

Лечение резистентной артериальной гипертензии в 2020 году

Wilbert S. Aronow

Медицинский Центр Вестчестера, Нью-Йоркский Медицинский Колледж Вальхалла, Нью-Йорк, США

Автор

Wilbert S. Aronow*, доктор медицины, профессор, член Американской коллегии специалистов в области торакальной медицины, член Американской коллегии кардиологов, член Американской ассоциации сердца, Отделение кардиологии, Нью-Йоркский медицинский колледж (New York Medical College)/ Вестчерский медицинский центр (Westchester Medical Center), Вальхалла, штат Нью-Йорк, США.

Диагноз резистентной к терапии артериальной гипертензии (АГ) устанавливается, если контроль уровня артериального давления (АД) не достигается при лечении с использованием оптимально подобранных доз трех антигипертензивных препаратов первой линии, включая тиазидный диуретик, или если для достижения адекватного контроля АД необходимо применение 4-х и более антигипертензивных препаратов различных классов. Также, необходимо предварительно исключить диагнозы псевдорезистентной АГ и «гипертензии белого халата». С развитием псевдорезистентной АГ связаны такие факторы, как: низкая приверженность пациентов к назначенной терапии, назначение слишком низких доз антигипертензивных препаратов, неправильная техника проведения тонометрии во время посещения врача, а также необходимость самостоятельно оплачивать покупку лекарств. Следует также исключать или лечить вторичную гипертензию. Терапия первичной АГ и АГ, ассоциированной с различными хроническими заболеваниями, должна проводиться в соответствии с рекомендациями АСС/АНА по лечению АГ от 2017 года. С развитием резистентной АГ связаны: ожирение, чрезмерное употребление соли и алкоголя, диета с низким содержанием растительных волокон, низкий уровень физической активности, наличие обструктивного апноэ сна, использование кокаина, амфетаминов, нестероидных противовоспалительных препаратов, комбинированных оральных контрацептивов, стероидных препаратов, препаратов, обладающих симпатомиметической активностью (назальные сосудосуживающие препараты и таблетки для похудения), эритропоэтина, лакрицы, растительных препаратов (хвойник), прогрессирующая хроническая болезнь почек, некорректно подобранные дозы диуретиков. Низкая резистентность к назначенной антигипертензивной терапии и к соблюдению мероприятий по изменению образа жизни являются частыми причинами резистентной к терапии АГ. Лечение резистентной АГ включает улучшение приверженности к фармакологической терапии, диагностика и лечение вторичной АГ, изменение образа жизни и лечение ожирения и других хронических заболеваний. Улучшению контроля АД может способствовать замена гидрохлортиазида на другой тиазидный диуретик с более длительным временем действия, например, хлорталидон. Эффект диуретических препаратов ослабевает при снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 40 мл/мин/1,73 м². В этом случае, рекомендовано применение петлевых диуретиков, таких как фуросемид, каждые 12 часов. Если для адекватного контроля АД у пациента, получающего антигипертензивные препараты трех разных классов в достаточных дозах, рекомендовано добавление четвертого препарата, рекомендуется добавление препарата из класса антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Для определения других возможных фармакологических (например, сакубитрил/валсартан или фибрибастат) и инструментальных подходов к терапии резистентной АГ необходимы дальнейшие клинические исследования.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author. Тел. /Tel. +19144935311. E-mail: waronow@aol.com

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, изменение образа жизни, инструментальная терапия артериальной гипертензии.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 11.05.2020

Принята: 30.09.2020

Treatment of Resistant Hypertension in 2020

W. S. Aronow

The Departments of Cardiology and Medicine, Westchester Medical Center and New York Medical College, Valhalla, NY, USA

Authors

Wilbert S. Aronow*, M.D., director of Cardiology Research, Department of Cardiology, Westchester Medical Center, and Professor of Medicine, New York Medical College, New York, USA.

Abstract

Resistant hypertension is diagnosed if the blood pressure (BP) is not controlled despite optimum doses of 3 first-line classes of antihypertensive drugs including a thiazide diuretic or if adequate BP control needs 4 or more antihypertensive drugs from different classes. Pseudohypertension and white coat hypertension must be excluded. Poor patient compliance, inadequate doses of antihypertensive drugs, poor office BP measurement technique, and having to pay for costs of drugs are factors associated with pseudoresistant hypertension. Secondary hypertension must be excluded and treated. Primary hypertension and hypertension associated with different comorbidities must be treated as recommended by the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association hypertension guidelines. Factors contributing to resistant hypertension include obesity, a high-sodium, low-fiber diet, excess alcohol intake, physical inactivity, obstructive sleep apnea, use of cocaine, amphetamines, non-steroidal anti-inflammatory drugs, oral contraceptive hormones, adrenal steroid hormones, sympathomimetic drugs (nasal decongestants and diet pills) erythropoietin, licorice, herbal supplements such as ephedra, progressive renal insufficiency, and inadequate diuretic therapy. Patient non-adherence to both lifestyle measures and antihypertensive drug therapy are major factors for treatment-resistant hypertension. Treatment of resistant hypertension includes improving compliance with use of medication, detection and treatment of secondary hypertension, use of lifestyle measures, and treatment of obesity and other comorbidities. Switching the patient from hydrochlorothiazide to a longer acting thiazide-type diuretic such as chlorthalidone may improve BP control. The beneficial effects of thiazide diuretics are reduced when the glomerular filtration rate is reduced to less than 40 ml/minute/1.73 m². These patients should be treated with a loop diuretic such as furosemide every 12 hours. If a fourth antihypertensive drug is needed to control blood pressure in persons treated with adequate doses of antihypertensive drugs from different classes including a thiazide-type diuretic, a mineralocorticoid receptor antagonist should be added to the therapeutic regimen. Further research is needed on investigational drugs and device therapy for treating resistant hypertension. Clinical trials are indicated for the treatment of resistant hypertension by sacubitril/valsartan and also by firovastat.

