



Неконтролируемая и резистентная артериальная гипертензия: распространенность, методы коррекции терапии

*Юдин И.Г., Фомин В.В.

ФГАОУ Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва 119991, Российская Федерация.

Аннотация

Актуальность. Ведение пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией в реальной клинической практике остается трудной задачей, несмотря на внушительный арсенал антигипертензивных препаратов. В большинстве случаев коррекция терапии и модификация образа жизни у данной группы пациентов позволяют достичь успеха в лечении, но в ряде случаев целевых значений артериального давления (АГ) достичь не удается.

Цель исследования: оценить частоту истинной резистентной артериальной гипертензии у пациентов с АГ, выявить основные причины неконтролируемой АГ и определить основные методы коррекции терапии.

Материалы и методы: В исследование включены 70 пациентов с неконтролируемой АГ, получавших предшествующую антигипертензивную терапию. Всем пациентам проведено офисное измерение АД при первичном визите, после коррекции терапии было проведено суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Коррекция терапии включала в себя назначение стандартной трехкомпонентной схемы «блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) + антагонист кальция + тиазидный диуретик». В случае недостижения целевых цифр АД проводилось исследование содержания альдостерона/ренина крови для исключения первичного гиперальдостеронизма (ПГА). У всех пациентов рассчитывался индекс массы тела (ИМТ), проводилась эхокардиография для определения поражения органов-мишеней, проводились общий, биохимический анализы крови (для выявления имеющегося поражения почек).

Результаты: у 86% пациентов удалось достичь целевых значений АД с помощью модификации образа жизни (снижение массы тела) и коррекции ранее проводимой терапии. У 24% исследуемых была выявлена низкая приверженность терапии (некомплаентность) из-за полипрагмазии, в связи с чем пациентам был рекомендован переход на фиксированные комбинации препаратов, что позволило значительно снизить АД ниже 140/90 мм рт. ст. по результатам СМАД у всех пациентов. У 8% больных была произведена замена амлодипина/лерканидипина на пролонгированный нифедипин, что также привело к снижению АД (–5,5 мм рт. ст. среднего АД по результатам СМАД). В двух случаях был установлен диагноз «ПГА», исключена опухолевая форма данного заболевания с помощью компьютерной томографии надпочечников, назначено лечение антагонистами альдостерона. У 10% пациентов был подтвержден диагноз «Резистентная артериальная гипертензия», к лечению последовательно были добавлены спиронолактон в низких дозах (25–50 мг), доксазозин 1 мг, моксонидин 0,4 мг, бисопролол 5 мг. Спинолактон и доксазозин продемонстрировали схожую эффективность (–7,1 мм рт. ст. и –6,9 мм рт. ст. по средним значениям АД соответственно), моксонидин и бисопролол были менее эффективны (–4,8 и –5,2 мм рт. ст., соответственно). У двух пациентов добавление спиронолактона или доксазозина не привело к достижению целевого уровня АД, к лечению был добавлен петлевой диуретик (фуросемид 40 мг).

Заключение. Частота резистентной АГ среди пациентов выборки составила 10%. Всем пациентам с неконтролируемой АГ при невозможности достижения целевых значений АД при условии верно назначенного лечения необходимо исключение симптоматической АГ, в частности, ПГА. В случае подтверждения истинной резистентной артериальной гипертензии (РАГ) необходимо назначение антагонистов альдостерона (спиронолактон) в небольших дозах, а также допустимо назначение доксазозина.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, резистентная артериальная гипертензия, первичный гиперальдостеронизм, суточное мониторирование артериального давления, комбинированная антигипертензивная терапия, спиронолактон.

Вклад авторов: все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Юдин И.Г., Фомин В.В. Особенности диагностики и лечения резистентной артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2022. Системные гипертензии. 2022;19(4):31–35. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-4-31-35>

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 05.12.2022

Сведения об авторах:

***Автор, ответственный за переписку:** Юдин Иван Григорьевич, ассистент кафедры факультетской терапии №1, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), e-mail: yudin95@rambler.ru; ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва 119991, Российская Федерация; ORCID: 0000-0003-0028-2784

Фомин Виктор Викторович, член-корр. РАН, профессор, д.м.н., проректор по инновационной и клинической деятельности, заведующий кафедрой факультетской терапии №1, Институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), ORCID: 0000-0002-2682-4417

Uncontrolled and resistant arterial hypertension: prevalence, methods of modification of therapy

*Ivan G. Yudin, Viktor V. Fomin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), st. Trubetskaya, 8, building 2, Moscow 119991, Russian Federation.

