

РЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

И.Э. Денека, А.А. Светанкова, А.В. Родионов*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Несмотря на возможности современной фармакотерапии, более 80% пациентов с артериальной гипертензией не достигают целевого артериального давления. Помимо очевидных причин – низкой приверженности пациентов лечению и применение нерациональных схем терапии, существуют и другие объективные факторы риска резистентности. Рассмотрены три основные модифицируемые причины резистентной АГ, значение которых обычно недооценивается при работе с пациентами с трудно контролируемой гипертензией: ожирение, синдром обструктивного апноэ сна и первичный гиперальдостеронизм. Понимание этих механизмов резистентности и критериев их диагностики позволит улучшить результаты лечения пациентов с резистентной артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, резистентная артериальная гипертензия, приверженность лечению, ожирение, синдром обструктивного апноэ сна, гиперальдостеронизм.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(4):459-464

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-459-464>

Resistant hypertension: epidemiology and risk factors

I.E. Deneka, A.A. Svetankova, A.V. Rodionov*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Despite the possibilities of contemporary pharmacotherapy, more than 80% of hypertensive patients do not achieve target blood pressure levels. Besides the obvious reasons – poor adherence of patients to treatment and non-rational therapy, there are other objective risk factors of resistance. Three main modifiable causes of resistant hypertension, that are often underestimated, are considered: obesity, obstructive sleep apnea syndrome and primary hyperaldosteronism. Understanding these mechanisms of resistance and their diagnostic criteria can improve the results of resistant hypertension treatment.

Keywords: arterial hypertension, resistant hypertension, compliance, obesity, obstructive sleep apnea syndrome, hyperaldosteronism.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(4):459-464

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-459-464>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): rodionov@mma.ru

Введение

В России и зарубежных странах артериальная гипертензия (АГ) считается одним из самых распространенных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения причиной 7,5 миллионов (12,8%) случаев смерти во всем мире является АГ [1]. По некоторым прогнозам распространенность АГ к 2025 г. будет достигать 29% [2]. Данные федерального мониторинга за 2003-2010 гг. свидетельствуют, что у 39,7% взрослого населения Российской Федерации уровень артериального давления (АД) выше целевых значений, при этом знают о наличии заболевания 81,1% больных [3]. К сожалению, даже адекватная, тщательно подобранная медикаментозная терапия не всегда позволяет добиться нормализации АД и избежать осложнений, что влечет за собой потерю трудоспособности, инвалидизацию, а в масштабах страны – большие экономические и социальные потери [4]. По результатам исследования ЭССЕ-РФ распространенность АГ в РФ за 2012-2013 гг. возросла до 44% [5].

Сведения об авторах:

Родионов Антон Владимирович – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Светанкова Анастасия Александровна – аспирант той же кафедры

Денека Ирина Эдуардовна – клинический ординатор кафедры профилактической и неотложной кардиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Резистентной артериальной гипертензией (РАГ) называют состояние, при котором адекватная комбинированная терапия тремя антигипертензивными препаратами, один из которых диуретик, в сочетании с изменением образа жизни и отказом от вредных привычек не приводит к достижению целевого АД (<140/90 мм рт. ст.). Важно отметить, что все препараты должны назначаться в оптимальных терапевтических дозах [6-8].

На сегодняшний день РАГ можно назвать наиболее изучаемой проблемой современной «гипертензиологии». Изучение эпидемиологии затруднено прежде всего тем, что не всем пациентам исходно назначают адекватную антигипертензивную терапию [9]. По данным отечественных исследований целевых значений АД на фоне лечения достигают не более 15% больных [10]. Кроме того, больных РАГ редко включают в крупные многоцентровые исследования, направленные на изучение моно- или двухкомпонентной терапии. В итоге – истинная распространенность резистентности неизвестна. То же относится и к статистике, касающейся основных факторов риска РАГ [11].

Согласно результатам исследования NHANES (The National Health and Nutrition Examination Survey), посвященного оценке питания и состояния здоровья населения США, в 2007-2008 гг. распространенность РАГ составляла 20,7% от общего числа гипертоников, тогда как в 2003-2004 гг. этот показатель составлял лишь 8,9%. В исследовании также показано увеличение риска РАГ у мужчин, у людей старшего возраста, при на-

личии ожирения, а также у лиц афро- и латиноамериканского происхождения [12].