Keywords: resistant hypertension; antihypertensive drugs; diuretics; mineralocorticoid receptor antagonists; lifestyle measures; device therapy for hypertension.

Conflict of Interest: None declared.

Список сокращений

АГ	— артериальная гипертензия	иАПФ	— ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
АМР	— антагонисты минералокортикоидных рецепторов	ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ББК	— блокаторы рецепторов ангиотензина	ЛЖ	— левый желудочек
БРА	— блокаторы кальциевых каналов	НПВС	— нестероидные противовоспалительные препараты
ДАД	— диастолическое артериальное давление	ОКС	— острый коронарный синдром

САД — систолическое артериальное давление
СД — сахарный диабет
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ТИА — транзиторная ишемическая атака

ФВ — фракция выброса
ХБП — хроническая болезнь почек
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЧСС — частота сердечных сокращений

Введение

Согласно рекомендациям АСС/АНА по артериальной гипертензии (АГ), выпущенным в 2017 году, систолическое артериальное давление (САД) 130–139 мм рт.ст. и диастолическое артериальное давление (ДАД) 80–89 мм рт.ст. соответствуют 1 степени артериальной гипертензии (АГ) [1]. САД \geq 140 мм рт.ст. и ДАД \geq 90 мм рт.ст. соответствуют 2 степени АГ [1]. Для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с уже существующими клинически диагностированными ССЗ (ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), инсульт) рекомендовано изменение образа жизни и применение антигипертензивной фармакологической терапии с поддержанием САД \geq 130 мм рт.ст. и ДАД \geq 80 мм рт.ст. [1–3]. Для первичной профилактики ССЗ у пациентов с риском развития атеросклеротических поражений сосудов в течение 10 лет \geq 10% рекомендовано изменение образа жизни, применение антигипертензивных препаратов и поддержание САД \geq 130 мм рт.ст. и ДАД \geq 80 мм рт.ст. [1, 5]. Для первичной профилактики ССЗ у пациентов с риском развития атеросклеротических поражений сосудов в течение 10 лет $<$ 10% рекомендовано изменение образа жизни и применение антигипертензивных препаратов и поддержание САД \geq 140 мм рт.ст. и ДАД \geq 90 мм рт.ст. [1, 5, 6]. Пациентам с АД \geq 140/90 мм рт.ст. или на 20/10 мм рт.ст. выше целевых значений рекомендована двойная терапия препаратами первой линии, принадлежащими к разным классам в виде двух отдельных препаратов или одного комбинированного лекарственного средства с фиксированной дозировкой [1, 6]. До начала фармакологической антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и с низким риском развития атеросклеротического поражения сосудов следует исключить наличие «гипертензии белого халата» [1].

При внезапном начале или неконтролируемом течении АГ у взрослых следует подозревать вторичную АГ [1, 7]. Скрининг вторичной АГ следует проводить при наличии резистентной к терапии или возникшей на фоне терапии АГ, резко

начале АГ, развитии АГ у пациента моложе 30 или старше 50 лет, декомпенсации ранее контролируемой АГ, поражении органов-мишеней, диспропорциональном уровню повышения АД, быстро прогрессирующей/злокачественной АГ, развитии диастолической гипертензии у пожилых пациентов, внезапном развитии выраженной гиперкалиемии [1, 7]. Среди частых причин вторичной АГ выделяют ренопаренхиматозные и реноваскулярные заболевания, первичный гиперальдостеронизм, обструктивное апноэ сна и употребление алкоголя и наркотических веществ [1]. Реже к развитию вторичной АГ могут приводить феохромоцитома/параганглиома, синдром Кушинга, гипо- и гипертиреоз, коарктация аорты, первичный гиперпаратиреоз, врожденная гиперплазия надпочечников, синдром избытка минералокортикоидов и акромегалия [1].

АСС/АНА рекомендуют снижение АД $<$ 130/80 мм рт.ст. у пациентов с ИБС [1, 3, 8–13], пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) [1, 14], пациентов с ХСН с сохранной ФВ [1, 14], пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [1, 15], пациентов после трансплантации почки [1], пациентов, перенесших лакунарный инсульт [1, 16, 17], пациентов с заболеванием периферических артерий [1, 2], пациентов с сахарным диабетом (СД) [1, 18–21], амбулаторных пациентов старше 65 лет, проживающих самостоятельно [1, 8, 9] и для вторичной профилактики инсульта [1, 22].

Изменение образа жизни

Изменение образа жизни рекомендовано для лечения АГ [1, 23]. Снижение веса, увеличение потребления свежих фруктов, овощей, молочных продуктов с пониженным содержанием общих и насыщенных жиров, ограничение потребления соли до 1,5 г/день, прекращение курения, регулярная аэробная физическая нагрузка, умеренное потребление алкоголя, кофеина. Также пациентам с повышенным АД не следует назначать препараты, способные повышать АД, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), глюкокортикоиды и симпатомиметики [1, 6, 23].

Антигипертензивная терапия при первичной гипертензии

Согласно рекомендациям АСС/АНА, для лечения первичной гипертензии у пациентов белой расы моложе 60 лет в качестве препаратов первой линии следует выбирать ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), в качестве препаратов второй линии — тиазидные диуретики (предпочтительно хлорталидон) или блокаторы кальциевых каналов (БКК). Если необходим третий препарат, следует назначать иАПФ или БРА в сочетании с тиазидным диуретиком и БКК [1].