Abstract

The management of patients with uncontrolled arterial hypertension in real clinical practice remains a difficult task, despite the impressive arsenal of antihypertensive drugs. In most cases, correction of medical therapy and lifestyle modification in this group of patients can achieve success in treatment, but in some cases, the target levels of blood pressure (AH) cannot be achieved.

Aim. To assess the incidence of true resistant arterial hypertension in patients with hypertension, to identify the main causes of uncontrolled hypertension and to determine the main methods of modification of therapy.

Materials and methods. The study included 70 patients with uncontrolled hypertension who received antihypertensive therapy previously. All patients underwent office measurement of blood pressure at the initial visit and after correction of therapy, 24-hour blood pressure monitoring (ABPM) was performed. Correction of therapy included the prescription of a standard three-component regimen «RAAS blocker + calcium antagonist + thiazide diuretic». In case of failure to achieve the target BP levels, the measurement of aldosterone/renin in the blood was carried out to exclude primary hyperaldosteronism (PHA). In all patients, the body mass index (BMI) was calculated, echocardiography was performed to determine the target organ damage, complete blood count, biochemical blood tests were performed (to detect existing kidney damage).

Results. In 86% of patients, target BP levels were achieved through lifestyle modification (weight loss) and correction of previous therapy. In 24% of the study subjects, low adherence to therapy (non-compliance) due to polypharmacy was revealed, in connection with which patients were recommended to switch to fixed combinations of drugs, which made it possible to significantly reduce blood pressure below 140/90 mm Hg, according to the results of ABPM in all patients. In 8% of patients, amlodipine/lercanidipine was replaced with long-acting nifedipine, which also led to a decrease in blood pressure (–5,5 mm Hg mean blood pressure according to ABPM). In two cases, the diagnosis of PHA was established, the tumor form of this disease was excluded using computed tomography of the adrenal glands, and treatment with aldosterone antagonists was prescribed. In 10% of patients, the diagnosis of «Resistant arterial hypertension» was confirmed, spironolactone in low doses (25–50 mg), doxazosin 1 mg, moxonidine 0,4 mg, bisoprolol 5 mg were sequentially added to the treatment. Spironolactone and doxazosin showed similar efficacy (–7,1 mmHg and –6,9 mmHg in mean BP, respectively), moxonidine and bisoprolol were less effective (–4,8 and –5,2 mmHg, respectively). In two patients, the addition of spironolactone or doxazosin did not lead to the achievement of the target BP level, a loop diuretic (furosemide 40 mg) was added to the treatment.

Conclusion. The incidence of resistant hypertension among patients in the study was 10%. All patients with uncontrolled hypertension, if it is impossible to achieve the target values of blood pressure, provided that the treatment is correctly prescribed, it is necessary to exclude symptomatic hypertension, in particular, PHA. In case of confirmation of true RAH, it is necessary to prescribe aldosterone antagonists (spironolactone) in small doses, and doxazosin is also acceptable.

Key words: arterial hypertension, resistant arterial hypertension, primary hyperaldosteronism, ambulatory blood pressure monitoring, combined antihypertensive therapy, spironolactone.

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest and funding for the article. The authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Ivan G. Yudin, Viktor V. Fomin. Uncontrolled and resistant arterial hypertension: prevalence, methods of modification of therapy. *Systemic Hypertension*. 2022;19(4):31-35 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-4-31-35>

Information about authors:

***Corresponding author: Ivan G. Yudin**, Assistant of the Department of Faculty Therapy No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, e-mail: yudin95@rambler.ru; st. Trubetskaya, 8, building 2, Moscow 119991, Russian Federation; ORCID: 0000-0003-0028-2784

Viktor V. Fomin, corresponding member of RAS, Professor, Doctor of Medical Sciences, Vice-Rector for Innovation and Clinical Activities, Head of the Department of Faculty Therapy No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), ORCID: 0000-0002-2682-4417

Введение

Резистентная артериальная гипертензия – клиническая ситуация, при которой назначение трех и более антигипертензивных препаратов в максимально переносимых дозировках, включая диуретик, не приводит к достижению целевого значения артериального давления. Значительно более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1] обуславливает чрезвычайную важность успешного лечения этой патологии. Несмотря на внушительный арсенал препаратов для лечения АГ, в реальной клинической практике лечение данного состояния нередко вызы-

вает сложности. Главным образом это связано с низкой приверженностью (некомплаентностью) из-за практически бессимптомного течения заболевания, а также назначением лекарственной терапии в нерациональных комбинациях. Таким образом, процент псевдорезистентности среди больных с данной патологией возрастает.

