

Фармакотерапия резистентной артериальной гипертензии в реальной клинической практике

Мальцева А.С., Цыганкова А.Э., Габитова М.А., Родионов А.В.*, Фомин В.В.

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Современные клинические рекомендации достаточно подробно описывают подходы к ведению пациентов с резистентной артериальной гипертензией (РАГ), тем не менее, в реальной клинической практике количество используемых нерациональных и неэффективных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП) остается высоким.

Цель. Изучить частоту назначения различных комбинаций АГП у больных РАГ, определить долю назначения нерациональных комбинаций и их особенности.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 117 амбулаторных пациентов с РАГ, которую определяли как недостижение целевого артериального давления (АД) на фоне приема трех и более АГП. Критерием исключения был установленный диагноз вторичной артериальной гипертензии.

В качестве рациональной комбинации АГП рассматривали сочетание препаратов первого ряда (блокатор ренин-ангиотензиновой системы [РАС]+антагонист кальция [АК]+диуретик) с одной из групп препаратов резерва (антагонист минералокортикоидных рецепторов [АМР], бета-блокатор, альфа-блокатор, агонист имидазолиновых рецепторов [АИР]). Нерациональными считали комбинации, в которых препараты резерва использовали до назначения тройной комбинации препаратов первого ряда. При этом в подгруппе нерациональной терапии выделяли ситуации, когда такое сочетание было обосновано.

Результаты. Доля пациентов, получавших рациональную комбинацию АГП составила 58,9%, обоснованно нерациональную – 15,5%, необоснованно нерациональную – 25,6%. Необоснованно нерациональные комбинации распределены следующим образом: не назначение АК – 12%, не назначение блокатора РАС – 8%, не назначение диуретиков – 6%, применение блокаторов РАС при гиперкалиемии – 6%, назначение АМР без не-калийсберегающих диуретиков – 5%, двойная блокада РАС – 3%, другие комбинации – 7%. В назначениях, помимо препаратов первого ряда, преобладают бета-адреноблокаторы (93,2%), петлевые диуретики (22,2%), АИР (21,4), тогда как доля АМР составляет лишь 15,4% от всей выборки.

Заключение. В назначениях у пациентов с РАГ отмечается большая доля нерациональных комбинаций АГП. Среди препаратов резерва обращает внимание частое назначение бета-адреноблокаторов и моксонидина и недостаточное назначение спиронолактона. Необходима актуализация темы лечения РАГ для врачей первичного звена.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, артериальная гипертензия, фармакотерапия, лечение.

Для цитирования: Мальцева А.С., Цыганкова А.Э., Габитова М.А., Родионов А.В., Фомин В.В. Фармакотерапия резистентной артериальной гипертензии в реальной клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):200-205. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-03.

Treatment of Resistant Hypertension in Real Clinical Settings

Maltseva A.S., Tsygankova A.E., Gabitova M.A., Rodionov A.V.*, Fomin V.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Background. Current guidelines describe in detail the approaches to the management of patients with resistant hypertension, however, in real clinical settings the number of non-rational and ineffective combinations of antihypertensive drugs used remains high.

Aim. To analyze the distribution of different combinations of antihypertensive drugs for the treatment of resistant hypertension and to estimate the proportion of non-rational combinations.

Methods. The retrospective analysis includes 117 outpatients with resistant hypertension. Resistant hypertension was defined as blood pressure that remains above goal despite concurrent use of three antihypertensive agents of different classes. Exclusion criteria was secondary hypertension. We defined rational combination as the standard combination (renin-angiotensin system [RAS] blocker + calcium-channel blocker [CCB] + diuretic) plus one of the group of reserve drugs (mineralocorticoid receptors antagonist [MRA], beta-blocker, alpha-blocker, agonist of imidazoline receptors [AIR]). Non-rational were considered combinations in which reserve drugs were used before the appointment of a triple combination of first-line drugs. Moreover, in a subgroup of non-rational therapy, situations were identified where such a combination was justified.

Results. The proportion of rational combinations was 58.9%, reasonably non-rational - 15.5%, unreasonably non-rational – 25.6%. Unreasonably non-rational combinations are distributed as follows: non-appointment of CCB – 12%, non-appointment of RAS-blockers – 8%, non-appointment of diuretics – 6%, use of RAS-blockers for hyperkalemia – 6%, administration of MRA without non-potassium-sparing diuretics – 5%, double blockade of RAS – 3%, other combinations – 7%. In addition to first-line drugs, beta-blockers (93.2%), loop diuretics (22.2%), AIR (21.4) were the most prescribable, while the proportion of MRA is only 15.4% of the entire sample.

