Резистентная гипертензия: вопросы и современные ответы

Валерий Иванович Подзолков, Анна Евгеньевна Брагина*, Константин Константинович Осадчий

Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8 стр. 2

Представленный обзор литературы посвящен важной проблеме резистентной артериальной гипертензии (АГ). Ее истинная распространенность неизвестна. По данным популяционных исследований и мета-анализов клинических исследований распространенность этой наиболее тяжелой формы АГ достигает 12-15% в общей популяции и 15-18% – в клинических когортах. За последние десятилетия отмечено нарастание ее частоты среди больных гипертензией. На основании результатов крупномасштабных исследований описаны факторы риска, позволяющие врачу оценить вероятность развития резистентности к проводимой антигипертензивной терапии. Важнейшее значение для решения вопроса резистентности АГ имеет приверженность к проводимой антигипертензивной терапии, существуют приемлемые способы ее оценки в клинической практике. В обзоре обсуждаются наиболее частые ошибки при выборе терапии, которые могут стать причиной резистентности к антигипертензивному лечению, в том числе – нерациональные комбинации препаратов, недостаточные дозировки лекарственных средств, использование непролонгированных форм препаратов. Проанализированы последние рекомендации по диагностике и лечению АГ, в том числе, и ее резистентной формы. Обзор содержит обоснование, основанное на результатах рандомизированных клинических исследований, выбора тактики антигипертензивной терапии при этом варианте АГ. Подчеркивается важное значение фиксированных комбинированных антигипертензивных препаратов, а также тиазиподобных диуретиков и амлодипина в преодолении резистентности к лечению. Приведены результаты исследований, обосновывающие целесообразность включения в схему терапии АГ у данной категории пациентов антиминералкортикоидных препаратов, а именно – спиронолактона. Авторами предложен обновленный алгоритм диагностики и лечения резистентной АГ, базирующийся на разделах последних клинических рекомендаций, посвященных данной проблеме.

Ключевые слова: резистентная гипертензия, приверженность, фиксированная комбинация, спиронолактон, индапамид, амлодипин, лизиноприл.

Для цитирования: Подзолков В.И., Брагина А.Е., Осадчий К.К. Резистентная гипертензия: вопросы и современные ответы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(4):568-577. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-568-577

Resistant Hypertension: Questions and Contemporary Answers

Valery I. Podzolkov, Anna E. Bragina*, Konstantin K. Osadchiy

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

The review presents the important problem of resistant hypertension. Its real prevalence is unknown. According to population studies and meta-analyzes of clinical studies, the prevalence of this most severe form of hypertension reaches 12-15% in the general population and 15-18% in clinical cohorts. Over the past decades, an increase in its frequency among patients with hypertension has been noted. Based on the results of large-scale studies, risk factors are detected that allow to assess the risk for the resistance to antihypertensive drugs. Adherence to ongoing antihypertensive therapy is crucial to addressing the issue of hypertension resistance; there are acceptable ways to evaluate it in clinical practice. The review discusses the most common mistakes in the choice of therapy, which can cause resistance to antihypertensive treatment, namely irrational drug combinations, insufficient dosage of the drug, and the use of non-prolonged forms of drugs. The latest recommendations for the diagnosis and treatment of hypertension, including its resistant form, are analyzed. The review contains a rationale based on the results of randomized clinical trials, the choice antihypertensive strategy in this variant of arterial hypertension. The importance of fixed combination antihypertensive drugs, as well as thiazine-like diuretics and amlodipine is stressed. The results of studies demonstrate the rational for the use of antimineralcorticoid drugs, namely spironolactone, for this category of patients. The authors offer an updated algorithm for the diagnosis and treatment of resistant hypertension, based on the sections of the latest clinical recommendations on this problem.

Keywords: resistant hypertension, adherence, fixed combination, spironolactone, indapamide, lisinopril, amlodipine.

For citation: Podzolkov V.I., Bragina A.E., Osadchiy K.K. Resistant Hypertension: Questions and Contemporary Answers. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(4):568-577. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-568-577

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): anna.bragina@mail.ru

Введение

Артериальная гипертензия (АГ), будучи современной пандемией, определяет не только высокую заболеваемость, но инвалидность и смертность, обусловленные болезнями системы кровообращения. Наравне с этим одной из важнейших проблем АГ сегодня является недостаточная эффективность ее лечения и контроля, что напрямую влияет на вышеуказанные показатели. По данным мета-анализа 61 проспективного и обсервационного исследований, включивших в общей сложности 1 млн пациентов в возрасте 40-69 лет и 12,7 млн пациенто-лет, риск смертности от болезней системы кровообращения удваивается с повышением артериального давления (АД) на каждые 20/10 мм рт.ст. При повышении систолического АД на 20 мм

Received / Поступила: 19.06.2019
Accepted / Принята в печать: 09.07.2019

рт.ст. и/или диастолического АД на 10 мм рт.ст. смертность, обусловленная ишемической болезнью сердца (ИБС), увеличивается вдвое, а вследствие инсульта – более чем в 2 раза [1].

Что такое резистентная артериальная гипертензия?

С вопросом недостаточной эффективности лечения АГ тесно связана проблема резистентной АГ (РАГ). Несмотря на попытки разделения терминов «резистентная» и «рефрактерная» АГ (истинная РАГ), сегодня имеется четкое определение только «резистентной» формы АГ, включенное в Европейские рекомендации ESC/EHS (2018) [2], в Американские ACC/AHA (2017) [3] и Американские рекомендации по РАГ [4]. Под резистентной АГ понимают состояние, при котором целевые цифры АД не достигнуты на фоне адекватной терапии, включающей мероприятия по изменению образа жизни и использование не менее трех антигипертензивных препаратов (АГП), в том числе, ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)/блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА)+антагониста кальция (АК)+диуретика в оптимальных или максимально переносимых дозах при условии подтверждения диагноза АГ методами суточного мониторирования или домашнего измерения АД [2].

По данным крупного популяционного исследования REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS), в котором приняли участие 30239 пациентов, получающих АГП, 10-летний риск развития ИБС и инсульта у лиц с РАГ был выше, чем в целом у пациентов, получающих антигипертензивную терапию: 7,0 [95% доверительный интервал (95%ДИ) 4,6-9,5] и 8,1 (95%ДИ 5,9-10,3), соответственно [5]. Сходные данные получены в исследовании S.L. Daugherty и соавт. [6]. Наличие РАГ было сопряжено с более высоким риском развития болезней системы кровообращения (относительный риск 1,47; 95%ДИ 1,33-1,62) [6].