По итогам ретроспективного когортного исследования, проведенного при поддержке Американской Ассоциации Сердца (АНА) в 2002-2006 гг., среди 205750 больных с АГ через 1,5 года от начала наблюдения резистентность к терапии констатирована у 1,9% пациентов [13]. В основном это были мужчины, лица старшей возрастной группы и больные, страдавшие сахарным диабетом. Также авторы пришли к выводу, что развитие РАГ в исследуемой популяции больных было ассоциировано с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [относительный риск (ОР) 1,47; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,33-1,62] [14].

Помимо истинной резистентности известную проблему представляет плохой контроль АД, связанный с использованием неадекватных схем лечения и некомплаентностью больных. В отечественной популяции, по данным С.А. Шальной (2002), АГ в России (Московская область) контролируется должным образом только у 5,6% больных [10].

По данным К. Wolf-Maier и соавт. (2004) показатель достижения целевого АД в разных странах также невысок – он составляет 29% у жителей США, 17% у жителей Канады и не превышает 10% в странах Западной Европы [15].

Учитывая исследуемую популяцию и проведенное медицинское обследование, распространенность РАГ составляет 5-30% в общей популяции пациентов с АГ, но вероятно, что истинная ее распространенность – около 10% [14,16,17].

Весьма условная классификация резистентной АГ была предложена в 1988 г. Frolich E.D. [18].

Резистентность, связанная с лечащим врачом

Под «резистентностью, связанной с лечащим врачом», подразумевается применение неоптимальных, нерациональных схем, использование неадекватных доз антигипертензивных препаратов, недоучет возможных межлекарственных взаимодействий, а также неточная формулировка клинического диагноза.

Резистентность, связанная с пациентом

Отсутствие приверженности к лечению, некомплаентность – важнейшая причина недостижения целевого АД. Сюда же следует отнести неготовность пациента к модификации образа жизни (избыточное потребление поваренной соли, злоупотребление алкоголем, курение и т.д.). Не стоит забывать и о развитии побочных эффектов от приема препаратов.

Собственно резистентная артериальная гипертензия

К собственно РАГ E.D. Frolich отнес псевдогипертензию («гипертония белого халата», нарушение техники измерения АД), псевдотолерантность (одна из причин –

избыток поваренной соли в питании пациента) и истинную РАГ.

Истинная РАГ может быть обусловлена как гиперактивацией прессорных механизмов (например, при симптоматических АГ или при генетически детерминированных ферментативных дисфункциях ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и эндотелия), так и внешними причинами, например, одновременным длительным приемом препаратов, способствующих развитию АГ (нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды, циклоспорин, препараты эритропоэтина, оральные контрацептивы, симпатомиметики, антидепрессанты и др.) [19].

Наиболее распространенные причины РАГ как проявление симптоматических АГ – это синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС), первичный гиперальдостеронизм, паренхиматозные заболевания почек, стеноз почечных артерий, гиперкортицизм. Эти состояния требуют дополнительной диагностики и специфического лечения основного заболевания.

Самая «загадочная» ситуация – это истинная первичная РАГ при отсутствии вторичных причин повышения АД, которая наблюдается у 5-15% больных. Ее причины до сих пор остаются предметом дискуссии. Рассматриваются вопросы, в том числе, о генетической природе резистентности [20].

Факторы риска резистентной артериальной гипертензии

В 2013 г. Европейское общество по гипертонии (ESH) и Европейское общество кардиологов (ESC) опубликовали рекомендации по диагностике и лечению АГ, в которых отмечено, что основными факторами риска развития резистентности к терапии являются ожирение и недостаток физической активности, избыточное потребление натрия и злоупотребление алкоголем, гиперальдостеронизм, СОАС, сахарный диабет, а также недиагностированные необратимые поражения органов-мишеней и вторичные формы АГ, обусловленные хронической почечной недостаточностью, стенозом почечной артерии, феохромоцитомой, первичным гиперальдостеронизмом, гипертириозом [7].