Limitation: some patient's characteristics could be missed in case histories and some of the combinations could be falsely recognized as malpractice since the analysis was conducted retrospectively.

Conclusion. The proportion of the non-rational combinations for the treatment of resistant hypertension is high. Among the drugs of the reserve, the frequent use of beta-blockers and moxonidine and the inadequate administration of spironolactone are noteworthy. The problem of treatment strategy choice remains relevant in real clinical practice.

Key words: resistant arterial hypertension, hypertension, pharmacotherapy, treatment.

For citation: Maltseva A.S., Tsygankova A.E., Gabitova M.A., Rodionov A.V., Fomin V.V. Treatment of Resistant Hypertension in Real Clinical Settings. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):200-205. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-03.

Received/Поступила: 29.05.2020

Accepted/Принята в печать: 11.06.2020

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

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой один из самых распространенных и самых значимых модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на наличие огромного арсенала препаратов для фармакотерапии АГ, доля пациентов, достигающих целевого артериального давления (АД), весьма невелика. Согласно данным исследования ЭССЕ-РФ в Российской Федерации частота удовлетворительного контроля АД составляет около 23% [1]. Среди тех, кто по разным причинам не достигает целевого АД, выделяют подгруппу пациентов с резистентной АГ (РАГ), формализованное определение которой звучит как недостижение целевого АД, несмотря на одновременный прием трех и более антигипертензивных препаратов, один из которых – диуретик [2]. Большой интерес к проблеме РАГ возник в 2007-2010 гг., когда была внедрена и стала активно изучаться методика ренальной денервации (РДН), на которую возлагали большие надежды. Воодушевляющие результаты исследований SYMPPLICITY HTN-1 и 2 сменились разочарованием от данных SYMPPLICITY HTN-3. В дальнейшем появление новых мультиполярных катетеров позволило доказать эффективность РДН в исследованиях SPYRAL HTN-ON MED, SPYRAL HTN-OFF MED и RADIANCE-HTN SOLO. Однако эффективность методики оказалась довольно скромной: в недавно завершеном исследовании SPYRAL HTN-OFF MED снижение офисного систолического АД в группе РДН составило -9,6 мм рт.ст. по сравнению с -3,5 мм рт.ст. в группе фальш-процедуры [3]. Таким образом, можно считать, что эффективность РДН в среднем эквивалентна назначению одного антигипертензивного препарата (АГП). Высокая стоимость современных катетеров для РДН еще больше ограничивает применение этой процедуры.

Параллельно продолжается изучение оптимальных схем фармакотерапии РАГ. Важную роль в понимании этапности лечения пациентов, у которых стандартная схема, состоящая из блокатора ренин-ангиотензиновой системы (РАС: ингибитор ангиотензин-превращающего фермента [ИАПФ] или блокатор рецепторов ангиотензина [БРА]), антагониста кальция (АК) и тиазидного диуретика (ТД) оказалась неэффективна, сыграли исследования PHARES, ASPIRANT, PATNWAY-2 и ReHOT [4-7]. Так, в исследовании PATNWAY-2 показано, что добавление антагониста минералокортикоидных рецепторов (АМР) спиронолактона 25-50 мг/сут к стандартной 3-компонентной терапии АГ превосходит по эффективности добавление биспролола или доксазозина, особенно у пациентов с низкой активностью ренина плазмы [6]. В исследовании ReHOT в качестве препарата резерва сравнивали спиронолактон 12,5-50 мг и клонидин 0,1-0,3 мг, при этом

оба препарата продемонстрировали сопоставимую эффективность.

Итогом этих работ стали согласительный документ Американской Ассоциации сердца 2018 г. [8] и клинические рекомендации Европейского общества кардиологов 2018 г. [2], в которых декларируются общие подходы к ведению этих пациентов: в дополнение к стандартной комбинации, состоящей из блокатора РАС, АК и ТД, следует назначать АМР (спиронолактон или эплеренон), а затем усиливать терапию добавлением β - и/или α -адреноблокаторов, петлевых диуретиков и вазодилататоров (в американских рекомендациях – гидралазин и миноксидил).

Мы провели работу, основной задачей которой было выяснить, насколько реальная клиническая практика соответствует позициям, декларируемым в клинических рекомендациях профессиональных сообществ.