Существует стандартный поэтапный алгоритм ведения больных с АГ, который подразумевает назначение блокатора ренин-ангиотензиновой системы (ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II), блокатора кальциевых каналов и тиазидного/тиазидоподобного диуретика. В реальности во многих работах было показано, что на-

значение этих препаратов на первых этапах происходит не всегда. При неэффективности данной схемы первым препаратом, который следует добавить к лечению, является спиронолактон в небольших дозах (25-50 мг) [2]. Это было показано главным образом в исследовании PATHWAY-2 [3], где спиронолактон в качестве четвертого компонента терапии сравнивался с бисопрололом, доксазозином и плацебо, что доказало его наибольшую состоятельность. В исследовании ReHOT [4] спиронолактон сравнивался с клонидином и не уступил ему в эффективности.

Течение резистентной и псевдорезистентной артериальной гипертензии нередко сопровождается сопутствующими заболеваниями, такими как хроническая болезнь почек (ХБП), метаболическим синдромом, а также поражением органов-мишеней. Известно, что гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) является одним из наиболее неблагоприятных факторов риска развития ССО и инсульта [5, 6].

Доля истинной РАГ среди всех пациентов с АГ составляет примерно 10-15% [7, 8]. Причинами так называемой псевдорезистентной артериальной гипертензии могут быть «гипертония белого халата», прием препаратов, повышающих АД, таких, как психостимуляторы, оральные контрацептивы, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и так далее. При отсутствии вышеперечисленных причин ключ к разгадке может таиться в неверном назначении препаратов на первых этапах терапии.

Цель исследования: оценить частоту истинной резистентной артериальной гипертензии у пациентов с АГ, выявить основные причины неконтролируемой АГ и определить основные методы коррекции терапии.

Материалы и методы

В данной работе были проанализированы данные 70 больных с предварительным диагнозом «неконтролируемая артериальная гипертензия». У всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Всем пациентам на приеме проводилось офисное измерение АД с выполнением всех необходимых правил, проводился подробный сбор анамнеза с выяснением давности возникновения АГ, истории приема антигипертензивных препаратов, изучалась медицинская документация. После коррекции/назначения терапии всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД).

Всем пациентам проводились эхокардиография (ЭхоКГ), общий и биохимический анализ крови. При подозрении на симптоматическую (вторичную) АГ у больных исследовался уровень альдостерона и ренина в крови, а также компьютерная томография надпочечников.

У всех пациентов рассчитывался индекс массы тела (ИМТ). Всем пациентам было рекомендовано снижение содержания поваренной соли в рационе, что также может играть значимую роль в лечении АГ и РАГ в частности [9, 10].

Результаты

У 70 исследуемых, несмотря на прием антигипертензивных препаратов в различных комбинациях и дозировках, АД при офисном и самостоятельном измерении АД держалось выше 140/90 мм рт. ст. У 69 из 70 пациентов (99%)

ИМТ был выше 30 кг/м². 7 из 70 (10%) пациентов после получения рекомендаций о необходимости снижения массы тела выполнили эту задачу, что привело к значимому снижению АД: офисное АД снизилось в среднем на 5 мм рт. ст., при проведении СМАД средние цифры АД также находились в пределах нормальных значений (<140/90 мм рт. ст. днем, <120/70 мм рт. ст. ночью). У данной группы пациентов коррекция исходной антигипертензивной терапии не проводилась, они получали стандартную трехкомпонентную схему (блокаторы РААС + антагонист кальция + тиазидный диуретик).

У 24 исследуемых пациентов (34%) удалось выяснить, что из-за полипрагмазии они принимали препараты нерегулярно или забывали о необходимости приема. Поскольку неконтролируемость является одной из основных причин неконтролируемой АГ, для повышения приверженности всем была назначена фиксированная комбинация [11].