Для лечения первичной гипертензии у пациентов белой расы старше 60 лет в качестве препаратов первой линии следует выбирать тиазидный диуретик (предпочтительно хлорталидон) или БКК; если возникает необходимость назначать три препарата, то рекомендовано комбинировать тиазидный диуретик с БКК и иАПФ/БРА [1].

Для лечения первичной гипертензии у пациентов негроидной расы в качестве препаратов первой линии следует выбирать тиазидный диуретик (предпочтительно хлорталидон) или БКК; если возникает необходимость назначать три препарата, то рекомендовано сочетать тиазидный диуретик с БКК и иАПФ/БРА [1].

Антигипертензивная терапия у пациентов с коморбидными заболеваниями

Пациентам, у которых АГ сочетается со стабильной ИБС, в качестве препаратов первой линии следует назначать бета-блокаторы и иАПФ/БРА, и при необходимости рекомендовано сочетать бета-блокаторы с иАПФ/БРА и тиазидным диуретиком или БКК [1, 24–32]. При недостаточном контроле АД рекомендовано добавить антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР) [1]. Пациентам с ИБС, у которых сохраняются проявления стабильной стенокардии несмотря на терапию бета-блокаторами, рекомендовано дополнительное назначение дигидропиридиновых БКК [1, 24, 25, 33]. Бета-блокаторами выбора для лечения АГ у пациентов с ИБС являются карведилол, метопролол тартрат, метопролола сукцинат, биспролол, надолол, пропранолол и тимолол [1]. Не рекомендуется использовать атенолол [1, 27]. Также у пациентов с признаками левожелудочковой систолической сердечной недостаточности противопоказано

использование недигидропиридиновых БКК, таких как верапамил и дилтиазем [1]. Пациентам с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) рекомендовано назначение таких бета-блокаторов, как карведилол, метопролол сукцинат или биспролол [1, 24, 25, 34].

Пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС), у которых, несмотря на терапию бета-блокатором и иАПФ/БРА сохраняется повышенное АД, рекомендовано добавление дигидропиридиновых БКК длительного действия [25].

Пациентам, получающим бета-блокаторы и иАПФ/БРА после перенесенного инфаркта миокарда, у которых также имеются систолическая дисфункция ЛЖ, ХСН или СД, рекомендовано назначение АМР при уровне калия < 5,0, уровне креатинина сыворотки ≤ 2,5 у мужчин и ≤ 2,0 у женщин [1, 24, 25, 35].

Пациентам с АГ и СН со сниженной ФВ рекомендовано назначение бета-блокатора (карведилола, метопролола сукцинат, биспролола) в сочетании с иАПФ/БРА или комбинацию ингибитора неприлизина и блокатора рецептора ангиотензина II в сочетании с диуретиком и, при необходимости, АМР [1, 14, 24, 25, 27, 35]. Недигидропиридиновые БКК противопоказаны у пациентов с СНФВ [1, 14, 24, 25, 36, 37]. Пациентам с АГ и СН с сохранной ФВ должна проводиться коррекция перегрузки объемом при помощи назначения диуретика, терапия АГ с использованием бета-блокатора и МРА, а также лечение других хронических заболеваний [1, 14, 38, 39].

Пациентам с АГ и ХБП 3 стадии и выше или с ХБП 1 или 2 стадии и альбуминурией ≥ 300 мг/день рекомендовано назначение иАПФ с целью замедления прогрессирования ХБП [1, 40]. При непереносимости иАПФ пациенту следует назначить БРА [1]. Пациентам с ХБП 1 или 2 стадии и без альбуминурии может быть назначено лечение обычными препаратами первой линии [1]. При возникновении потребности в трех антигипертензивных препаратах, таким пациентам должны быть назначены иАПФ/БРА, тиазидный диуретик и БКК. После трансплантации почки, препаратами выбора для лечения АГ являются БКК, так как они способствуют улучшению фильтрационной способности почки и выживанию почки [1].

Пациенты с АГ, перенесшие инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) должны получать тиазидный диуретик или иАПФ/БРА [1, 41]. При возникновении потребности в трех антигипертен-

живных препаратах таким пациентам должны быть назначены тиазидный диуретик, иАПФ/БРА и БКК.

Пациенты с АГ и заболеванием периферических сосудов должны получать иАПФ/БРА или БКК или тиазидный диуретик или бета-блокатор [1, 42]. В исследованиях препаратов разных групп у пациентов с АГ и заболеванием периферических сосудов все группы препаратов показали одинаковую эффективность [1, 42].

У пациентов с АГ и СД в качестве первичной терапии могут быть использованы тиазидные диуретики, иАПФ/БРА или БКК [1, 43]. Пациентам с АГ и СД, сопровождающимся стойкой альбуминурией, следует назначать иАПФ/БРА [1, 44]. В проведенных исследованиях было показано, что, по сравнению с лизиноприлом, амлодипином и доксазозином, хлорталидон эффективнее снижает риски сердечно-сосудистых событий и улучшает «нефрологические» исходы у пациентов с АГ и метаболическим синдромом [1, 45].

Пациентам с АГ и аневризмой грудного отдела аорты рекомендовано назначать бета-блокаторы [1, 46]. Назначение бета-блокаторов также ассоциировано с более высокой выживаемостью взрослых пациентов с острой и хронической диссекцией аорты типов А и В [1]. При развитии острой диссекции аорты бета-блокаторы являются препаратами выбора для снижения АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), dp/dt , и стрессового напряжения аорты [46, 47]. Следует снижать САД до 100–120 мм рт.ст. и ЧСС до 60 и ниже при помощи внутривенного введения пропранолола, метопролола, лабеталолла или эсмолола [46, 47].