Цель исследования: изучить частоту назначения различных комбинаций антигипертензивных препаратов у больных РАГ, определить долю назначения нерациональных комбинаций и их особенности.

Материал и методы

После обработки 1200 амбулаторных карт и историй болезни пациентов с диагнозом АГ, обратившихся в Университетскую клиническую больницу №1 Сеченовского Университета в период 2017-2018 гг., для включения в исследование отобраны клинические наблюдения с РАГ (n=117). Критериями включения были недостижение целевого АД на фоне приема трех и более АГП, либо достижение целевого АД на фоне терапии, включающей 4 и более АГП. Критерием исключения был установленный диагноз вторичной артериальной гипертензии.

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 117 пациентов с РАГ. Степень АГ определяли как исходное значение АД до лечения согласно медицинским документам.

В качестве рациональных комбинаций АГП рассматривали сочетание препаратов первого ряда (блокатор РАС+АК+ТД) с одной или несколькими группами препаратов резерва (АМР, β -адреноблокатор, α -адреноблокатор, агонист имидазолиновых рецепторов). Нерациональными считали комбинации, в которых препараты резерва использовали до назначения тройной комбинации препаратов первого ряда. При этом в подгруппе нерациональной терапии выделяли ситуации, когда такое сочетание могло быть обосновано (наличие ишемической болезни сердца [ИБС], сердечной недостаточности [СН] или нарушений ритма сердца как преимущественных показаний к назначению β -адреноблокаторов, а также наличие противопоказаний к назначению отдельных групп препаратов).

Отдельно проанализирована частота назначения каждой группы препаратов.

При анализе медицинских документов выделяли сопутствующие заболевания и другие факторы (аллергологический анамнез, непереносимость препаратов, уровень электролитов), которые можно рассматривать как обоснованную причину отклонения от стандартной схемы антигипертензивной терапии.

Статистическую обработку материала проводили с использованием электронных таблиц Microsoft Excel методами описательной статистики. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$).

Результаты

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлено в табл. 1.

Частота использования различных групп антигипертензивных препаратов представлена в табл. 2. Среди принимаемых препаратов в назначениях доминировали β -адреноблокаторы (среди которых 91% назначений пришелся на долю бисопролола, тогда как карведилол, метопролол и небиволол суммарно назначены лишь в 9% случаев), блокаторы РАС по частоте назначений находились на второй позиции (66,6% от общего числа пациентов получали ИАПФ). Третье место занимали антагонисты кальция, а наименьшее число назначений пришлось на тиазидные

диуретики. Однако, учитывая довольно высокую частоту назначения петлевых диуретиков, общая частота применения мочегонных составила уже 96,6%, что в сумме выводит эти препараты в лидеры. Далее по частоте применения следовали агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин) и АМР (из них только один пациент получал эплеренон). Не зарегистрировано ни одного назначения α -адреноблокаторов.

При анализе схем комбинированной терапии 58,9% сочетаний АГП были расценены как рациональные, то есть, перед назначением препарата резерва пациенту была назначена схема, состоящая из блокатора РАС, АК и ТД. У 15,5% больных отклонение от стандартной схемы нашло обоснование в медицинских документах (например, подагра как противопоказание к ТД, плохая переносимость АК, наличие нарушений ритма, СН и ИБС как преимущественное показание к применению β -адреноблокаторов). Таким образом, общая частота рациональных и обоснованно нерациональных назначений АГП у пациентов с РАГ составила 74,4%.

Четверть назначений не соответствовала общепринятой схеме лечения РАГ (рис. 1). При анализе необоснованно нерациональных комбинаций самым частым было неназначение АК (рис. 1). Кроме того, вариантами необоснованно нерациональных комбинаций были: отсутствие в схеме лечения блокаторов РАС и диуретиков (ТД и петлевых), назначение блокаторов РАС при наличии относительных противопоказаний (гиперкалиемия), назначение АМР при отсутствии в базовой схеме не-калийсберегающих диуретиков, двойная блокада РАС (комбинация ИАПФ и БРА), сочетанное назначение ТД и петлевых диуретиков. Несмотря на то, что последняя комбинация

Table 1. General characteristics of patients (n=117)

Таблица 1. Общая характеристика пациентов (n=117)