Наибольший интерес на сегодняшний день представляют такие предикторы развития РАГ, как ожирение, гиперальдостеронемия и СОАС. Подробнее рассмотрим эти факторы.

Ожирение и резистентная артериальная гипертензия

Известно, что ожирение, особенно его абдоминальная форма, является одним из важнейших факторов риска АГ. Согласно результатам исследования NHANES распространенность АГ в популяции пациентов с индексом массы тела (ИМТ) < 25 кг/м² (с поправкой на воз-

раст) составляет около 14%, тогда как у лиц с ИМТ > 30 кг/м² распространенность приближается к 40% [21, 22]. Снижение массы тела у пациентов с РАГ на 10 кг и более приводит к уменьшению САД в среднем на 6 мм рт. ст., а ДАД – на 4,6 мм рт. ст. [23]. Регулярные аэробные нагрузки также способствуют профилактике АГ. Например, F. Dimeo с соавт. разделили 50 пациентов с РАГ на две группы: в одной группе пациенты принимали антигипертензивную терапию и выполняли упражнения на беговой дорожке, во второй – только принимали гипотензивные препараты. В группе с физической нагрузкой САД в дневное время по данным суточного мониторинга АД снизилось на 6 ± 12 мм рт. ст., ДАД – на 3 ± 7 мм рт. ст. ($p=0,03$) [24].

Сочетание АГ и ожирения нередко сопровождается сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией, у таких больных чаще развиваются гипертрофия левого желудочка, микроальбуминурия и почечная гиперfiltrация [25].

Патофизиологическая связь между висцеральным ожирением и РАГ основана на нарушении сбалансированной работы РААС и системы натрийуретического пептида (НУП). Эти две системы поддерживают в организме оптимальное равновесие концентраций натрия и калия, объема циркулирующей крови (ОЦК) и АД. При ожирении у больных нарушено функционирование РААС, что проявляется уменьшением экскреции натрия почками, увеличением ОЦК и повышением активности симпатической нервной системы. Более того, сдавление мозгового вещества почек избыточной жировой тканью (такое состояние называют почечным стеатозом, по аналогии с печеночным), может также способствовать задержке натрия [26].

Как известно, НУП типа А (предсердный, atrial) и В (мозговой, brain) являются гормонами, напрямую воздействующими на проксимальные извитые каналцы нефрона, что ведет к повышению диуреза, натрийуреза, снижению АД и ОЦК. Также натрийуретические пептиды вызывают вазодилатацию путем увеличения синтеза циклического гуанозинмонофосфата, их вторичного клеточного посредника, являющегося медиатором секреции оксида азота [27].

В нескольких поперечных эпидемиологических исследованиях, проведенных в Италии, отмечено снижение активности системы сердечного НУП у пациентов, страдающих ожирением, что теоретически могло приводить к развитию резистентности. Установлено, что жировая ткань синтезирует много рецепторов НУП типа А и С, которые обычно экспрессируются совместно. Рецептор НУП типа С связывается с НУП, который после поглощения клеткой подвергается протеолизу. Этот факт дает возможность предположить повышенное выведение НУП в этой ткани (следствие увеличения экспрессии НУП типа С на адипоцитах) [28].

Не так давно был описан подавляющий эффект НУП типа А на пролиферацию человеческих дифференцированных преадипоцитов и зрелых адипоцитов. Высказываются предположения, что НУП способны уменьшать объем жировой клетчатки [29].

Хорошо известно, что ожирение, особенно при наличии у пациента метаболического синдрома, ассоциировано с повышением активности симпатической нервной системы. В исследовании NAS (Normotensive Aging Study) было показано, что с увеличением ИМТ и окружности талии повышается экскреция норадреналина с мочой. Повышение симпатических влияний также приводит к увеличению секреции ренина почками [30].

Свойством повышать симпатические влияния в организме обладает ряд медиаторов, в первую очередь, альдостерон. Повышение концентрации альдостерона в плазме приводит к дисфункциям нервной и сердечно-сосудистой систем, что провоцирует развитие АГ и ишемической болезни сердца (ИБС), а также приводит к развитию хронической почечной недостаточности. Стойкое повышение АД связано с типичным действием альдостерона: задержкой натрия и увеличением ОЦК. Примечательно, что у больных с РАГ без первичного гиперальдостеронизма часто отмечается повышение уровня альдостерона в плазме и экскреции альдостерона с мочой, а также увеличение ОЦК по сравнению с нормотониками [31].

