного периода. В связи с этим возникло предположение, что хрупкую адаптацию при РАГ все-таки довольно легко сорвать как на гемодинамическом, так и на нейрогормональном уровне. На подобные экстремальные способы лечения в последующем мы не решались.

Прежде чем назначать новые схемы антигипертензивных препаратов (АГП) пациентам с РАГ, необходимо убедиться в оптимальности дозировок и рациональности комбинации медикаментов.

К рациональным комбинациям относят:

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента с диуретиками (иАПФ + Д);
- антагонисты рецепторов ангиотензина II с диуретиками (АРА + Д);
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента с антагонистами кальциевых каналов (иАПФ+АК);
- антагонисты рецепторов ангиотензина II с антагонистами кальция (АРА + АК);
- дигидропиридиновые АК с бета-адреноблокаторами (БАБ);

- антагонисты кальция с диуретиками (АК + Д);

- БАБ + Д.

В случае комбинированной терапии следует отдавать предпочтение фиксированным комбинациям препаратов, так как это позволяет сократить количество принимаемых таблеток, что повышает приверженность к лечению.

Если использовать рациональную комбинацию невозможно, целесообразно рассмотреть другие схемы. К ним относят сочетание дигидропиридинового и недигидропиридинового АК; иАПФ + БАБ; АРА + БАБ.

ОСОБЕННОСТИ ПОДБОРА ДИУРЕТИКОВ ПРИ РАГ

Причиной недостижения целевого АД во многих случаях является гиперволемиа – добавление диуретиков позволяет усилить антигипертензивный эффект АПФ. Важно определить скорость клубочковой фильтрации (СКФ). При СКФ ниже 40 мл/мин/1,73 м² следует отменить тиазидные диуретики и выписать петлевые (фуросемид или торасемид).

Фуросемид способен рикошетно активизировать ренин-ангиотензин-альдостероновую систему из-за скачкообразного натрийуреза, поэтому суточную дозу фуросемида нужно принимать за 2 раза – утром и вечером.

Если оптимальная диуретическая терапия не дает желаемого снижения АД, европейские эксперты рекомендуют добавить антагонисты рецепторов минералокортикоидов (спиронолактон – в дозе 25–50 мг/сут). В крупном исследовании ASCOT было показано, что назначение спиронолактона в качестве четвертого препарата дополнительно позволило снизить АД в среднем на 21,9/21,5 мм рт. ст. По результатам исследований, проведенных в последние годы, спиронолактон эффективен не только при первичном альдостеронизме, но и у пациентов с

сопутствующим ожирением и синдромом обструктивного апноэ сна.

При отсутствии противопоказаний страдающим РАГ к терапии добавляют блокаторы постсинаптических альфа-1-рецепторов (доксазозин, теразозин). Для избежания ортостатической гипотонии препараты принимают перед сном, постепенно увеличивая дозировку.

Новое средство для лечения РАГ (особенно осложненной частыми гипертоническими кризами) – урапидил. Действует на альфа-1-адренорецепторы и обладает стимулирующим влиянием на центральные 5HTA1-рецепторы серотонина, благодаря которому не возникает рефлекторная тахикардия. Длительное применение урапидила в дозе 60–180 мг/сут не вызывает привыкания при сохранении гипотензивного эффекта. В отличие от других альфа-блокаторов, прием урапидила не увеличивает риск развития сердечной недостаточности.

Известно, что повышение симпатической активации является одним из важных патогенетических механизмов развития и стабилизации АГ. Более того, активация симпатической нервной системы – предиктор летальных исходов и сердечно-сосудистых осложнений при РАГ.

В одном из крупнейших исследований – ASCOT – был проведен анализ, включивший 1411 человек, соответствующих критериям резистентности [9]. К проводимой терапии у больных, не достигших целевого уровня АД, присоединялся спиронолактон в средней дозе 25 мг/сут, который способствовал дополнительному снижению систолического/диастолического АД на 22/10 мм рт. ст. через год лечения. В этом и в ряде других исследований показано увеличение риска появления гиперкалиемии у больных хронической почечной недостаточностью, а также при одновременном назначении других препаратов, повышающих концентрацию калия в плазме: иАПФ или БРА, нестероидных противовоспалительных препаратов.

В другом исследовании пациенты всех групп показали снижение АД при комбинации препаратов. Компенсация АД отмечена у 60 % на «Верошпироне», у 17 % на бисопрололе и у 16 % на доксазозине [13].

В недавно завершившемся рандомизированном исследовании ASPIRANT (включено 117 больных) спиронолактон или плацебо были присоединены к терапии в среднем четырьмя гипотензивными средствами, была показана эффективность спиронолактона в снижении систолического АД при резистентной АГ. В другом рандомизированном исследовании 42 пациента с избыточным весом или ожирением в дополнение к исходной терапии, включавшей БРА или иАПФ и еще 3 препарата, получали иАПФ или БРА либо спиронолактон (25–50 мг/сут); было показано, что при резистентной АГ эффект спиронолактона выше, чем при двойной блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Эплеренон отличается значительно более редкой частотой развития таких нежелательных эффектов спиронолактона, как гиперкалиемия и гинекомастия. Эффективность эплеренона при резистентной АГ изучалась в одном из исследований, включавшем 52 больных с резистентной АГ, избыточным весом/ожирением и разным состоянием почечной функции. При добавлении эплеренона в дозе 50–100 мг/сут к терапии гипотензивными средствами (от 3 до 7, в том числе иАПФ или БРА) происходило достоверное снижение АД вне зависимости от исходного уровня альдостерона и активности ренина плазмы, а также уменьшалась потребность в назначении других средств, снижающих АД [13].

ЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОЙ АГ

Наличие резистентной АГ стимулирует разработку методов нелекарственного воздействия на патогенетические механизмы заболевания. Перспективным методом в ле-

чении резистентной артериальной гипертензии в настоящее время считается катетерная абляция симпатического сплетения почечной артерии, или почечная денервация [12]. В эксперименте показано, что электрическая стимуляция афферентных нервных волокон почек повышает АД и вызывает спазм сосудов. Денервация этих волокон, наоборот, способствует снижению АД. Симпатическая денервация почечных артерий пока является недостаточно изученным методом, поэтому эксперты ESH/ESC (европейского общества гипертонии и кардиологии) рекомендуют прибегать к ней только при наличии строгих показаний. Показанием к процедуре является резистентная неконтролируемая эссенциальная АГ (систолическое АД при измерении у врача и самоконтроле – более 160 мм рт. ст. или 150 мм рт. ст. – у больных сахарным диабетом), несмотря на проводимое специалистом по АГ трехкомпонентное лечение и удовлетворительную приверженность пациента к лечению. Противопоказаниями к процедуре являются: почечные артерии менее 4 мм в диаметре и менее 20 мм в длину, манипуляции на почечных артериях (ангиопластика, стентирование) в анамнезе, стеноз почечных артерий более 50 %, почечная недостаточность (СКФ менее 45 мл/мин/1,75 м²), сосудистые события (инфаркт миокарда, эпизод нестабильной стенокардии, транзиторная ишемическая атака, инсульт) менее 6 мес. до процедуры, любая вторичная форма АГ [12].

МЕТОД ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ БАРОРЕЦЕПТОРОВ КАРОТИДНОГО СИНУСА

Еще один метод воздействия на активность симпатoadреналовой системы на стадии клинических испытаний заключается в электрической стимуляции барорецепторов каротидного синуса с целью рефлекторного снижения АД. Барорецепторы, расположенные в области бифуркации сонных артерий, принимают участие в регуляции АД. При его

повышении происходит растяжение рецепторов, далее импульсация от них поступает в сосудистый центр головного мозга, что приводит к снижению АД [12].

Выводы

Рефрактерная артериальная гипертензия встречается от 10 до 30 % случаев в зависимости от определения РАГ и популяции артериальной гипертензии. Современное определение РАГ относится в основном к амбулаторным больным, леченым по трёх- или четырёхкомпонентной программе, включающей диуретик. В клинических исследованиях показаны эффективность процедур денервации почечных артерий и стимуляции сонных артерий. При этом неконтролируемые исследования выявили высокую эффективность процедур в течение трёх лет, тогда как контролируемые исследования вызывают сомнения в эффективности воздействий. Таким образом, в настоящее время сохраняются актуальными проблемы лечения РАГ. Тем не менее в каждом конкретном случае коррекция АД требует индивидуального решения.

Библиографический список

1. *Антитова А.А.* Гипертоническая болезнь и её динамика под влиянием терапии бета-блокаторами и антагонистом рецепторов ангиотензина II: дис ... канд. мед. наук. Пермь 1994; 187.
2. *Кобалава Ж.Д., Гудков К.М.* Секреты артериальной гипертензии: ответы на ваши вопросы. М.: Форте 2004; 244.
3. *Кушаковский М.С.* Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертензии. Серия: Библиотека практического врача. Л.: Медицина 1977; 217.
4. *Суходоева Е.В.* Возможности коррекции диастолической дисфункции левого желудочка у больных артериальной гиперто-

нией препаратами метопролол и эпросартан: дис. ... канд. мед. наук. Пермь 2004; 125.

5. *Туев А.В., Щёкотов В.В.* Рефрактерная к терапии артериальная гипертензия. Кардиология 1993; 3: 62–67.

6. *Щёкотов В.В.* Клинико-патогенетические и терапевтические аспекты рефрактерной артериальной гипертензии: дис. ... д-ра мед. наук. Свердловск 1994; 389.

7. *Anderson O.* Management of hypertension. Acta med Scand. 1977; 67: 3–62

8. *Gifford R.W.* An algorithm for management of resistant hypertension. Hypertension 1988; 1: 101–105.

9. *Gupta Ajay K., Nasothimiou, Eftimia G., Chang* Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. Journal of Hypertension 2011; 29 (10): 2004–2013.

10. *Isacsson H., Danielson M., Rosenbamer G. et al.* Characteristics of patients resistant to antihypertensive drug therapy. J. Intern. Med. 1991; 229 (5): 421–426.

11. *Kaplan M.* Series controversies in cardiology 2 controversies in hypertension. Hypertension 2004; 431: 10–17.

12. *Mancia G., Fagard R, Narkiewicz K., Redón J.* ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J. Hypertens. 2013; 31 (7): 1281–357.

13. *Williams B., MacDonald T.M., Moran S., Webb D.J.* Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. The Lancet 2008; 386: 2059–2068.

Материал поступил в редакцию 15.11.2015