Параметр	Значение
Возраст, лет	66,0 \pm 12,3
Мужчины, n (%)	38 (32,5)
Женщины, n (%)	79 (67,5)
Масса тела, кг	85 \pm 18
ИМТ, кг/м ²	32 \pm 14
Курение, n (%)	6 (5,1)
Степень повышения АД, n (%)	
1	1 (0,9)
2	13 (11,1)
3	103 (88)
Сопутствующие заболевания и состояния, n (%)	
• Нарушения ритма и проводимости	53 (45,2)
• Ожирение (ИМТ \geq 30 кг/м ²)	53 (45,2)
• Сахарный диабет 2 типа	33 (28,2)
• ИБС: хронические коронарные синдромы	27 (23,1)
• Сердечная недостаточность	21 (17,9)
• СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²	20 (17,1)
• СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²	15 (12,8)
• Хроническая обструктивная болезнь легких	3 (2,6)
Среднее количество антигипертензивных препаратов	4,2 \pm 0,7
ИМТ – индекс массы тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации	

Table 2. Frequency of taking different groups of antihypertensive drugs

Таблица 2. Частота применения различных групп антигипертензивных препаратов

Группа препаратов	n (%)
Бета-адреноблокаторы	109 (93,2)
Блокаторы РАС, в т.ч.:	108 (92,3)
• ИАПФ (монотерапия)	75 (64,1)
• БРА (монотерапия)	29 (24,8)
• Комбинация ИАПФ и БРА	4 (3,4)
Антагонисты кальция	103 (88,0)
Тиазидные диуретики	87 (74,4)
Петлевые диуретики	26 (22,2)
Антагонисты имидазолиновых рецепторов	25 (21,4)
АМР	18 (15,4)
ИАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, БРА – блокатор рецепторов к ангиотензину, АМР – антагонист минералокортикоидных рецепторов	