Беременным пациенткам с АГ не должны назначаться иАПФ/БРА, прямые ингибиторы ренина или атенолол, так как данные препараты являются токсичными для плода [1]. Антигипертензивными препаратами выбора во время беременности являются метилдопа, нифедипин и/или лабеталол [1].

Лечение резистентной артериальной гипертензии

Диагноз резистентной к терапии АГ устанавливается, если контроль уровня АД не достигается при лечении с использованием оптимально подобранных доз трех антигипертензивных препаратов первой линии, включая тиазидный диуретик, или если для достижения адекватного контроля АД необходимо применение 4-х и более антигипертензивных препаратов различных классов [1, 48–50]. Согласно рекомендациям На-

ционального института здравоохранения и совершенства медицинской помощи Великобритании (UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE)), три препарата, упомянутые выше, должны быть представлены иАПФ или БРА, БКК и тиазидным диуретиком [50]. Также, необходимо предварительно исключить диагнозы псевдорезистентной АГ и «гипертензии белого халата».

Псевдогипертензия у пожилых пациентов определяется как завышение значений САД в результате значительных склеротических изменений артерий, которые приводят к повышению жесткости сосудистой стенки и «несжимаемости» артерий под манжетой тонометра [1, 24]. Диагноз псевдогипертензии подтверждается при измерении истинного внутриартериального давления [1, 24]. Гипертензия белого халата диагностируется при регистрации стойко повышенных значений АД только во время тонометрии на приеме у врача. При проведении тонометрии в домашних условиях или суточного мониторинга артериального давления АД остается в рамках нормы. С развитием псевдорезистентной АГ связаны такие факторы, как низкая приверженность пациентов к назначенной терапии, назначение слишком низких доз антигипертензивных препаратов, неправильная техника проведения тонометрии во время посещения врача, а также необходимость самостоятельно оплачивать покупку лекарств [1, 24, 51]. С развитием резистентной АГ связаны: ожирение, чрезмерное употребление соли и алкоголя, диета с низким содержанием растительных волокон, низкий уровень физической активности, наличие обструктивного апноэ сна, использование кокаина, амфетаминов, НПВС, комбинированных оральных контрацептивов, стероидных препаратов, препаратов, обладающих симпатомиметической активностью (назальные сосудосуживающие препараты и таблетки для похудения), эритропоэтина, лакрицы, растительных препаратов (хвойник), прогрессирующая ХБП, некорректно подобранные дозы диуретиков [1, 24, 50, 52].

Пациентам с резистентной АГ также следует проводить скрининг на наличие вторичных причин гипертензии и соответствующее лечение при их выявлении [1, 24]. Важное значение играет изменение образа жизни, как уже было описано ранее [1, 6, 23].

Среди 205705 пациентов с впервые выявленной АГ, у 1,9% (средний возраст — 60,6 лет) позднее развилась резистентная АГ (медиана 1,5 года от

начала терапии) [53]. Спустя еще некоторое время наблюдения (медиана 3,5 года), у пациентов с резистентной АГ частота сердечно-сосудистых событий составила 47% (33–62%) [53]. Среди 53380 пациентов с АГ и атеросклеротической болезнью сосудов, включенных в международный реестр больных атеросклерозом (REACH), распространенность АГ составила 12,7%. При этом, 4,6% пациентов принимают четыре антигипертензивных препарата и 1,9% принимают пять или более препаратов [54]. У пациентов с резистентной АГ через 4 года наблюдения регистрировалась более высокая смертность от инфаркта миокарда и инсульта, а также более высокая частота госпитализаций по поводу обострения ХСН [54]. Из 614 пациентов с АГ, регулярно наблюдающихся у кардиолога, 40 пациентов (7%) получали четыре антигипертензивных препарата и 9 пациентов (1%) — пять антигипертензивных препаратов [51]. Из 14684 пациентов с АГ, прошедших рандомизацию в группы терапии амлодипином, хлорталидоном или лизиноприлом, у 11,4%, 9,6% и 19,7%, соответственно, была зарегистрирована резистентная АГ [55]. Согласно заявлению АНА в 2018 году [56], распространенность резистентной гипертензии среди 4158 пациентов с АГ составила 17,7% (диагноз был установлен в соответствии с критериями АНА 2008 года) и 19,7% (диагноз установлен в соответствии с рекомендациями 2017 АСС/АНА [1]). Согласно определению 2018 года [1, 56], резистентная АГ определяется у 3,2% взрослых пациентов с АГ в США, принимающих хлорталидон или индапамид, и у 9,0%, принимающих спиронолактон или эплеренон.

Лечение резистентной АГ включает улучшение приверженности к фармакологической терапии, диагностику и лечение вторичной АГ, изменение образа жизни и лечение ожирения и других хронических заболеваний [1, 23]. Если для адекватного контроля АД у пациента, получающего антигипертензивные препараты трех разных классов в достаточных дозах, необходимо назначение дополнительного четвертого лекарственного средства, то рекомендуется добавление АМР [1, 49].