Какова распространенность резистентной артериальной гипертензии?

Оценка частоты РАГ достаточно затруднительна. Исходя из имеющегося определения, очевидно, что для постановки этого диагноза необходимо исключение эпизодических форм АГ, в том числе, гипертензии «белого халата» путем проведения суточного мониторирования АД или домашнего измерения АД, подтверждение приверженности как медикаментозной терапии, так и немедикаментозным вмешательствам, направленным на коррекцию образа жизни. Реализация всех этих условий в крупных масштабных эпидемиологических и популяционных исследованиях маловероятна, вследствие чего истинная распространенность РАГ практически неизвестна.

Тем не менее, по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ распространенность АГ в Российской Федерации составляет 44%, осведомленность о наличии повышенного АД – 67,5% среди мужчин и 78,9% среди женщин, принимают АГП – 39,5% и 60,9%, получают эффективное лечение: 41,4% и 53,5%, соответственно [7]. Под эффективностью лечения подразумевается доля лиц, у которых достигнуты целевые цифры АД на фоне приема АГП, что фактически отражает эффективность работы врачей. Однако помимо этого показателя имеется еще один – контроль АГ, который представляет собой долю лиц, достигших целевого уровня АД среди всех имеющих АГ. По данным на 2013 г. этот показатель в нашей стране оказался крайне неудовлетворительным, и составил 14,4% среди мужчин и 30,9% среди женщин [7]. Очевидно, что он зависит не только от характера проводимой терапии, но и от уровня осведомленности о наличии АГ, информированности пациентов о рисках АГ - т.е. от мотивации к терапии, доступности терапии, приверженности, и, наконец, собственно от наличия истинной резистентной АГ. К существенным ограничениям исследования ЭССЕ-РФ следует отнести исключение пациентов старшей возрастной группы (в исследование были включены пациенты 25-64 лет), в то время как имеются данные о том, что увеличение возраста представляет собой фактор риска РАГ [8].

По данным международных исследований распространенность РАГ составляет от 12-15% в общей популяции (National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES], REGARDS) [9-12] до 15-18% в клинических когортах, в частности, в исследованиях European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Usual Daily Practice (EURIKA), Spanish ABPM (Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry), Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC), South Carolina [13-16]. Следует подчеркнуть, что более высокие показатели частоты РАГ отмечаются в исследованиях, в которые отбирались пациенты высокого риска, в том числе – с хронической болезнью почек (28,1% в исследовании REGARDS [12], 40,4% – в исследовании CRIC [16]), а также в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) антигипертензивной терапии (34-39%). Это также связано со специфическим отбором пациентов [Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT), Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension (ACCOMPLISH), International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST)] [17-22]. Нельзя исключить факт того, что в популяционных и когортных исследованиях диагноз РАГ оказывается недоучтенным в связи с недостаточной частотой назначения трех и более АГП в максимальных дозах. В

противоположность этому дизайн большинства РКИ предусматривает активное наращивание доз и количества препаратов, что позволяет чаще диагностировать истинную РАГ [23].

Эпидемиологическим трендом последних десятилетий является нарастание распространенности РАГ. Результаты исследования NHANES показали увеличение этого показателя с 9,4% в 1988-1994 гг. до 14,5% в 2005-2008 гг. [9-10]. Причины этого процесса разносторонни и обусловлены как объективными процессами – старением популяции и ростом воздействия различных факторов, способствующих снижению эффективности АГП (ожирения, низкой физической активности, воздействия экзогенных субстанций), так и терминологическими аспектами (бóльшее внимание систолической АГ, введение более жестких целевых уровней АД).

Можно ли выделить группы риска развития резистентной артериальной гипертензии?

В ряде исследований выявлены факторы риска и предикторы развития РАГ. Так, в крупномасштабном исследовании, выполненном в США в период с 2002 по 2006 гг. с участием более 205000 пациентов, получающих АГП, частота РАГ, соответствующей современным критериям, составила 1,9%, а ее предикторами были мужской пол, более старший возраст и наличие сахарного диабета [19]. Сходные данные получены в исследовании Hipertensión Refractaria y Riesgo Cardiometabólico (HIPERFRE). В когорте 1724 пациентов в возрасте 67±11 лет РАГ была выявлена в 13,2% случаев. В качестве предикторов резистентности АГ были отмечены такие характеристики, как мужской пол [отношение шансов (ОШ) 1,62; 95%ДИ 1,10-2,37)], наличие сахарного диабета (ОШ 6,34; 95%ДИ 4,24-9,50), алкоголизма (ОШ 2,0; 95%ДИ 0,83-4,81), ожирения (ОШ 1,51; 95%ДИ 1,04-2,19) и метаболического синдрома (ОШ 4,36; 95%ДИ 2,95-6,45) [24].

Однако наиболее ценными с точки зрения выделения факторов, определяющих развитие РАГ, выглядят результаты исследования ASCOT [18]. В подгруппе пациентов с нелеченной АГ, в которую вошли 3666 человек, обнаружены как положительные, так и отрицательные предикторы РАГ, в том числе, исходный уровень систолического АД [151-160 мм рт.ст. – ОШ 1,24 (95%ДИ 0,81-1,88), 161-170 мм рт.ст. – ОШ 1,50 (95%ДИ 1,03-2,20), 171-180 мм рт.ст. – ОШ 2,15 (95%ДИ 1,47-3,16) и >180 мм рт.ст. – ОШ 4,43 (95%ДИ 3,04-6,45)], индекс массы тела (ОШ 1,04; 95%ДИ 1,02-1,05), гликемии (ОШ 1,05; 95%ДИ 1,01-1,09), наличие сахарного диабета (ОШ 1,69; 95%ДИ 1,40-2,04), гипертрофии левого желудочка (ОШ 1,27; 95%ДИ 1,11-1,46), мужской пол (ОШ 1,56; 95%ДИ 1,33-1,83), злоупотребление алкоголем (ОШ 1,14; 95%ДИ 1,07-1,23). В качестве отрицательных предикторов развития РАГ оказались некоторые демографические показатели (возраст завершения образования) и характеристики терапии: предшествующий прием аспирина (ОШ 0,78; 95%ДИ 0,62-0,98), рандомизация на этапе вмешательства в группу амлодипина (ОШ 0,57; 95%ДИ 0,50-0,64) и статина (ОШ 0,87; 95%ДИ 0,76-1,00) На основании полученных данных исследовательской группой ASCOT был разработан калькулятор риска развития РАГ, использование которого позволяет выделить пациентов, у кого вероятность неэффективности терапии выше, чем в общей популяции лиц с АГ. Применение этого калькулятора позволяет врачу уже на ранних этапах выделить тех пациентов, которым может потребоваться более пристальное внимание с более частыми визитами и более жестким контролем процесса лечения [18].