Данные, полученные в Фрамингемском исследовании (Framingham Offspring, USA, 2009), свидетельствуют, что повышенный уровень альдостерона плазмы также является значимым фактором риска метаболического синдрома [32]. Снижение веса у больных ожирением ведет к снижению концентрации альдостерона в плазме. Хотя данную закономерность могут обеспечивать несколько механизмов, одно из возможных объяснений заключается в том, что адипоциты могут синтезировать минералокортикоидный рилизинг-фактор.

В клинической практике больным РАГ, ассоциированной с ожирением, с целью увеличения экскреции натрия целесообразно дополнительно назначать диуретики. Также, важную роль в лечении АГ играют антагонисты альдостерона [32]. Ведутся активные исследования по разработке новых препаратов – селективных агонистов рецепторов НУП типа А и блокаторов рецепторов НУП типа В в жировой ткани. Возможность медикаментозно повысить активность системы НУП может оказаться перспективным способом преодоления резистентности к антигипертензивной терапии [33].

Резистентная артериальная гипертензия и синдром обструктивного апноэ во сне

В настоящее время не вызывает сомнений факт, что СОАС и АГ очень часто являются коморбидными состояниями [34].

СОАС – это заболевание, которое характеризуется повторяющимся спадением верхних дыхательных путей во время сна, что приводит к уменьшению или прекращению прохождения воздушного потока, вызывает гипоксемию, прерывая сон [35].

Впервые связь между СОАС и АГ была обнаружена в Висконсинском когортном исследовании. Авторы наблюдали 709 пациентов с нормальным АД на протяжении четырех лет. Исследование показало, что у пациентов с умеренным и тяжелым СОАС (индекс апноэ-гипопноэ более 15 в час) АГ развивалась в 3,2 раза чаще по сравнению с пациентами без СОАС [34].

Многие рандомизированные контролируемые исследования, в т.ч. Faccenda (68 пациентов), Dimsdale (39 пациентов), Barbe (55 пациентов), Pepperell (95 пациентов), Monasterio (125 пациентов), подтверждают связь между СОАС и развитием АГ. Доказано, что уже через неделю лечения СОАС методом постоянного положительного давления в дыхательных путях (Constant Positive Airway Pressure, CPAP) наблюдается снижение как систолического, так и диастолического АД [36]. Применение СИПАП-терапии у пациентов с СОАС значительно снижает риск впервые возникшей АГ [37], в то время как за 12 лет наблюдения за пациентами с нормальным уровнем АД и СОАС существенно увеличивался риск развития АГ [38].

Интересны результаты аналитического исследования «случай-контроль», проведенного в 2004-2006 гг. в Бразилии. В основную группу вошли 63 пациента с РАГ, а в группу контроля – 63 пациента с медикаментозно контролируемой АГ. У 45 исследуемых из основной группы (71%) был выявлен СОАС, в то время как в группе контроля заболевание диагностировали только у 24 (38%) исследуемых ($p < 0,001$). Показано, что СОАС в высокой степени и независимо ассоциирован с РАГ (отношение шансов 4,8). Таким образом, исследователи пришли к выводу, что СОАС следует рассматривать как достоверный фактор риска РАГ [39].

На протяжении четырех лет Peppard P.E. с соавт. наблюдали 21709 пациентов. Авторы показали, что вероятность развития АГ через 4 года была прямо пропорциональна исходной тяжести СОАС. Таким образом, нарушения дыхания во время сна могут рассматриваться как этиологические факторы развития АГ [40].

При СОАС основными патофизиологическими факторами, ассоциированными с колебаниями системного АД, а также давления в легочной артерии и частоты пульса, считаются преходящая гипоксия и ответные пробуждения. Гипоксия обуславливает активацию большого числа нервных, гуморальных, метаболических и воспалительных механизмов, приводящих к развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы, поэтому СОАС, помимо АГ, в том чис-

ле резистентной, может быть независимым фактором риска легочной гипертензии, различных нарушений ритма и проводимости, ИБС и хронической сердечной недостаточности [41].