У всех исследуемых пациентов при эхокардиографии была выявлена ГЛЖ (МЖП > 1,0 см), что повышало риск ССО в данной группе и требовало максимально эффективного лечения АГ.

У 3 пациентов из 70 (4%) была диагностирована вторичная (симптоматическая) АГ. В 2 случаях был поставлен диагноз «Идиопатический первичный гиперальдостеронизм (ПГА)». Диагноз был установлен на основании значений уровня альдостерона и ренина в крови: у одной пациентки уровень ренина плазмы крови составлял 0,6 мкМЕд/мл (норма 4,4-46,1), уровень альдостерона – 101 пг/мл, альдостерон-ренинового соотношения (АРС) – 168,3 пг/мкМЕд, у второй пациентки уровень ренина составлял 2,2 мкМЕд/мл, альдостерона – 215 пг/мл, АРС – 97,4 пг/мкМЕд. Исходно было проведено суточное мониторирование АД, у обеих пациенток цифры давления находились на высоком уровне: среднее АД днем у первой больной составляло 176/93 мм рт. ст. днем, 151/81 мм рт. ст. ночью, у второй – 173/89 мм рт. ст. днем, 149/83 мм рт. ст. ночью, соответственно. Общим для исключения альдостерон-продуцирующей опухоли надпочечника была проведения КТ надпочечников с контрастированием, объемных образований не было визуализировано, что позволило предполагать неопухолевую форму ПГА. У обеих пациенток назначение спиронолактона в дозировке 150 мг позволило снизить АД по результатам СМАД: среднее АД днем у первой пациентки составляло 148/66 мм рт. ст. днем, 133/62 мм рт. ст. ночью, у второй пациентки среднее АД днем составляло 141/78 мм рт. ст. днем, 122/67 мм рт. ст. ночью. Общим больным был рекомендован контроль уровня калия в крови 1 раз в 3 месяца во избежание гиперкалиемии.

У 60 из 70 больных (86%) стабилизации АД удалось достичь без добавления препаратов из группы антагонистов альдостерона. При анализе ранее назначенной терапии был выявлен ряд неточностей: отсутствие среди препаратов тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (29%), назначение препаратом второй линии бета-адреноблокатора при отсутствии ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) (36%), раннее назначение препаратов резерва (моксонидина) (7%). Всем пациентам была рекомендована стандартная трехкомпонентная схема лечения, включающая в себя блокатор РААС, антагонист кальция и тиазидный диуретик. Для повышения приверженности препараты назначались в фиксированных комбинациях, что позволило достичь

целевых значений АД по результатам СМАД. У 5 из 60 пациентов (8%) было отмечено, что замена амлодипина/лерканидипина на пролонгированный нифедипин в дозе 30-120 мг существенно снижала АД (в среднем $-5,5$ мм рт. ст. для САД по сравнению с амлодипином/лерканидипином), что позволяет судить о возможном превосходстве данного препарата в лечении АГ. У 3 пациентов при применении антагонистов кальция появились отеки нижних конечностей, однако существенного снижения качества жизни у них не наблюдалось, и они продолжили прием препаратов.

У 7 пациентов из 70 (10%) не удалось стабилизировать АД на уровне целевых значений без назначения антагонистов альдостерона (спиронолактон) (рис. 1). Данной группе больных была исключена симптоматическая АГ, после чего всем был назначен спиронолактон в небольших дозах (25-50 мг). После назначения спиронолактона отмечалось снижение среднего АД по результатам СМАД ($-7,1$ мм рт. ст.). Доксазозин в качестве четвертого компонента терапии продемонстрировал схожую со спиронолактоном эффективность ($-6,9$ мм рт. ст. для САД). Бисопролол и моксонидин были значительно менее эффективны ($-5,2$ мм рт. ст. и $-4,8$ мм рт. ст., соответственно).

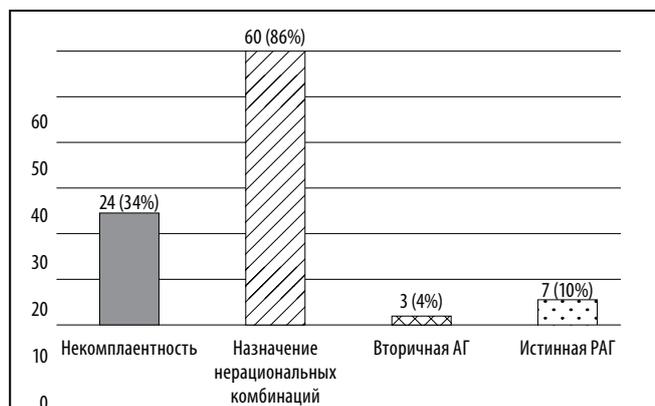


Рисунок 1. Основные причины неконтролируемой АГ.