Какова тактика обследования пациента с резистентной артериальной гипертензией?

Важнейшее значение при обсуждении проблемы РАГ является выявление возможных причин снижения/недостаточной эффективности антигипертензивной терапии, которые во многом совпадают с факторами риска формирования РАГ (табл. 1). Ранее нами предложен алгоритм диагностики и лечения РАГ (рис. 1) [25].

В России РАГ была предметом изучения в рамках национального регистра РЕГАТА-ПРИМА, в котором приняли участие 532 пациента с неконтролируемой АГ [26]. Показано, что в общей структуре российских пациентов с недостаточным контролем уровня АД симптоматические АГ занимают 10,7%, метаболический синдром – 61,1%, синдром обструктивного апноэ во время сна – 42,1%, прием лекарственных препаратов,

Table 1. The main causes of hypertension resistance
Таблица 1. Основные причины резистентности АГ

- Нарушение методики измерения АД («манжеточная» АГ)
- Изолированная клиническая АГ (гипертензия «белого халата»)
- Прогрессирование заболевания
- Низкая приверженность пациента к лечению
- Неадекватный режим антигипертензивной терапии
- Прием лекарств, повышающих АД (лекарственная или ятрогенная АГ)
- Синдром отмены
- Особенности образа жизни
- Гиперволемия
- Ожирение
- Синдром обструктивного апноэ во время сна
- Сопутствующие состояния

АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия

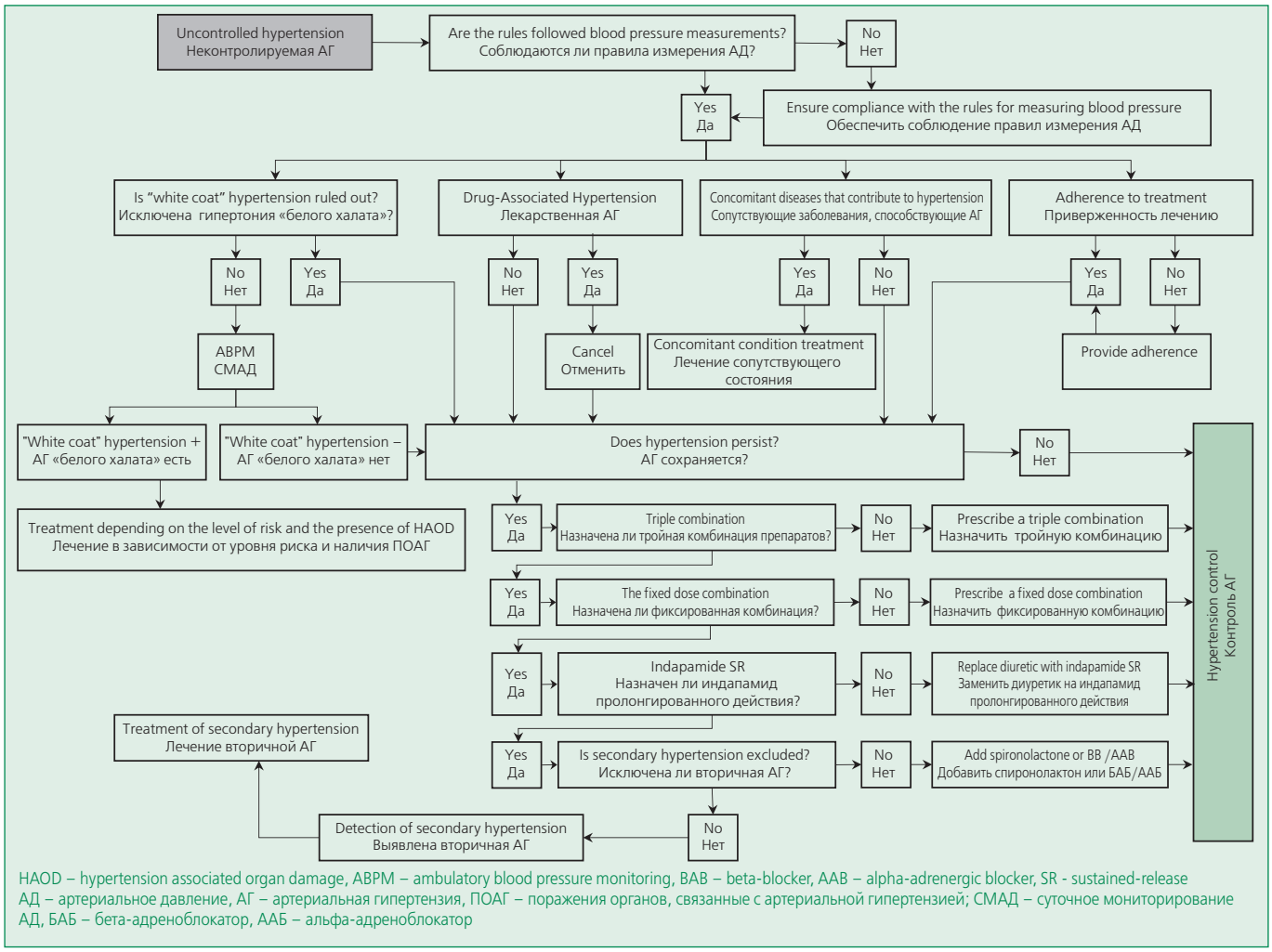

Figure 1. Algorithm for the diagnosis and treatment of resistant hypertension
Рисунок 1. Алгоритм диагностики и лечения РАГ

влияющих на эффективность лечения АГ (нестероидных противовоспалительных и ненаркотических анальгетиков, назальных деконгестантов, глюкокортикостероидов) – 6,3%. В испанском регистре Spanish Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry были обследованы 68045 пациентов с АГ, из которых были выявлены 8295 лиц с РАГ (12,2%). Результаты суточного мониторирования АД, проведенного всем пациентам с РАГ, продемонстрировали, что более трети из них (37,5%) имели гипертензию «белого халата» [14].

Как можно оценить приверженность пациента лечению?