Известно, что сам акт дыхания подавляет активность симпатической нервной системы (СНС). В отсутствие дыхания угнетения СНС не происходит. Таким образом, во время эпизодов апноэ вследствие усиления симпатической импульсации наблюдается выраженная вазоконстрикция и увеличение сердечного выброса, что, в свою очередь, приводит к резкому подъему АД [42]. Также известно, что СОАС вызывает активацию РААС, что в свою очередь приводит к задержке жидкости и отеку парафарингеальных тканей, усугубляя течение СОАС. Предполагается, что прием эплеренона способствует не только снижению АД, но и эпизодов аноэ/гипопноэ. Пациенты с РАГ и СОАС ($n=31$) в течение 3-х мес ежедневно принимали 50 мг эплеренона наряду с другими антигипертензивными препаратами. По окончании исследования авторы показали значительное снижение индекса апноэ/гипопноэ, уровня АД, уменьшение окружности шеи и артериальной жесткости [43].

К сожалению, в большинстве случаев СОАС остается недиагностированным. Американская ассоциация апноэ сна, подтверждает, что по самым оптимистичным оценкам в США этот синдром выявляют только у 50% пациентов, в других же странах гиподиагностика достигает 80-90%. Причины редкого выявления заболевания заключаются в низкой информированности врачей о причинах развития заболевания, методах ранней диагностики СОАС и современных методах лечения болезни [44].

Самые частые симптомы СОАС – храп во время ночного сна и сонливость в дневное время суток. Жалобы пациента на дневную сонливость зачастую не могут позволить разграничить истинную сонливость и утомляемость. В таких случаях рекомендуют применять шкалу для выявления сонливости Epworth (Epworth Sleepiness Scale) и шкалу утомляемости (Fatigue Severity Scale). Эти шкалы могут применяться при обследовании пациентов терапевтического и кардиологического стационаров, они просты в применении, а их заполнение не занимает много времени. Следует помнить, что высокие баллы, полученные по данным шкалам, лишь относят больного в группу риска развития СОАС, что должно побудить лечащего врача продолжить обследование пациента.

Золотым стандартом диагностики СОАС является полисомнография в специальной лаборатории сна, регистрирующая количество эпизодов апноэ и гипопноэ, ороназальный поток воздуха, ЧСС, насыщение гемоглобина кислородом, дыхательные движения грудной и брюшной стенок [34,45].

Резистентная артериальная гипертензия и первичный гиперальдостеронизм

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) – клинический синдром, который развивается в результате гиперпродукции альдостерона в корковом слое надпочечников. Секреция альдостерона в этом случае полностью или частично автономна по отношению к РААС, что обуславливает возникновение низкорениновой АГ [46].

Синдром ПГА диагностируют приблизительно у 10-12% пациентов с РАГ. В исследовании Douma S. с соавт. ПГА при РАГ встречается в 11,3% случаев [47]. Похожие результаты получены в российском многоцентровом исследовании РЕГАТА, среди вторичных форм АГ в 15,8% случаев диагностирован ПГА [48]. У больных с ПГА развивается тяжелая резистентная систоло-диастолическая АГ. Назначение тиазидных или петлевых диуретиков зачастую приводит к нарастанию слабости и к развитию или усугублению гипокалиемии (<3,0 ммоль/л) [49].

Скрининговым методом диагностики ПГА является определение соотношения между концентрацией альдостерона плазмы (КАП [нг/мл]) и активностью ренина плазмы (АРП, [нг/мл/час]). Диагноз ПГА подтверждается в том случае, если коэффициент КАП/АРП >50. При получении результатов анализа в пределах 25-50 проводят последующие функциональные пробы (проба с натриевой нагрузкой, проба с флудрокортизоном, проба с каптоприлом) [50]. Согласно рекомендациям Международного эндокринологического общества коэффициент более 30 подтверждает диагноз ПГА [51].