Плохая приверженность пациентов как к изменению образа жизни, так как к приему фармакотерапии является ключевым фактором для лечения резистентной АГ [57–62]. Существуют разные методы для выявления плохой приверженности пациентов к лечению, например, оценка клинического состояния, опрос пациента, самостоятельное написание пациентом отчетов о приеме препаратов;

контроль количества таблеток, которые принимает пациент; проверка продления рецептов; применение специальных устройств, которые контролируют, открывал ли пациент крышку, чтобы взять таблетку; измерения концентрации препаратов в крови и мочи пациента [57–62]. По результатам анализа 24 исследований, распространенность низкой приверженности к лечению среди пациентов с резистентной АГ составила 31,2% [63].

В целом, распространённость низкой приверженности к лечению среди пациентов с резистентной АГ составляет от 20,3% до 41,1% в зависимости от метода оценки [64]. В исследовании, включавшем 76 пациентов с резистентной АГ, принимающих минимум 4 антигипертензивных препарата и прошедших скрининг на концентрацию препаратов в моче, 40 пациентов (53%) не были привержены к лечению [62]. Из этих 40 пациентов, 30% полностью не принимали терапию, а 70% принимали только часть назначенных препаратов [62]. Анализ 62 исследований показал, что для повышения приверженности к лечению можно использовать такие способы, как увеличение доли препаратов, которые пациент может получать бесплатно, дополнительное обучение пациентов и обеспечение необходимой поддержки [59].

Фармакотерапия резистентной артериальной гипертензии

В терапии резистентной АГ упор должен ставиться на прием диуретических препаратов [1, 24]. Задержка натрия и воды являются важными причинами развития резистентной АГ [48, 65, 66]. Замена гидрохлортиазида на тиазидный диуретик более длительного действия, такой как хлорталидон, может обеспечить лучший контроль АД [1, 67]. Эффект диуретических препаратов ослабевает при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 40 мл/мин/1,73 м² [1, 24, 48, 65, 68]. В этом случае рекомендовано применение петлевых диуретиков, таких как фуросемид, каждые 12 часов [1, 24, 65].

Повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы также играет значительную роль в развитии резистентной АГ [65, 66, 69]. Терапия низкими дозами эплеренона снижает жесткость аортальной стенки у пациентов с резистентной АГ [70]. Данные исследований свидетельствуют о положительных эффектах АМР, таких как спиронолактона или эплеренона, применяемых в качестве четвертого препарата у пациентов с ре-

зистентной АГ [1, 24, 50, 65, 66, 69–76]. В исследовании PATHWAY-2 спиронолактон показал лучшие результаты, чем плацебо, бисопролол и доксазозин в лечении резистентной АГ [73].

Как уже было отмечено ранее, антигипертензивные препараты должны подбираться в соответствии с другими хроническими заболеваниями, которые присутствуют у пациента. Например, пациенты с ИБС или ХСН должны получать бета-блокаторы. Если сохраняется необходимость в применении дополнительных антигипертензивных препаратов, рекомендовано назначение антагонистов центральных альфа-адренорецепторов, таких как клонидин или метилдопа, или прямых вазодилаторов, таких как гидралазин и миноксидил [1, 24, 50, 76].

При анализе нескольких исследований, включавших в сумме 14 094 пациентов, получавшим терапию антигипертензивными препаратами (the Systolic Blood Pressure Intervention Trial и Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes trial) у 2710 пациентов была выявлена резистентная АГ (19,2%) [77]. Оптимальным целевым значением САД, при котором снижается риск развития ИМ, инсульта и ХСН, а также риск всех перечисленных исходов + смерти от любых причин, у пациентов с и без резистентной АГ составил < 120 мм рт.ст. [77].

Исследования новых препаратов для лечения резистентной артериальной гипертензии

Сейчас ведутся исследования новых препаратов для лечения резистентной АГ, таких как: ингибиторы альдостеронсинтазы; активаторы последовательности ангиотензин-превращающего фермента 2/ангиотензин (1–7)/MAS; ингибиторы аминоксипептидазы центрального действия; ингибиторы вазопептидазы; комбинация ингибитора неприлизина и блокатора рецептора ангиотензина II; агонисты рецепторов натрийуретического пептида; ингибиторы растворимого эпоксида гидролазы; агонисты рецепторов вазоактивного антестинального пептида; ингибиторы Na⁺/H⁺ обменника 3 и ингибиторы бета-гидроксилазы дофамина. Данные препараты обсуждаются отдельно [69, 78–80]. Некоторые из этих препаратов уже были одобрены в США для лечения резистентной АГ.

В двойных слепых рандомизированных контролируемых исследованиях сакубитрил/валсартан был более эффективен, чем олмесартан в снижении центрального аортального давления и давле-

ния в плечевой артерии у 454 пациентов с систолической гипертензией и повышенной жесткостью артерий, средний возраст которых составил 67,7 лет [81]. Мета-анализ 11 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 6028 пациентов, показал, что сакубитрил/валсартан более эффективно, чем БРА снижали АД у пациентов с АГ [82]. Сейчас идут исследования эффективности сакубитрила/валсартана у пациентов с резистентной АГ [81–83].

Многоцентровое открытое исследование фирибастата, ингибитора аминоксипептидазы А 2 фазы, включающее 256 пациентов с лишним весом или ожирением (56% черные или пациенты латиноамериканского происхождения) и АГ, показало, что данный препарат эффективно снижает АД [84]. Исследования фирибастата для лечения резистентной АГ продолжаются.