Наиболее частой причиной недостаточной эффективности лечения АГ является низкая приверженность пациентов, которая определяет до 70% случаев псевдорефрактерной АГ [27]. Средняя величина приверженности к лечению составляет примерно 50%, по разным данным она варьирует в широких пределах, и может меняться от недели к неделе. Приверженность медикаментозному лечению обычно выше, чем к немедикаментозным мерам. Оценка приверженности лечению является сложной задачей, в одном из исследований, где врачей общей практики просили выяснить приверженность к лечению у хорошо знакомых им пациентов, оказалось, что специфичность клинической оценки приверженности не превышает 10%. В целом врачи переоценивают приверженность больных к лечению.

Оценить приверженность к лечению не всегда представляется возможным при непосредственном общении с пациентом, особенно, пожилого возраста или страдающим психическим заболеванием. Для оценки приверженности могут использоваться:

- прямой опрос пациента и/или его родственников;
- печатные и электронные опросники;
- подсчет выписанных и оставшихся со времени последнего визита таблеток;
- оценка фармакодинамических параметров (например, частоты сердечных сокращений на фоне приема бета-адреноблокаторов, концентрация N-ацетил-серил-аспартил-пролина на фоне приема ИАПФ и т.д.);

- измерение концентрации лекарственного вещества или его метаболита в крови/моче методом масс-спектроскопии или более надежной флюорометрии мочи;
- цифровые способы контроля, в том числе, применение электронных меток в таблетках для контроля времени приема препарата, примером которого является Proteus Digital Health, одобренный FDA;
- электронные диспенсеры для таблеток (Medication Event Monitoring System).

В реальной клинической практике чаще всего используются метод прямого опроса и опросники. Систематический обзор, посвященный оценке приверженности к лечению методом опроса, показал, что чувствительность метода составляет 55%, а специфичность – 87% [28]. На сегодняшний день известно более 40 опросников для оценки приверженности терапии, например, Morisky Medication Adherence Scale [29] и Hill-Bone Compliance Scale [30]. Из них наибольшее распространение получил опросник Мориски-Грина (Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M., 1986) [29], который представляет собой исключительно простой инструмент оценки приверженности терапии. Он включает вопросы о пропусках приема лекарственных препаратов, в т.ч. по причине хорошего или плохого (после приема лекарств) самочувствия, а также регулярности их приема.

На сегодня следует признать, что не существует золотого стандарта оценки приверженности терапии. Непрямые методы просты, дешевы и широко распространены, однако, они подвержены субъективизму, и могут приводить к переоценке приверженности. Такие прямые методы, как изменение концентрации препарата или его метаболитов в крови или моче более надежны, но, с другой стороны, более дороги, в связи с чем имеют меньшее распространение. Таким образом, все методы имеют свои ограничения, что требует применения комбинированного подхода для более точного и тщательного определения приверженности пациента.

Каковы возможности в преодолении резистентности артериальной гипертензии?

Помимо низкой приверженности лечебным мероприятиям к факторам, которые лежат в основе формирования РАГ, относятся и такие, как АГ «белого халата», вторичные АГ, прием лекарственных препаратов, способных повышать АД, а также ряд факторов сугубо медицинского характера (рис. 2).

В связи с этим основной задачей врача при лечении больных АГ является прогнозирование риска развития РАГ и выбор стратегии лечения, направленной на минимизацию этого риска. Для достижения этого необходимо устранение ряда ошибок, например, применение неадекватно низких доз АГП, назначение нерациональных комбинаций АГП, отсутствие в схеме антигипертензивной терапии диуретиков.

Нередко врачи не увеличивают дозы препаратов или не меняют используемые комбинации, несмотря на неспособность достичь целевого уровня АД. До 33% американских врачей сообщают, что они не меняют режима антигипертензивной терапии у больных, не достигающих целевых значений АД. Они также отметили, что прикладывают меньшие усилия к достижению целевого уровня систолического АД и лечению пожилых пациентов с АГ [28].

Неадекватный выбор антигипертензивной терапии вносит существенный вклад в развитие резистентного паттерна АГ [31]. В период с 2007 по 2010 гг. только 49,6% пациентов в США с неконтролируемой АГ получали адекватные лекарственные схемы [16]. Более 90% из 84193 пациентов с леченной РАГ получали диуретик, тем не менее, у 42,1% из этой группы использовались дозы менее 50% от максимальных рекомендуемых. Чаще оптимальную терапию получали пациенты черной расы, а также с диагнозами хронической болезни почек, сахарного диабета и ИБС.

Комплексный мультидисциплинарный подход, направленный на стандартизацию оказания медицинской помощи больным с АГ, показал свою эффективность на примере Южной Калифорнии, где систематическое выявление АГ, стандартизация процедуры измерения АД и внедрение ступенчатого алгоритма антигипертензивной терапии привели к увеличению уровней контроля АГ с 54% в 2004 г. до 84% в 2010 г. [32]. Внедрение четких протоколов диагностики и лечения АГ может сопровождаться существенным улучшением показателей и на национальном уровне. Так, в США продемонстрировано впечатляющее увеличение эффективности лечения АГ с 32% в 1976-1980 гг. до 60,3% в 2009-2010 гг. [33].

Какие препараты следует использовать для лечения больных резистентной артериальной гипертензией?

В рекомендациях ESC/ESH (2018) [2] приведен алгоритм лечения АГ, который предусматривает стартовое назначение фиксированной комбинации двух АГП всем пациентам с АГ, за исключением лиц с систолическим АД<150 мм рт.ст., в возрасте >80 лет и/или так называемых «хрупких» пациентов. При АГ, соответствующей критериям РАГ, больной должен получать фиксированную трехкомпонентую схему, включающую блокатор ренин-ангиотензиновой системы (РАС)+АК+диуретик.