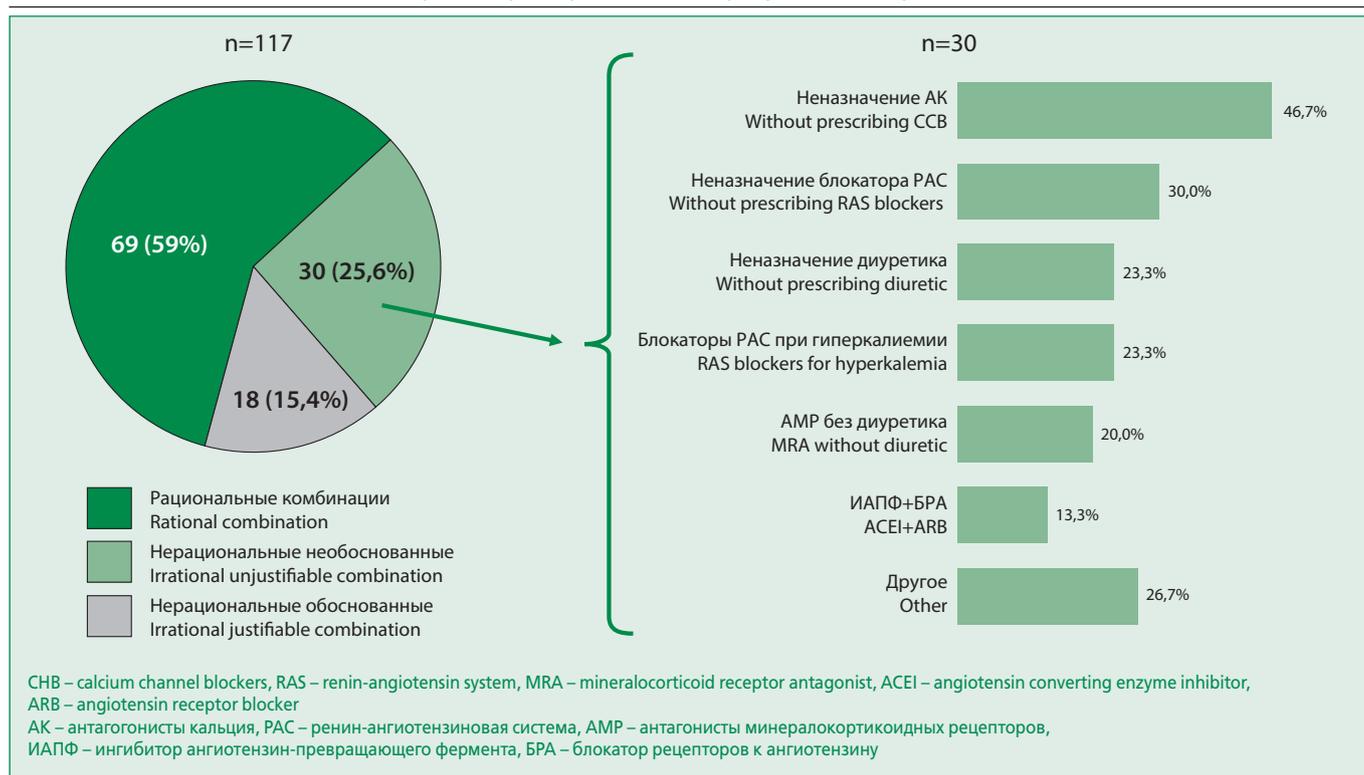


Figure 1. Distribution of various combinations and variants of irrational unjustifiable combinations in patients with resistant arterial hypertension

Рисунок 1. Распределение различных комбинаций и варианты необоснованно нерациональных комбинаций у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

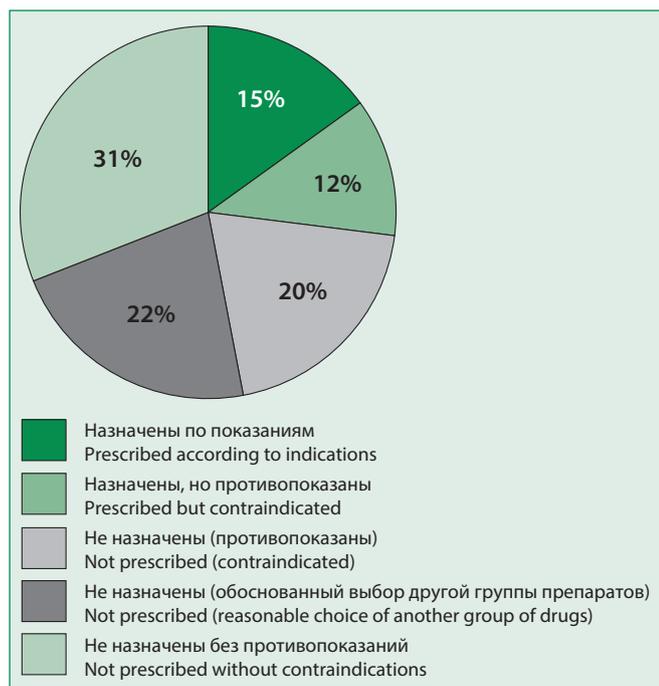


Figure 2. Frequency of use of mineralocorticoid receptor antagonists in resistant arterial hypertension (n=18)

Рисунок 2. Частота использования антагонистов минералокортикоидных рецепторов при резистентной артериальной гипертензии (n=18)

в клинической практике используется редко, мы не рассматривали ее как ошибочную, поскольку она была изучена в исследовании PHARES в группе «стратегия блокады нефрона» и продемонстрировала высокую эффективность [4].

Как было отмечено выше, в большинстве клинических рекомендаций AMP рассматривают как предпочтительную группу препаратов 4 линии для лечения РАГ, в связи с чем мы отдельно рассмотрели вопрос назначения этой группы препаратов (рис. 2). Были выделены следующие варианты: назначение в строгом соответствии с рекомендациями; обоснованное неназначение – из-за противопоказаний (гиперкалиемия, выраженное снижение скорости клубочковой фильтрации) или необходимости первоочередного назначения препарата резерва из другой группы; назначение в ситуации, когда от их применения целесообразно было воздержаться (гиперкалиемия, снижение скорости клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м²); отсутствие назначения, хотя к этому не было препятствий.

Обсуждение

В лечении АГ издавна существуют две парадигмы. Первая, более старая, гласит, что снижение АД само по себе является настолько важным фактором снижения сердечно-сосудистого риска, что не имеет значе-

ния, как оно достигается. Более современная парадигма, основанная на ключевых исследованиях в гипертензиологии (ALLHAT, ASCOT, ACCOMPLISH и др.), декларирует необходимость выбора препаратов, обладающих максимальным влиянием на твердые конечные точки сердечно-сосудистых исходов. Именно поэтому нам представляется важным построение схемы многокомпонентной антигипертензивной терапии с использованием препаратов, обладающих максимальной доказательной базой в отношении прогноза.