Figure 1. Main causes of uncontrolled hypertension

Примечание (Note): АГ – артериальная гипертензия (АН – arterial hypertension), РАГ – резистентная артериальная гипертензия (РАН – resistant arterial hypertension)

У двух пациентов назначение спиронолактона/доксазозина не привело к достижению целевого уровня АД, в связи с чем дополнительно были назначены петлевые диуретики (фуросемид 40 мг) и бета-адреноблокаторы (бисопролол 5 мг). Данное состояние можно трактовать как рефрактерная артериальная гипертензия-клиническая ситуация, при которой 5 и более антигипертензивных препаратов не позволяют достичь целевых значений АД [12, 13].

Обсуждение

Главной целью данного исследования являлось определение частоты истинной РАГ у пациентов с неконтролируемой АГ. Истинно резистентная АГ была диагностирована лишь в 10% случаев (у 7 больных), что соответствует данным литературы [14, 15, 16]. У трех больных была выявлена вторичная АГ, потребовавшая специфического лечения [17]. Однако в нашем исследовании среди вторичных причин АГ исключался лишь первичный гиперальдостеронизм, что было предусмотрено дизайном и задачами исследования.

В 99% случаев было выявлено ожирение, достоверно являющееся фактором риска развития АГ [18]. Было отмечено, что снижение массы тела играет важную роль в лечении неконтролируемой АГ, даже при условии верно назначенного медикаментозного лечения. У 7 пациентов снижение массы тела позволило достичь целевых значений АД по результатам СМАД, что и подтверждает сказанное ранее.

В исследовании было подтверждено, что некомплаентность является важным препятствующим фактором как в лечении АГ, так и в лечении РАГ. Большинству пациентов были назначены фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, что достоверно улучшает приверженность к лечению и достижение целевых цифр АД, сопровождаясь улучшением прогноза у пациентов [19].

Было отмечено, что большинство пациентов получало нерациональные комбинации препаратов в ходе лечения. Так, самой частой ошибкой было неназначение тиазидных или тиазидоподобных диуретиков, раннее назначение бета-адреноблокаторов и назначение препаратов резерва (моксонидина). Кроме того, была отмечена более высокая эффективность пролонгированного нифедипина в сравнении с амлодипином и лерканидипином, что позволяет выдвинуть гипотезу о том, что в тяжелых случаях неконтролируемой артериальной гипертензии может быть целесообразно назначение именно этого препарата в максимально переносимых дозах, что, однако, в настоящий момент не нашло подтверждения в крупных рандомизированных исследованиях и мета-анализах.

В случаях, когда назначение стандартной трехкомпонентной схемы (блокатор РААС + антагонист кальция + тиазидный диуретик) не приводило к достижению целевых цифр АД, к лечению добавлялись различные препараты четвертого ряда. Среди них, по нашим данным, наибольшую эффективность продемонстрировали антагонисты альдостерона (спиронолактон) и альфа-адреноблокаторы (доксазозин). Бета-адреноблокаторы (бисопролол) и агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин) уступали им в эффективности по средним значениям СМАД, что подтверждается данными литературы. Однако доказательная база моксонидина в настоящее время невелика.

В двух рассматриваемых случаях добавление антагонистов альдостерона/альфа-адреноблокаторов не привело к достижению целевых значений АД. К лечению были добавлены петлевые диуретики, что позволило снизить средние значения АД, но не достичь его целевого уровня.

Основное ограничение данного исследования заключается в малой выборке, а также отсутствии контроля приема препаратов пациентами. Кроме того, более подробное исследование возможных причин вторичных АГ позволило бы более точно описать группу больных с истинной РАГ.