Рекомендация использования данной комбинации базируется на синергизме действия входящих в нее

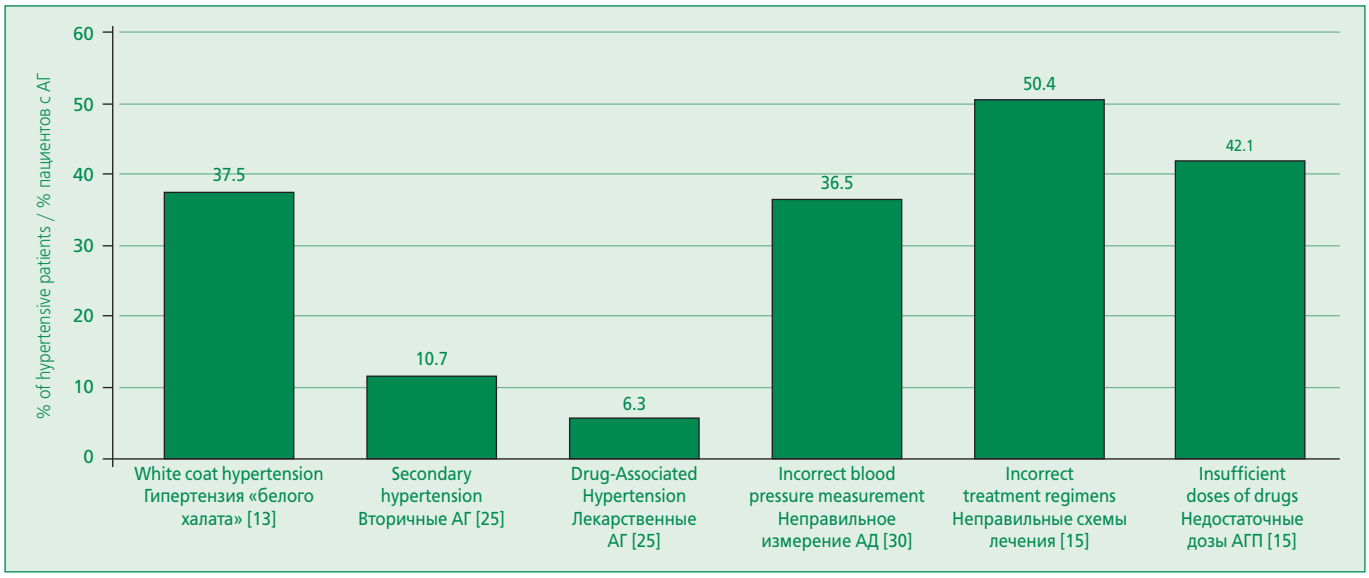

Figure 2. Prevalence of physician-dependent factors of resistant hypertension
Рисунок 2. Распространенность зависимых от врача факторов развития РАГ по данным литературы

групп АГП (табл. 2), позволяющих, помимо выраженной антигипертензивной эффективности, достичь и максимальной органопротекции. Европейские и национальные рекомендации оставляют за врачом право выбора того или иного представителя указанных групп [2,34]. Американские рекомендации по ведению РАГ более конкретны в выборе препаратов. Подчеркивается, что лица с РАГ в обязательном порядке должны получать пролонгированные АК и тиазидоподобные диуретики [3,4].

Особое значение в этой связи имеет пролонгированный АК амлодипин, эффективность которого в плане снижения АД и в профилактике развития жестких и суррогатных сердечно-сосудистых конечных точек продемонстрированы в группах пациентов как с АГ, так и с ИБС в многочисленных исследованиях. Среди них можно отметить Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT) [35], Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT) [36], Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Conduit Artery Function Evaluation ASCOT-BPLA/CAFÉ [37,38], ALLHAT [39]).

Table 2. Synergies of action for dihydropyridine calcium channel blockers, ACE inhibitors and thiazide-like diuretics
Таблица 2. Синергизм действия дигидропиридиновых АК, ИАПФ и тиазидоподобных диуретиков

	Дигидропиридиновый АК	ИАПФ	Тиазидоподобный диуретик
Сердце			
↓ Гипертрофии левого желудочка	+	+	+
↑ Сократимости левого желудочка	+/-	+	+/-
↑ Коронарного кровотока	+	+/-	?
Вторичная кардиопротекция	+/-	+	+/-
Почки			
↓ Альбуминурии/протеинурии	+/-	+	+
Ренопротекция	?	+	+
Сосудистое русло			
↓ Эндотелийзависимой вазоконстрикции	+	-	+
↑ Высвобождения оксида азота	-	+	?
↓ Артериальной жесткости	+	+	+
↓ Гипертрофии сосудистой стенки	+	+	+
↓ Атерогенеза	+	+	+

+ наличие эффекта, - отсутствие эффекта, ? недостаточно данных

Выбор в пользу индапамида пролонгированного действия обусловлен его более мощным и более продолжительным антигипертензивным эффектом по сравнению со стандартными дозами гидрохлоротиазида 12,5-25 мг, что подтверждено результатами мета-анализа Кокрейновской базы данных, включившего 10 исследований с общим количеством пациентов более 2000 человек [40]. Помимо способности снижать АД, индапамид пролонгированного действия обладает рядом органопротективных свойств: нефропротективная активность подтверждена в исследовании Natrilix SR versus Enalapril Study in Type 2 diabetic hypertensives with micrOalbuminuRia (NESTOR) [41], кардиопротективная – в Left ventricle hypertrophy: Indapamide Versus Enalapril (LIVE) [42]. И, наконец, результаты исследования Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET), в котором приняли участие 3845 больных со средним возрастом 83,5±3,1лет, продемонстрировали, что антигипертензивная терапия, базирующаяся на индапамиде пролонгированного действия, приводит к статистически значимому снижению на 30% частоты всех случаев инсультов, на 39% – частоты фатальных инсультов и на 64% – случаев развития сердечной недостаточности [43]. Немаловажным фактором является метаболическая нейтральность индапамида пролонгированного действия [40], что делает его особенно привлекательным при лечении больных с ожирением и сахарным диабетом, которые являются факторами риска и предикторами РАГ.

Ингибиторы РАС являются стандартом и первой линией терапии АГ, обладая широким профилем протективных свойств у различных категорий пациентов. Одним из наиболее широко используемых ИАПФ в России является лизиноприл, который занимает второе место по частоте назначения после эналаприла [44]. В американских рекомендациях лизиноприл – один из трех ИАПФ (наряду с каптоприлом и эналаприлом), рекомендуемых в качестве препаратов первого ряда для лечения АГ, на основании имеющихся доказательств их эффективности [45]

Нефропротективные свойства лизиноприла продемонстрированы в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании EUCLID, в котором применение препарата в течение 2-х лет у больных сахарным диабетом с нефропатией и ретинопатией обеспечило достоверное уменьшение экскреции альбумина на 18,8% и достоверное снижение частоты микроальбуминурии на 49,7% [46].