Совершенно очевидно, что лечение конкретного пациента далеко не всегда можно и нужно укладывать в «прокрустово ложе» клинических рекомендаций, и в реальной клинической практике вполне допустимы мотивированные отступления от общепринятых схем. В то же время уместно вспомнить крылатое выражение – «клинические рекомендации – это защита пациента от гениальности врача». В нашем исследовании мы обнаружили, что лишь три четверти пациентов получали терапию согласно общепринятым рекомендациям, у четверти больных схема лечения имела погрешности, которые нельзя объяснить клиническими показаниями.

Прежде всего, обращает на себя внимание редкое использование спиронолактона в качестве препарата четвертой линии, несмотря на то, что этот препарат у пациентов с РАГ имеет хорошую доказательную базу в виде исследований PHARES, ASPIRANT, PATHWAY-2 и ReHOT, причем в PATHWAY-2 показано преимущество низких доз спиронолактона перед β - и α -адреноблокаторами [6]. В рекомендациях подчеркивается целесообразность применения именно спиронолактона, а не любого представителя класса AMР, поскольку доказательная база для эплеренона у пациентов с РАГ гораздо скромнее, а сам препарат обладает менее выраженным антигипертензивным эффектом [9]. К определенным ограничениям можно также отнести более высокую стоимость эплеренона в сопоставимых дозах, а также отсутствие формального показания «артериальная гипертензия» в России.

Вполне ожидаемым результатом работы стала высокая распространенность назначения β -адреноблокаторов в исследуемой группе пациентов (93,2%), поскольку до 2018 г. в России и в Европе их относили к препаратам первого ряда для лечения неосложненной АГ. До сих пор β -блокаторы широко распространены в нашей стране именно как антигипертензивные средства, несмотря на то, что в мире еще с 2005 г., после публикации результатов ASCOT, наблюдается их постепенное вытеснение из АГП первой линии [10]. Убедительные данные, свидетельствующие о необходимости ограничения использования β -адреноблокаторов в антигипертензивной терапии, получены

в мета-анализе 2016 г. J. Sundström с соавт., где показано, что с точки зрения влияния на прогноз они уступают блокаторам РАС, АК и диуретикам [11].

Напротив, мы не встретили ни одного назначения α -адреноблокаторов пациентам с РАГ, что, конечно, вызывает удивление. С одной стороны, доксазозин был скомпрометирован в исследовании ALLHAT, где при сравнении с амлодипином, лизиноприлом и хлорталидоном показана более высокая частота развития СН в группе доксазозина [12], с другой стороны, препарат обладает выраженным антигипертензивным действием и имеет большие возможности титрования доз, что успешно применяется в ходе предоперационной подготовки больных с феохромоцитомой.

Одним из самых серьезных дефектов лечения можно считать немотивированное отсутствие в схеме лечения диуретиков, поскольку не назначение мочегонных само по себе рассматривается как одна из причин резистентности [8], более того, присутствие диуретика в комбинированной терапии считается обязательным условием для формального определения РАГ [2]. Формулируя критерии включения в исследование, мы сознательно отступили от классического определения РАГ именно для того, чтобы не исключать из анализа пациентов, находящихся на многокомпонентной антигипертензивной терапии, не принимающих диуретики. Низкодозовая терапия ТД и петлевыми диуретиками у большинства пациентов переносится хорошо, а противопоказаний к их назначению достаточно немного. В нашей работе без мотивированных оснований диуретики не были назначены 6% больным.

Следующей ожидаемой особенностью фармакотерапии РАГ в реальной практике была высокая частота назначения агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина (21% среди препаратов резерва). Этим российская практика в принципе сильно отличается от общемировой. Единственное клиническое исследование моксонидина по твердым конечным точкам – MOXCON, в котором показано, что препарат в высоких дозах (до 1,5 мг/сут) увеличивает смертность больных с СН [13]. Разумеется, эти данные нельзя экстраполировать на пациентов с АГ, однако ни одного исследования по влиянию моксонидина и релминида на прогноз у пациентов с АГ до настоящего времени не существует. Доказательная база агонистов имидазолиновых рецепторов ограничена рядом небольших исследований влияния препарата на суррогатные конечные точки метаболических показателей, однако активная промоция препарата в России обеспечивает высокую частоту его назначения, нередко еще до применения всех препаратов первого ряда. Что касается применения моксонидина при резистентной АГ, то существует лишь одна работа (анализ серии

случаев из 14 пациентов), в которой описаны результаты такого подхода [14].