Инструментальное лечение резистентной АГ включает радиочастотную симпатическую денервацию почечных артерий, барорефлекс-активационную терапию, абляцию каротидного тельца и нейроваскулярную декомпрессию [69, 78, 85–92]. Эти инструментальные терапии не были одобрены для лечения резистентной гипертензии в США. Ведутся активные исследования радиочастотной симпатической денервации почечных артерий [85–90]. В исследовании денервации почечных артерий у 535 пациентов с резистентной АГ (контроль — имитация процедуры) не было показано значительного снижения САД в течение 6 месяцев после операции по сравнению с «ложным» вмешательством [85]. В данном исследовании также не было установлено положительного влияния денервации на снижение АД, измеряемого в амбулаторных условиях или при СМАД в течение 6 месяцев после проведения вмешательства по сравнению с «ложной» операцией [86]. Однако анализ 6 исследований, включавших 977 пациентов, показал снижение АД после проведения денервации [90]. Тем не менее, в рекомендациях АСС/АНА 2017 года инструментальные методы терапии не показаны для лечения резистентной гипертензии [1]. В рекомендациях утверждается, что в 2-х рандомизированных контролируемых исследованиях эффективность симпатической денервации почечных артерий не была доказана [1, 85, 93].

Выводы

Перед постановкой диагноза резистентной АГ необходимо исключить диагнозы псевдорезис-

тентной АГ и «гипертензии белого халата». С развитием псевдорезистентной АГ связаны такие факторы, как: низкая приверженность пациентов к назначенной терапии, назначение слишком низких доз антигипертензивных препаратов, неправильная техника проведения тонометрии во время посещения врача, а также необходимость самостоятельно оплачивать покупку лекарств. Следует также исключать или лечить вторичную гипертензию. Терапия первичной АГ и АГ, ассоциированной с различными хроническими заболеваниями, должна проводиться в соответствии с рекомендациями АСС/АНА по лечению АГ от 2017 года. С развитием резистентной АГ связаны: ожирение, чрезмерное употребление соли и алкоголя, диета с низким содержанием растительных волокон, низкий уровень физической активности, наличие обструктивного апноэ сна, использование кокаина, амфетаминов, НПВС, комбинированных оральных контрацептивов, стероидных препаратов, препаратов, обладающих симпатомиметической активностью (назальные сосудосуживающие препараты и таблетки для похудения), эритропоэтина, лакрицы, растительных препаратов (хвойник), прогрессирующая хроническая болезнь почек, некорректно подобранные дозы диуретиков. Низкая приверженность к назначенной антигипертензивной терапии и к соблюдению мероприятий по изменению образа

жизни являются частыми причинами резистентной к терапии АГ. Лечение резистентной АГ включает улучшение приверженности к фармакологической терапии, диагностика и лечение вторичной АГ, изменение образа жизни и лечение ожирения и других хронических заболеваний. Улучшению контроля АД может способствовать замена гидрохлортиазида на другой тиазидный диуретик с более длительным временем действия, например, клорталидон. Эффект диуретических препаратов ослабевает при снижении СКФ ниже 40 мл/мин/1,73 м². В этом случае, рекомендовано применение петлевых диуретиков, таких как фуросемид, каждые 12 часов. Если для адекватного контроля АД у пациента, получающего антигипертензивные препараты трех разных классов в достаточных дозах, рекомендовано добавление четвертого препарата, рекомендуется добавление препарата из класса антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Для определения других возможных фармакологических (например, сакубитрил/валсартан или фирибастат) и инструментальных подходов к терапии резистентной АГ необходимы дальнейшие клинические исследования.

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

Литература/References

1. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH ASPC/NMA/PCNA 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. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71: e127-e248.
2. Thompson A.M., Hu T., Eshelbrenner C.L., et al. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA.* 2011; 305: 913-922.
3. Czernichow S., Zanchetti A., Turnbull F., et al. The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens.* 2011; 29: 4-16.
4. Goff D.C. Jr., Lloyd-Jones D.M., Bennett G., et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 2935-2959.
5. Blood Pressure-Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2014; 384: 591-598.
6. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA.* 2003;289:2560-2572.
7. Chiong J.R., Aronow W.S., Khan I.A., et al. Secondary hypertension: current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol.* 2008; 124: 6-21.
8. Wright J.T., Jr, Williamson J.D., Whelton P.K., et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2103-2116.
9. Williamson J.D., Supiano M.A., Applegate W.B., et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years. A randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 315: 2673-2682.
10. Bundy J.D., Li C., Stuchlik P., et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a