Применение фиксированных комбинаций АГП является существенным фактором, повышающим эффективность и приверженность терапии [47], что продемонстрировано в значительном количестве РКИ, в том числе, ACCOMPLISH [20,21], а также мета-анализах [48]. Двойные фиксированные комбинации амлодипин/ИАПФ или ИАПФ/диуретик, являющиеся первой ступенью в лечении АГ, получили сегодня широкое распространение на фармацевтическом рынке. Тройные комбинации, включающие амлодипин, ИАПФ и тиазидоподобный диуретик, крайне редки, хотя и представляют собой стандарт лечения трудноконтролируемой АГ и основу терапии РАГ. Примером такого фиксированного препарата является Эквапресс® (Гедеон Рихтер, Венгрия), в состав которого входят амлодипин, индамид пролонгированного действия и лизиноприл. Существенным его преимуществом является наличие в составе пролонгированной формы тиазидоподобного диуретика – индапамида, которая благодаря замедленному высвобождению молекул индапамида из полимеразного матрикса, обеспечивает стабильную концентрацию лекарства в крови, и, соответственно, контроль АД на протяжении 24 часов и снижение вероятности возникновения побочных эффектов [49]. Доступными дозировками препарата Эквапресс® являются 5/1,5/10 мг, 5/1,5/20 мг, 10/1,5/20 мг, что обеспечивает возможность его гибкого назначения и стабильность концентраций препарата.

Исходя из имеющихся рекомендаций (рис. 1), лечение РАГ предусматривает назначение дополнительных АГП четвертого ряда, к которым относятся спиронолактон, бета-адреноблокаторы и альфа-адреноблокаторы. Особое место как в европейских (2018), так и в американских рекомендациях (2017) занимают антиминералкортикоидные препараты (спиронолактон и эплеренон). Укрепление позиций блокаторов рецепторов альдостерона связано с рядом теоретических соображений, в соответствии с которыми в основе РАГ лежат гиперальдостеронизм и гиперактивность рецепторов альдостерона [50,51].

В период с 2011 по 2014 гг. проведен ряд РКИ, подтверждающих эффективность спиронолактона [52-56]. Недостатком большинства из них были относительно небольшие объемы выборки (41-167), что, безусловно, влияло на окончательную интерпретацию результатов. Проведенный в последующем мета-анализ результатов этих РКИ, в которых в общей сложности приняли участие 553 пациента с РАГ, дал решающий ответ на вопрос о месте спиронолактона в лечении РАГ. Авторами была выявлена высокая эффективность добавления спиронолактона к тройной антигипертензивной терапии в виде снижения суточного, дневного и ночного амбулаторного и офисного АД при благоприятном профиле безопасности подобного подхода [57].

В двух небольших многоцентровых РКИ (PRAGUE-15 и DENERVHTA) проведена оценка эффективности спиронолактона при лечении РАГ по сравнению с денер-

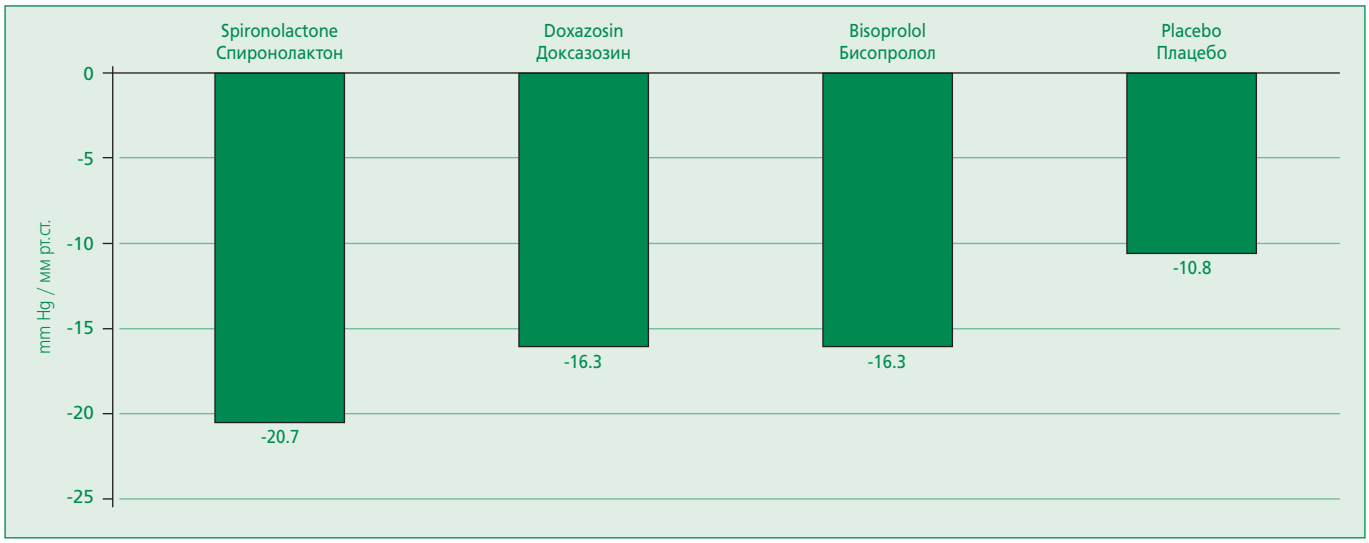

Figure 3. Comparison of the reduction in systolic blood pressure during the use of the studied drugs (change in relation to the initial values; according to the PATHWAY-2 study) [adapted from 60]

Рисунок 3. Сравнение снижения систолического АД при применении исследуемых лекарственных средств (изменение по отношению к исходным значениям) (по данным исследования PATHWAY-2) [адаптировано из 60].

вацией почечных артерий [58, 59]. В исследовании PRAGUE-15 участвовали 52 пациента с РАГ, которым было проведено вмешательство, и 54 пациента, получавших спиронолактон в дозе 25 мг/сут. Через 12 мес наблюдения среднесуточный уровень систолического АД достоверно больше снизился в группе интенсивной фармакотерапии с использованием спиронолактона (-15 мм рт.ст.) по сравнению с группой почечной денервации (-6,3 мм рт.ст.) [57]. В РКИ DENERVHTA приняло участие всего 24 пациента с РАГ, которые были распределены в группу вмешательства или приема спиронолактона (50 мг/сут) в дополнение к трехкомпонентной терапии. Через 6 мес лечения среднесуточное АД снизилось достоверно больше в группе, получавшей спиронолактон: систолическое АД -17,9 мм рт.ст. (95%ДИ -30,9 до -4,9; p=0,010 и диастолическое АД -6,6 мм рт.ст. (95%ДИ -12,9 до -0,3; p=0,041) [59].