Важно отметить, что еще недавно диагностическая концепция при подозрении на ПГА строилась на убеждении, что углубленное обследование показано только больным с гипокалиемией, что приводило к гиподиагностике заболевания. Исследования последних лет продемонстрировали, что до 50% случаев ПГА могут протекать с нормальным уровнем калия в сыворотке и до 30% – с допустимыми значениями концентрации альдостерона. Таким образом, определение альдостерон-ренинового отношения показано всем больным с РАГ [52,53].

Существует традиционная точка зрения, что альдостерон действует исключительно на транспортные эпителиальные клетки в дистальных отделах нефронов почек. Однако минералокортикоидные рецепторы были обнаружены также в фибробластах миокарда и гладкомышечных клетках сосудов.

Недавние исследования института Алабамы показали, что альдостерон оказывает мощное воздействие на кровеносные сосуды независимо от регуляции солевого и водного баланса. У пациентов с РАГ альдостерон уменьшает биологическую активность оксида азота в сосудистой системе, что приводит к артериальной вазо-

констрикции, поддерживая, таким образом, тесную связь между избытком альдостерона и нарушением функции эндотелия. Известен также провоспалительный ответ сердечно-сосудистой системы и почек на влияние избыточного уровня альдостерона, в результате чего его длительное воздействие может привести к сосудистому фиброзу [54].

В последние годы все чаще делается упор на включение в многокомпонентную антигипертензивную схему лечения антагонистов минералокортикоидных рецепторов – эплеренона или спиронолактона даже при отсутствии ПГА [55]. При анализе исследований, опубликованных за последние 3 года, в т.ч. исследования PATHWAY-2, была показана значительная эффективность антагонистов минералокортикоидных рецепторов в отношении снижения уровня АД, включая РАГ [56]. Nishizaka с соавт. провели проспективное исследование влияния низких доз спиронолактона у пациентов с РАГ, которые принимали стандартную терапию, включающую диуретики и ингибиторы АПФ и/или блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА). По истечении шестимесячного наблюдения отмечалось снижение АД на 25/12 мм рт. ст. [57].

Charman с соавт. оценили влияние спиронолактона в качестве препарата четвертой линии у 1411 пациентов с РАГ, участвовавших в Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). Средняя доза спиронолактона составляла 25 мг 1 р/д. После 1,5 лет наблюдения среднее снижение АД у пациентов составило 22/10 мм рт. ст. [58].

Заключение

Проблема РАГ весьма актуальна во всем мире. Несмотря на пристальное внимание мирового кардиологического сообщества, пока остается больше вопросов, чем ответов. В Российской Федерации интерес к РАГ только начинает развиваться. Нет объективных данных о распространенности болезни и превалирующих факторах риска ее развития, а также четких клинических рекомендаций по лечению заболевания, нет и четких стандартов обследования этих пациентов, что обуславливает гиподиагностику вторичных АГ.