- systematic review of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2017; 2: 775–781.
11. Oparil S., Lewis C.E. Should patients with cardiovascular risk factors receive intensive treatment of hypertension to <120/80 mm target? A protagonist view from the SPRINT trial [Systolic Blood Pressure Intervention trial]. *Circulation.* 2016; 134:1308–1310.
 12. Aronow W.S. Managing hypertension in the elderly: what is different, what is the same? *Curr Hypertens Rep.* 2017; 19: 67. doi:10.1007/s11906-017-0764-8
 13. Rochlani Y., Khan M.H., Aronow W.S. Managing hypertension in patients aged 75 years and older. *Curr Hypertens Rep.* 2017; 19:88. doi: 10.1007/s11906-017-0785-3
 14. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. A report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, the American College of Chest Physicians, and International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 776–803.
 15. Upadhyay A., Earley A., Haynes S.M., et al. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann intern Med.* 2011; 154: 541–548.
 16. SPS3 Study Group, Benavente O.R., Coffey C.S., et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet.* 2013; 382: 507–515.
 17. Oparil S. SPS3 evidence supports intensive blood pressure control. *Circulation.* 2016; 133: 552–554.
 18. Emdin C.A., Rahimi K., Neal B., et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2015; 313: 603–615.
 19. Margolis K.L., O'Connor P.J., Morgan T.M., et al. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 3 diabetes: The ACCORD randomized trial. *Diabetes Care* 2014; 37: 1721–1728.
 20. Soliman E.Z., Byington R.P., Bigger J.T., et al. Effect of intensive blood pressure lowering on left ventricular hypertrophy in patients with diabetes mellitus: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure Trial. *Hypertension.* 2015; 66: 1123–1129.
 21. Aronow W.S. Orthostatic hypotension in diabetics in the ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) blood pressure trial. *Hypertension.* 2016; 68: 851–852.
 22. Wang W.T., You L.K., Chiang C.E., et al. Comparative effectiveness of blood pressure-lowering drugs in patients who have already suffered from stroke: traditional and Bayesian network meta-analysis of randomized trials. *Medicine.* 2016; 95: e3302.
 23. Aronow W.S. Lifestyle measures for treating hypertension. *Arch Med Sci.* 2017; 13: 1241–1243.
 24. Aronow W.S., Fleg J.L., Pepine C.J., et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57: 2037–2114.
 25. Rosendorff C., Lackland D.T., Allison M., Aronow W.S., et al. AHA/ACC/ASH scientific statement. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65:1998–2038
 26. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of BP lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009; 338:b1665. doi.10.1136/bmj.b1665
 27. Aronow W.S. Current role of beta blockers in the treatment of hypertension. *Expert Opin Pharmacotherap.* 2010; 11:2599–2607.
 28. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet.* 2001; 357:1385–1390.
 29. Freemantle N., Cleland J., Young P., et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ.* 1999; 318: 1730–1737.
 30. HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000; 342:145–153.
 31. The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003; 362: 782–788.
 32. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moya L.A., et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med.* 1992;327:669–677.
 33. Leon M.B., Rosing D.R., Bonow R.O., et al. Clinical efficacy of verapamil alone and combined with propranolol in treating patients with chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1981; 48: 131–139.

34. Smith S.C. Jr, Benjamin E.J., Bonow R.O., et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update. A guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. Endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 2432–2446.
35. Pitt B., White H., Nicolau J., et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46:425–431.
36. Elkayam U., Amin J., Mehra A., et al. A prospective, randomized, double-blind, crossover study to compare the efficacy and safety of chronic nifedipine therapy with that of isosorbide dinitrate and their combination in the treatment of chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1990;82:1954–1961.
37. Goldstein R.E., Boccuzzi S.J., Cruess D., et al. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. *Circulation*. 1991;83:52–60.
38. Aronow W.S., Ahn C., Kronzon I. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction $\geq 40\%$ treated with diuretics plus angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol*. 1997; 80: 207–209.
39. Pfeffer M.A., Claggett B., Assmann S.F., et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*. 2015; 131: 34–42.
40. Appel L.J., Wright J.T. Jr., Greene T, et al. Intensive blood pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010; 363: 918–929.
41. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001; 358: 1033–1041.
42. Bavry A.A., Anderson R.D., Gong Y., et al. Outcomes among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/Trandolapril Study. *Hypertension*. 2010; 55: 48–53.
43. Turnbull F., Neal B., Algert C., et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 1410–1419.
44. Palmer S.C., Mavridis D., Navarese E., et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet*. 2015; 385: 2047–2056.
45. Black H.R., Davis B., Barzilay J., et al. Metabolic and clinical outcomes in nondiabetic individuals with the metabolic syndrome assigned to chlorthalidone, amlodipine, or lisinopril as initial treatment for hypertension: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Diabetes Care*. 2008; 32: 353–360.
46. Hiratzka L.F., Bakris G.L., Beckman J.A, et al. ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: e27–e12
47. Tsai T.T., Nienaber C.A., Eagle K.A. Acute aortic syndromes. *Circulation*. 2005; 112: 3802–3813.
48. Calhoun D.A., Jones D., Textor S., et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008; 117: e510–e526.
49. Tataru A.P., Barry A.R. A systematic review of add-on pharmacologic therapy in the treatment of resistant hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017; 17: 311–318.
50. Myat A., Redwood S.R., Qureshi A.C., et al. Resistant hypertension. *BMJ*. 2012; 345: e7473.
51. Gandelman G., Aronow W.S., Varma R. Prevalence of adequate blood pressure control in self pay or Medicare patients versus Medicaid or private insurance patients with systemic hypertension followed in a university cardiology or general medicine clinic. *Am J Cardiol*. 2004; 94:815–816.
52. Vongpatanasin W. Resistant hypertension. A review of diagnosis and management. *JAMA*. 2014; 311: 2216–2224.
53. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J., et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012; 125: 1635–1642.
54. Kumbhani D.J., Steg P.G., Cannon C.P., et al. Resistant hypertension: a frequent and ominous finding among hypertensive patients with atherothrombosis *Eur Heart J*. 2013; 34: 1204–1214.
55. Bangalore S., Davis B.R., Cushman W.C., et al. Treatment-resistant hypertension and outcomes based on randomized treatment groups in ALLHAT. *Am J Med*. 2017; 130: 439–448.
56. Carey R.M., Sakhuja S., Calhoun D.A., et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension in the United States. Comparison of the 2008 and 2018 American Heart Association Scientific Statements on resistant hypertension. *Hypertension*. 2019; 73: 424–431.
57. Petry N.M., Rash C.J., Byrne S, et al. Financial reinforcers for improving medication adherence: findings from a meta-analysis. *Am J Med*. 2012; 125: 888–896.
58. Burnier M., Wuerzner G., Struijker-Boudier H., et al. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertension*. 2013; 62: 218–225.