И, наконец, решающими стали результаты исследования PATHWAY-2, в котором проведено плацебо-контролируемое сопоставление эффективности всех препаратов, рекомендуемых в качестве АГП четвертого ряда. В исследовании были проанализированы представители различных групп АГП (спиронолактон, доксазозин и бисопролол) в лечении РАГ. В исследовании приняли участие 335 пациентов, не достигших целевого АД<140/90 мм рт.ст. на фоне трехкомпонентной терапии ИАПФ/БРА+АК+диуретик в высоких дозах [60]. Спиронолактон оказался наиболее эффективным препаратом четвертого ряда у пациентов с РАГ (рис. 3). Несмотря на столь убедительные данные о целесообразности назначения спиронолактона, который в России представлен референтным препаратом Верошпирон® (Гедеон Рихтер, Венгрия), частота его применения при РАГ по данным исследования REGARDS составляет всего 18% [5], что, безусловно, вносит свой вклад в недостаточную эффективность терапии этой трудно поддающейся лечению формы АГ.

Заключение

Таким образом, комплексный подход к лечению РАГ должен включать в себя своевременное выявление этой неблагоприятной формы заболевания, оценку приверженности пациентов лечению и режима терапии, а также коррекцию факторов, способствующих сохранению высокого АД. Режим антигипертензивной терапии должен включать не менее трех компонентов, объединенных в фиксированный препарат в том числе, ИАПФ/БРА+АК+диуретик, а в случае неэффективности необходимо добавить спиронолактон. Примером такой фиксированной комбинации является препарат Эквапресс®, который содержит амлодипин, индапамид пролонгированного действия и лизиноприл.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by Gedeon Richter, but it did not affect own opinion of the authors.

References / Литература

1. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002;360:1903-13. DOI:10.1016/S0140-6736(02)11911-8.
2. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J. 2018;39:3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
3. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., et al. 2017 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 JACC. 2018;71(19):e127-248. DOI:10.1161/HYP.0000000000000066.
4. Carey R.M., Calhoun D.A., Bakris G.L., et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management A Scientific Statement From the American Heart Association Hypertension. 2018;72:e53-e90. DOI:10.1161/HYP.0000000000000084.
5. Calhoun D.A., Booth J.N. 3rd, Oparil S., et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. Hypertension. 2014;63(3):451-8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02026.
6. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J., et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. Circulation. 2012;125:1635-42. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064.
7. Boytsov S.A., Balanova Y.A., Shalnova S.A., et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ESSE-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4-14 (In Russ.) [Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(4):4-14. DOI:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
8. Sim J.J., Bhandari S.K., Shi J., et al. Characteristics of resistant hypertension in a large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system. Mayo Clin Proc. 2013;88:1099-107. DOI:10.1016/j.mayocp.2013.06.017.
9. Egan B.M., Zhao Y., Axon R.N., et al. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988-2008. Circulation. 2011:124;1046-58. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030189.
10. Persell S.D. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. Hypertension. 2011:57;1076-80. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.170308.
11. Diaz K.M., Booth J.N. 3rd, Calhoun D.A., et al. Healthy lifestyle factors and risk of cardiovascu- lar events and mortality in treatment-resistant hypertension: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke study. Hypertension. 2014;64:465-71. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03565.
12. Tanner R.M., Calhoun D.A., Bell E.K., et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8:1583-90. DOI:10.2215/CJN.00550113.
13. Borghi C., Tubach F., De Backer G., et al. Lack of control of hypertension in primary cardiovascular disease prevention in Europe: results from the EURIKA study. Int J Cardiol. 2016;218:83-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.05.044.
14. 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;898-902. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168948.
15. Thomas G., Xie D., Chen H.Y., 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;67:387-96. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06487.
16. Egan B.M., Zhao Y., Li J., et al. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. Hypertension. 2013;62:691-7. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01448.
17. Muntner P., Davis B.R., Cushman W.C., et al. Treatment-resistant hyper- tension and the 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;64:1012-21. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03850.
18. Gupta A.K., Nasothimiou E.G., Chang C.L., et al. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. J Hypertens. 2011;29:2004-13. DOI:10.1097/HJH.0b013e32834a8a42.
19. 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. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064.
20. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hyperten- sion in high-risk patients. N Engl J Med. 2008;359:2417-28. DOI:10.1056/ NEJMoa0806182.
21. Jamerson K., Bakris G.L., Dahlöf B., et al. Exceptional early blood pressure con- trol rates: the ACCOMPLISH trial. Blood Press. 2007;16:80-6. DOI:10.1080/08037050701395571.
22. Smith S.M., Gong Y., Handberg E., et al. Predictors and out- comes of resistant hypertension among patients with coronary artery disease and hypertension. J Hypertens. 2014;32:635-43. DOI:10.1097/HJH.0000000000000051
23. Pimenta E., Calhoun D.A. Resistant hypertension: incidence, prevalence, and prognosis. Circulation. 2012;125:1594-96. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.097345.
24. Otero F.R., Grigorian L.S., Lado ML, et al. Association between refractory hypertension and cardiometabolic risk. The HIPERFRE study. Nefrologia. 2008;28(4):425-32.
25. Podzolkov V.I., Osadchiy K.K. Refractory arterial hypertension. In: Podzolkov V.I. Arterial hypertension. Moscow: MIA; 2016. p.170-202 (In Russ.) [Подзолков В.И., Осадчий К.К. Рефрактерная артериальная гипертензия. В: Подзолков В.И. Артериальная гипертензия. М.: МИА; 2016. С.296-320].
26. Chazova I.E., Fomin V.V., Razuvayeva M.A., Vigdorchik A.V. Resistant and uncontrolled essential hypertension in the Russian Federation: epidemiological characteristics and treatment approaches (Russian register of uncontrolled and resistant arterial hypertension - REGATA «Resistant essential hypertension»). Kardiologicheskiy Vestnik. 2011;6(18):40-8 (In Russ.) [Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. Резистентная и неконтролируемая артериальная гипертония в Российской Федерации: эпидемиологическая характеристика и подходы к лечению (Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертонии РЕГАТА "РЕзистентная Гипертония АрТериАльная"). Кардиологический Вестник. 2011;6(18):40-8].
27. Gupta P., Patel P., Strauch B., et al. Biochemical screening for nonadherence is associated with blood pressure reduction and improvement in adherence. Hypertension. 2017;70:1042-8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09631.
28. Burnier M., Egan B.M. Adherence in hypertension. A review of prevalence, risk factors, impact, and management. Circ Res. 2019;124:1124-40. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.118.313220.
29. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 1986;24(1):67-74
30. Kim M.T., Hill M.N., Bone L.R., Levine D.M. Development and testing of the Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale. Prog Cardiovasc Nurs. 2000;15:90-6.
31. Bhatt H., Siddiqui M., Judd E., et al. Prevalence of pseudoresistant hypertension due to inaccurate blood pressure measurement. J Am Soc Hypertens. 2016;10:493-9. DOI:10.1016/j.jash.2016.03.186.
32. Sim J.J., Handler J., Jacobsen S.J., Kanter M.H. Systemic implementation strategies to improve hypertension: the Kaiser Permanente Southern California experience. Can J Cardiol. 2014;30:544-52. DOI:10.1016/j.cjca.2014.01.003.
33. Gu Q., Burt V.L., Dillon C.F., Yoon S. Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among United States adults with hypertension: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2001 to 2010. Circulation. 2012;126:2105-14. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.096156.
34. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019;16(1):6-31 (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные Гипертензии. 2019;16(1):6-31. DOI:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
35. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D., et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. Circulation. 2000;102:1503-10.
36. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P., et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;292:2217-26. DOI:10.1001/jama.292.18.2217.
37. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:895-906. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
38. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M., et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation. 2006;113:1213-25. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496.
39. Leenen F.H., Nwachuku C.E., Black H.R., et al. Clinical events in high-risk hypertensive patients randomly assigned to calcium channel blocker versus angiotensin-converting enzyme inhibitor in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. Hypertension 2006;48:374-84 doi.org/10.1161/01.HYP.0000231662.77359.de
40. Musini V.M. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2014;29;(5):CD003824. DOI:10.1002/14651858.CD003824.pub2.
41. Marre M., Puig J. G., Kokot F., et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study. J Hypertens. 2004;22:1613-22. DOI:10.1097/01.hjh.0000133733.32125.09.
42. Gosse P., Sheridan D.J., Zannad F., et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1,5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. J Hypertens. 2000;18:1465-75.
43. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., et al for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med. 2008;358:1887-98. DOI:10.1056/ NEJMoa0801369.
44. Leonova M.V., Steinberg L.L., Belousov Y.B., et al. Results of pharmacoepidemiologic study of arterial hypertension PIFAGOR IV: physicians compliance. Russian Journal of Cardiology. 2015;(1):59-66 (In Russ.) [Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б., и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР IV: приверженность врачей. Российский Кардиологический Журнал. 2015;(1):59-66]. DOI:10.15829/1560-4071-2015-1-59-66.
45. James P.A., Oparil S., Carter B.L., et al. 2014 Evidence-Based Guidelines for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014;311(5):507-20. DOI:10.1001/jama.2013.284427.