В последние годы появляются новые перспективные методы немедикаментозного лечения заболевания (почечная симпатическая денервация, стимуляция каротидного синуса), но число больных неуклонно растет. Необходимо проводить дальнейшие исследования, направленные на изучение эпидемиологии, дифференциальной диагностики и лечения РАГ.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Mathers C., Stevens G., Mascarenhas M. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009.
2. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365(9455): 217-23.
3. Oganov RG, Timofeev TN, Koltunov IE Epidemiology of arterial hypertension in Russia. the federal monitoring results of 2003-2010. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2011; 10 (1): 9-13. In Russian (Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг. Кардиоваскулярная ТерAPIя и Профилактика 2011; 10(1): 9-13).
4. Shlyakhto E., ed. Resistant hypertension. St. Petersburg: Nauka; 2011. In Russian (Шляхто Е.В., ред. Резистентная артериальная гипертензия. СПб.: Наука; 2011).
5. Boytsov SA, Balanova JA, Shalnova SA. Arterial hypertension among people aged 25-64: prevalence, awareness, treatment and control. According to studies essay. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2014; 14 (4): 4-14. In Russian (Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная ТерAPIя и Профилактика 2014; 14(4): 4-14).
6. Calhoun D. A., 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. *Circulation* 2008; 117(25): e510-26.
7. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K, et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2013 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34(28): 2159-219.
8. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertension* 2009; 27(11): 2121-58.
9. Chazova IE, Fomin VV, Razuvaeva MA, Vigdorichik AV. Resistance and uncontrolled hypertension: the problem of the XXI century. *Farmateka* 2011; 5: 8-13. In Russian (Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. Резистентная и неконтролируемая артериальная гипертензия: проблема XXI века. Фарматека 2011; 5: 8-13).
10. Shalnova SA. Problems of treatment of hypertension. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2003; 3: 17-21. In Russian (Шальнова С.А. Проблемы лечения артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная ТерAPIя и Профилактика 2003; 3: 17-21).
11. Pimenta E., Calhoun D. A. Resistant Hypertension: Incidence, Prevalence, and Prognosis. *Circulation* 2012; 125(13): 1594-96.
12. Roberie D.R., Elliott W.J. What is the prevalence of resistant hypertension in the United States. *Curr Opin Cardiol* 2012; 27(4): 386-91.
13. American Heart Association. Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2005; 113(6): 898-918.
14. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J. et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012; 125(13): 1635-42.
15. Wolf-Maier K., Cooper R. S., Kramer H. et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *J Hypertension* 2004; 43(1): 7-10.
16. De la Sierra A., Segura J., Banegas J.R. 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.
17. Fagard R.H. Resistant hypertension. *Heart* 2012; 98(3): 254-61.
18. Frolich E.D. Classification of resistant hypertension. *Hypertension* 1988; 11(3): 67-70.
19. Rossi G. P., Seccia T. M., Maniero T. M. et al. Drug-related hypertension and resistance to antihypertensive treatment: a call for action. *J Hypertens* 2011; 29(12): 2295-309.
20. Cruz-Gonzalez L., Corral E., Sánchez-Ledesma M. et al. Association between -T786C NOS3 polymorphism and resistant hypertension: a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* 2009; 9: 35.
21. Roberie D.R., Elliott W.J. What is the prevalence of resistant hypertension in the United States. *Curr Opin Cardiol* 2012; 27(4): 386-91.
22. Jordan J., Yumuk V., Schlaich M. et al. Joint statement of the European Association for the study of obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens* 2012; 30: 1047-55.
23. Aucott L., Poobalan A., Smith W.C. et al. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes: a systematic review. *Hypertension* 2005; 45(6): 1035-41.
24. Dimeo F., Pagonas N., Seibert F. et al. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension* 2012; 60(3): 653-8.
25. Poirier P., Giles T.D., Bray G.A., et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113(6): 898-918.
26. Massiera F., Bloch-Faure M., Ceiler D. et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J* 2001; 15(14): 2727-9.
27. Sarzani R., Salvi F., Dessi-Fulgheri P. et al. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans. *J Hypertens* 2008; 26(5): 831-43.
28. Pivovarova O., Gögebakan Ö., Klötting N. et al. Insulin up-regulates natriuretic peptide clearance receptor expression in the subcutaneous fat depot in obese subjects: a missing link between CVD risk and obesity? *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(5): E731-9.
29. Bordicchia M., Liu D., Amri E.Z. et al. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *J Clin Invest* 2012; 122(3): 1022-36.