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что частота истинно резистентной артериальной гипертензии составляет около 10%. Неконтролируемая АГ зачастую ошибочно называется резистентной из-за низкой приверженности терапии, а также при неверно назначенном лечении. При коррекции терапии чаще всего удается достичь целевых цифр АД. Замена амлодипина/лерканидипина на пролонгированный нифедипин, воз-

можно, позволяет существенно снизить АД. При установлении диагноза «Резистентная артериальная гипертензия», по нашим данным, после назначения стандартной трехкомпонентной схемы «блокатор РААС + антагонист кальция + тиазидный диуретик» наибольшую эффектив-

ность продемонстрировали антагонисты альдостерона и альфа-адреноблокаторы. Вместе с тем, необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение рациональных комбинаций фармакотерапии РАГ.

Список литературы

- [1] Аксенова АВ, Сивакова ОА, Блинова НВ, et al. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии по диагностике и лечению резистентной артериальной гипертензии. Терапевтический архив 2021;93:1018–1029. [Aksenova AV, Sivakova OA, Blinova NV, Danilov NM, Elfimova EM, Kisiak OA, Litvin AY, Oshchepkova EV, Fomin VV, Chikhladze NM, Shelkova GV, Chazova IE. Russian Medical Society for Arterial Hypertension expert consensus. Resistant hypertension: detection and management. Terapevticheski Arkhiv (Ter. Arkh). 2021;93 (9):1018–1029 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.26444/00403660.2021.09.201007>
- [2] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018;39:3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- [3] 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;386:2059–2068. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00257-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00257-3)
- [4] Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, et al. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension the REHOT randomized study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). Hypertension 2018;71:681–690 <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10662>
- [5] Bombelli M, Facchetti R, Carugo S, et al. Left ventricular hypertrophy increases cardiovascular risk independently of in-office and out-of-office blood pressure values. J Hypertens 2009;27:2458–2464. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e328330b845>
- [6] Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. Jama 2004;292:2350–2356. <https://doi.org/10.1001/jama.292.19.2350>
- [7] Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. J Hum Hypertens 2014;28:463–468. <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.140>
- [8] Sarafidis PA, Georgianos P, Bakris GL. Resistant hypertension—its identification and epidemiology. Nat Rev Nephrol 2013;9:51–58. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.260>
- [9] Carey RM, Moran AE, Whelton PK. Treatment of Hypertension: A Review. JAMA 2022; 328: 1849–1861. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.19590>
- [10] Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. Kidney Int 2015;88:622–632. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.142>
- [11] Choudhry NK, Denberg TD, Qaseem A, et al. Improving adherence to therapy and clinical outcomes while containing costs: opportunities from the greater use of generic medications: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Ann Intern Med 2016;164:41–49. <https://doi.org/10.7326/m14-2427>
- [12] Veglio F, Mulatero P. Resistant or refractory hypertension: it is not just the of number of drugs. Journal of Hypertension 2021;39:589–591. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002814>
- [13] Acelajado MC, Hughes ZH, Oparil S, et al. Treatment of resistant and refractory hypertension. Circ Res 2019;124:1061–1070. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.312156>
- [14] Yugar-Toledo JC, Modolo R, de Faria AP, et al. Managing resistant hypertension: Focus on mineralocorticoid-receptor antagonists. Vasc Health Risk Manag 2017;13:403–411 <https://doi.org/10.2147/VHRM.S138599>
- [15] Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant hypertension: Detection, evaluation, and management a scientific statement from the American Heart Association. 2018. Epub ahead of print 2018. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000084>
- [16] Calhoun DA, 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;117:510–526. [https://doi.org/10.1016/s0145-4145\(08\)79414-0](https://doi.org/10.1016/s0145-4145(08)79414-0)
- [17] Gifford RW. An algorithm for the management of resistant hypertension. Hypertension 1988 Mar;11(3 Pt 2):II101-5. https://doi.org/10.1161/01.hyp.11.3_pt_2.ii101
- [18] Чазова ИЕ, Шестакова МВ, Жернакова ЮВ и др. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа. Системные гипертензии 2020; 17: 7–45. [Chazova IE, Shestakova MV, Zernakova YuV et al. Guidelines on treatment of patients with arterial hypertension comorbid with metabolic disorders and diabetes mellitus type 2. Systemic Hypertension. 2020; 17 (1): 7–45 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.1.200051>
- [19] Angeli F, Reboldi G, Trapasso M, et al. European and US guidelines for arterial hypertension: similarities and differences. Eur J Intern Med 2019; 63: 3–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.01.016>