Самой серьезной ошибкой ведения больных с РАГ следует считать двойную блокаду РАС. В исследованиях ONTARGET и VA NEPHRON-D убедительно показано, что сочетание ингибиторов АПФ и БРА приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации, следовательно, такую комбинацию нельзя оправдать ни с гипотензивной, ни с органопротективной точек зрения [15, 16]. В нашем наблюдении такая терапия назначена 3% пациентов.

Ограничение исследования

Поскольку работа носила ретроспективный характер, а ее авторы работали только с медицинской документацией, то, возможно, из-за отсутствия данных в документах мы недооценивали некоторые противопоказания и ограничения к применению отдельных классов препаратов, в связи с чем могли ошибочно отнести ряд назначений к «необоснованно нерациональным» комбинациям. Также дизайн исследования

не позволял изучить антигипертензивную эффективность различных комбинаций АГП.

Заключение

Проблема РАГ остается одним из актуальных вопросов современной кардиологии. Имеющиеся клинические рекомендации и согласительные документы предлагают алгоритмы лечения этих пациентов как минимум до этапа 4-компонентной терапии. Тем не менее, в реальной клинической практике около четверти пациентов получают не вполне адекватную терапию, прежде всего, это касается неназначения диуретиков и АМР, а также высокой частоты применения β-адреноблокаторов и агонистов имидазолиновых рецепторов. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на выработку тактики лечения этих пациентов, а также образовательные программы с целью повышения информированности врачей в области терапии РАГ.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11 (In Russ.) [Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(6):4-11]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 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(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
3. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, et al. SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal Investigators. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. Lancet. 2020;395(10234):1444-51. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30554-7.
4. 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(8):1656-64. DOI:10.1097/HJH.0b013e3283551e98.
5. Václavík J, Sedlák R, Jarkovský J, et al. Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ASPIRANT-EXT). Medicine (Baltimore). 2014;93(27):e162. DOI:10.1097/MD.000000000000162.
6. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet. 2015;386(10008):2059-68. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00257-3.
7. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, et al. ReHOT Investigators. Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension: The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). Hypertension. 2018;71(4):681-90. DOI:10.1161/HYPERTENSION-AHA.117.10662.
8. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2018;72(5):e53-e90. DOI:10.1161/HYP.0000000000000084.
9. Manolis AA, Manolis TA, Melita H, Manolis AS. Eplerenone Versus Spironolactone in Resistant Hypertension: an Efficacy and/or Cost or Just a Men's Issue? Curr Hypertens Rep. 2019;21(3):22. DOI:10.1007/s11906-019-0924-0.
10. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al.; ASCOT Investigators. 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 multicenter randomized controlled trial. Lancet. 2005;366:895-906. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
11. Sundström J, Arima H, Woodward M, et al. for the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. Lancet. 2014;384:591-8. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61212-5.
12. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288(23):2981-97. DOI:10.1001/jama.288.23.2981.
13. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, et al.; MOXCON Investigators. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). Eur J Heart Fail. 2003;5(5):659-67. DOI:10.1016/S1388-9842(03)00163-6.
14. Martin U, Hill C, O'Mahony D. Use of moxonidine in elderly patients with resistant hypertension. J Clin Pharm Ther. 2005;30(5):433-7. DOI:10.1111/j.1365-2710.2005.00672.x.
15. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008;358:1547-59. DOI:10.1056/NEJMoa0801317.
16. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al.; VA NEPHRON-D Investigators. Combined Angiotensin Inhibition for the Treatment of Diabetic Nephropathy. N Engl J Med. 2013;369:1892-1903. DOI:10.1056/NEJMoa1303154.

About the Authors/Сведения об авторах:

Мальцева Александра Сергеевна [Alexandra S. Maltseva]
ORCID 0000-0002-1215-132X

Цыганкова Анна Эдуардовна [Anna E. Tsygankova]
eLibrary SPIN 6583-0476, ORCID 0000-0003-3766-1868

Габитова Мария Александровна [Mariia A. Gabitova]
eLibrary SPIN 4536-4690, ORCID 0000-0003-3299-4743

Родионов Антон Владимирович [Anton V. Rodionov]
eLibrary SPIN 5063-0847, ORCID 0000-0003-1565-5440

Фомин Виктор Викторович [Victor V. Fomin]
eLibrary 8465-2747. ORCID: 0000-0002-2682-4417