59. Viswanathan M., Golin C.E., Jones C.D., et al. Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2012; 157: 785–795.
60. Haynes R.B., Ackloo E., Sahota N., McDonald H.P., Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane database Syst Rev.* 2008; 16: CD000011.
61. Ceral J., Habrdova V., Vorisek V., et al. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertens Res.* 2011; 34:87–90.
62. Jung O., Gechter J.L., Wunder C., et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens.* 2013; 31: 766–774.
63. Durand H, Hayes P, Morrissey EC, et al. Medication adherence among patients with apparent treatment-resistant hypertension: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2017; 35: 2346–2357.
64. Durand H., Hayes P., Hasrhen B., et al. Medication adherence for resistant hypertension: assessing theoretical predictors of adherence using direct and indirect adherence measures. *Br J Health Psychol.* 2018; 23: 949–966.
65. Adams M., Bellone J.M., Wright B.M., et al. Evaluation and pharmacologic approach to patients with resistant hypertension. *Postgraduate Medicine.* 2012; 124: 74–82.
66. Hwang A.Y., Dietrich E., Pepine C.J., et al. Resistant hypertension: mechanisms and treatment. *Curr Hypertens. Rep.* 2017; 56. doi:10.1007/s11906-017-0754-x
67. Ernst M.E., Carter B.L., Geordt C.J., et al. Comparative anti-hypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertens.* 2006; 47: 352–358.
68. Sarafidis P.A., Bakris G.L. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 1749–1757.
69. Oparil S., Schmieder R.E. New approaches in the treatment of hypertension. *Circ Res.* 2015; 116: 1074–1095.
70. Kalizki T., Schmidt B.M.W., Raff U., et al. Low dose-eplerenone treatment decreases aortic stiffness in patients with resistant hypertension. *J Clin Hypertens.* 2017; 19: 669–676.
71. Chapman N., Dobson J., Wilson S., et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension.* 2007; 49: 839–845.
72. Egan B.M., Li J. Role of aldosterone blockade in resistant hypertension. *Semin Nephrol.* 2014; 34: 273–284.
73. Williams B., MacDonald T.M., Moran 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.
74. Williams B., MacDonald T.M., Moran S., et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6: 464–475.
75. Makai P., IntHout J., Deinum J, et al. A network meta-analysis of clinical management strategies for treatment-resistant hypertension: making optimal use of the evidence. *J Gen Intern Med.* 2017; 32: 921–930.
76. Krieger E.M., Drager L.F., Giorgi D.M.A., et al. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension. The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal treatment). *Hypertens.* 2018; 71: 681–690.
77. Smith S.M., Gurka M.J., Calhoun D.A., et al. Optimal systolic blood pressure target in resistant and non-resistant hypertension: a pooled analysis of patient-level data from SPRINT and ACCORD. *Am J Med.* 2018; 131:1463–1472.
78. Laurent S., Schlaich M., Esler M. New drugs, procedures, and devices for hypertension. *Lancet.* 2012; 380: 593–600.
79. Burnier M. Update on endothelin receptor antagonists in hypertension. *Curr Hypertens. Rep.* 2018; 51. doi:10.1007/s11906-018-0848-0
80. Dhaun N., Webb D.J. Endothelins in cardiovascular biology and therapeutics. *Nat Rev Cardiol.* 2019; 16: 491–502.
81. Williams B., Cockcroft J.R., Kario K., et al. Effects of sacubitril/valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension: the PARAMETER study. *Hypertens* 2017; 69: 411–420.
82. Malik A.H., Aronow W.S. Efficacy of sacubitril/valsartan in hypertension. *Am J Ther* 2019; In press. doi:10.1097/MJT.0000000000000925
83. Kario K. The sacubitril/valsartan, a first-in-class, angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI): potential uses in hypertension, heart failure, and beyond. *Curr Cardiol Rep.* 2018; 20. doi: 10.1007/s11886-018-0944-4
84. Ferdinand K.C., Balavoine F., Besse B., et al. Efficacy and safety of fribastat, a first-in-class brain aminopeptidase A inhibitor, in hypertensive overweight patients of multiple ethnic origins. A phase2, open-label, multicenter, dose-titrating study. *Circulation.* 2019; 140: 138–146.
85. Bhatt D.L., Kandzari D.E., O'Neill W.W., et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1393–1401.
86. Bakris G.L., Townsend R.R., Liu M., et al. Impact of renal denervation on 24-hour ambulatory blood pressure: results from SYMPPLICITY HTN-3. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64:1071–1078.
87. Townsend R.R., Mahfoud F., Kandzari D.E., et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomized, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet.* 2017; 390: 2160–2170.

88. Kandzari D.E., Bohm M., Mahfoud F., et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HT-ON MED proof-of-concept randomized trial. *Lancet*. 2018; 391: 2346–2355.
89. Azizi M., Schmieder R.E., Mahfoud F., et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicenter, international, single-blind, randomized, sham-controlled trial. *Lancet*. 2018; 391: 2335–2345.
90. Sardar P., Bhatt D.L., Kirtane A.J., et al. Sham-controlled randomized trials of catheter-based renal denervation in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73: 1633–1642.
91. Scheffers I.J., Kroon A.A., Schmidli J., et al. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 1254–1258.
92. Lobo M.D., Sobotka P.A., Stanton A., et al. Central arteriovenous anastomosis for the treatment of patients with uncontrolled hypertension (the ROX CONTROL HTN study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 385:3634–3641.
93. Rosa J., Widimsky P., Waldauf P., et al. Role of adding spironolactone and renal denervation in true resistant hypertension: one-year outcomes of randomized PRAGUE-15 study. *Hypertens*. 2016; 67: 397–403.