46. Chaturvedi N., Sjolie A.K., Stephenson J.M., et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Lancet. 1998;351:28-31.
47. Podzolkov V.I., Bragina A.E., Osadchiy K.K. A fixed-dose lisinopril+amlodipine+rosuvastatin combination: prospects for its use in patients with hypertension and concomitant dyslipidemia. Ter Arkh. 2017;89(12):133-140 (In Russ.) [Подзолков В.И., Брагина А.Е., Осадчий К.К. Фиксированная комбинация лизиноприл + амлодипин + розувастатин: перспективы применения у пациентов с артериальной гипертонией и сопутствующей дислипидемией. Терапевтический Архив. 2017;89(12):133-40]. DOI:10.17116/terarkh20178912133-140.
48. Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents, A Meta-Analysis. Hypertension. 2010;55:399-407. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816.
49. Sassarda J., Bataillard A., McIntyre H. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release. Fundamental & Clinical Pharmacology. 2005;19:637-45. DOI:10.1111/j.1472-8206.2005.00377.x.
50. de Faria A.P., Demacq C., Figueiredo V.N., et al. Hypoadiponectinemia and aldosterone excess are associated with lack of blood pressure control in subjects with resistant hypertension. Hypertens Res. 2013;36:1067-72.
51. Gaddam K.K., Nishizaka M.K., Pratt-Ubunama M.N., et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. Arch Intern Med. 2008;168:1159-64. DOI:10.1001/archinte.168.11.1159.
52. Ni X., Zhang J., Zhang P., et al. Effects of Spironolactone on Dialysis Patients With Refractory Hypertension: A Randomized Controlled Study. The Journal of Clinical Hypertension 2014;16:658-63. DOI:10.1111/jch.12374.
53. Abolghasmi R., Taziki O. Efficacy of low dose spironolactone in chronic kidney disease with resistant hypertension. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2011;22:75.
54. Bobrie G., Frank M., Azizi M., et al. Sequential nephron blockade versus sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. J Hypertens. 2012;30:1656-64. DOI:10.1097/HJH.0b013e3283551e98.
55. Oxlund C.S., Henriksen J.E., Tarnow L., et al. Low dose spironolactone reduces blood pressure in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: a double blind randomized clinical trial. J Hypertens. 2013;31:2094-102. DOI:10.1097/HJH.0b013e3283638b1a.
56. Va´clavı´k J., Sedla´k R., Jarkovsky´ J., et al. Effect of Spironolactone in Resistant Arterial Hypertension: A Randomized, DoubleBlind, Placebo-Controlled Trial (ASPIRANT-EXT). Medicine. 2014;93:e162. DOI:10.1097/MD.0000000000000162.
57. Wang C., Xiong B., Huang J. Efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. Heart, Lung and Circulation. 2016;25(10):1021-30. DOI:10.1016/j.hlc.2016.02.016.
58. Rosa J., Widimsky P, Waldaii P. et aL, Rote of Adding Spironolactone and Renal Denervation in True Resistant Hypertension, One-Year Outcomes of Randomized PRAGUE-15 Study, Hypertension. 2016;67:397-403. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06526
59. Oliveras A., Armario P., Clarà A., et al. Spironolactone versus sympathetic renal denervation to treat true resistant hypertension: results from the DENERVHTA study - a randomized controlled trial. J Hypertens. 2016;34(9):1863-71. DOI:10.1097/HJH.0000000000001025.
60. Williams B., MacDonald T.M., Morant S., at al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. For The British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Lancet. 2015;386:2059-68. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00257-3.

About the Authors:
Valery I. Podzolkov *– MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University*
Anna E. Bragina *– MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University*
Konstantin K. Osadchiy *– MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University*

Сведения об авторах:
Подзолков Валерий Иванович *– д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии №2, Сеченовский Университет*
Брагина Анна Евгеньевна *– д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №2, Сеченовский Университет*
Осадчий Константин Константинович *– к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии №2, Сеченовский Университет*