30. Pieterse C., Schutte A.E., Mels C. et al. Carotid cross-sectional wall area is significantly associated with serum leptin levels, independent of body mass index: the SABPA study. *Hypertens Res* 2012; 30: 130.
31. Pieterse M., Jansen I., Jan A. H. et al. Drug Mechanisms to Help in Managing Resistant Hypertension in Obesity. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12(4): 220-5.
32. Lieb W., Pencina M. J., Lanier K.J. et al. Association of parental obesity with concentrations of select systemic biomarkers in nonobese offspring: the Framingham Heart Study. *Diabetes* 2009; 58(1): 134-7.
33. Machowska A., Juszcak K., Novak P. et al. The natriuretic peptide neurohormonal system modulation by vasopeptidase inhibitors-the novel therapeutical approach of hypertension treatment. *Folia Med Cracov* 2009; 50(3-4): 35-42.
34. Calhoun D. A. Obstructive Sleep Apnea and Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12: 189-95.
35. Sydney B., Montesi M.D., Ednan K. et al. Biomarkers of sleep apnea. *Chest* 2012; 142(1): 239-45.
36. Ruttanaumpawan P., Nopmaneejumruslers C., Logan A.G. et al. Association between refractory hypertension and obstructive sleep apnea. *Journal of Hypertension* 2009; 27(7): 1439-45.
37. Marin J. M., Agusti A., Villar I. et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 2012; 307: 2169-76.
38. Barbe F., Duran-Cantolla J., Sanchez-de-la-Torre M. et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 2161-8.
39. Gonçalves S. C., Martinez D., Gus M. et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case control study. *Chest* 2007; 132: 1858-62.
40. Peppard P.E., Young T., Palta M. et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-84.
41. Demeđe M., Pandey A., Zizi F. et al. Resistant hypertension and obstructive sleep apnea in the primary-care setting. *Int J Hypertens* 2011; 2011: 340929.
42. Rajagopalan N. Obstructive sleep apnea: not just a sleep disorder. *Journal of postgraduate medicine* 2011; 57(2): 168-75.
43. Krasinska B., Miazga A., Cofta S. et al. Effect of eplerenone on the severity of obstructive sleep apnea and arterial stiffness in patients with resistant arterial hypertension. *Pol Arch Med Wewn* 2016; 126(5): 330-9.
44. Cereda CW, Ramisier R, Manconi M, et al. Endothelial dysfunction and arterial stiffness in ischemic stroke: the role of sleep-disordered breathing. *Stroke* 2013; 44:1175.
45. Vein AM, Elgulashvili TS, Polouektov MG. Sleep apnea and other breathing disorders associated with sleep: clinical features, diagnosis and treatment. Moscow: Eidos Media; 2002. In Russian (Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика и лечение. Москва: Эйдос Медиа; 2002).
46. Funder J.W., Carey R.M., Fardella C. et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 63: 3266-81.
47. Douma S., Petidis K., Doumas M. et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008; 371: 1921-26.
48. Chazova IE, Fomin VV, Razuvaeva MA, Vigdorichik AV, on behalf of the researchers. Register resistant hypertension - Resistant Hypertension arterial (REGATTA) research program. *Consilium Medicum* 2009; 11 (10): 5-9. In Russian (Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. от имени исследователей. Регистр резистентной артериальной гипертензии – Резистентная Гипертензия Артериальная (РЕГАТА): программа исследования. *Consilium Medicum* 2009; 11(10): 5-9).
49. Kaplan N.M. The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences. *J Hypertens* 2004; 22(5): 863-9.
50. Sabbadin C., Fallo F. Hyperaldosteronism: Screening and Diagnostic Tests. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2016; 23(2): 69-72.
51. Funder J. W., Carey R. M., Fardella C. et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(9): 3266-81.
52. Stowasser M., Gordon R.D., Gunasekera T.G. et al. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21(11): 2149-57.
53. Baranova EI OO Bolshakova, Berkovich OA Blockade of aldosterone. The new strategy of treatment of resistant hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya* 2008; 14 (3): 203-10. In Russian (Баранова Е.И., Большакова О.О., Беркович О.А. Блокада альдостерона. Новая стратегия лечения резистентной артериальной гипертензии. *Артериальная Гипертензия* 2008; 14(3): 203-10).
54. Pisoni R., Acelayado M.C., Calhoun D.A. et al. Long-term effects of aldosterone blockade in resistant hypertension associated with chronic kidney disease. *J Hum Hypertens* 2012; 26(8): 502-6.
55. Kumar N., Calhoun D.A., Dudenbostel T. Management of patients with resistant hypertension: current treatment options. *Integr Blood Press Control* 2013; 22(6): 139-51.
56. Narayan H., Webb D.J. New Evidence Supporting the Use of Mineralocorticoid Receptor Blockers in Drug-Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2016; 18(5): 34.
57. Nishizaka M.K., Zaman M.A., Calhoun D.A. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16(1 Pt 1): 925-30.
58. Chapman N., Dobson J., Wilson S. et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 839-45.

Поступила: 08.07.2016

Принята в печать: 11.08.2016