

СКИБЧИК В.А., БАБЛЯК С.Д., МАТВИЄНКО Ю.О.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

## РЕЗИСТЕНТНА АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ: ЕВОЛЮЦІЯ ДІАГНОСТИЧНИХ І ЛІКУВАЛЬНИХ ПІДХОДІВ

**Резюме.** Метою цієї статті є ознайомлення лікарів з проблемами діагностики і поширеності резистентної артеріальної гіпертензії, проведеними клінічними дослідженнями та сучасними лікувальними стратегіями (на основі огляду літератури).

**Ключові слова:** резистентна гіпертензія, клінічні дослідження, комбінації антигіпертензивних препаратів.

*Трьох задовольень ми чекаємо від історії:  
перш за все — насолоди пізнавати незвичні речі;  
корисних, особливо для життя, настанов; врешті —  
розповіді про народження теперішнього з минулого,  
коли все досконало виводиться зі своїх причин.*

**Марк Тулій Цицерон,  
римський оратор, 106—43 р. до н.е.**

### Проблема і невіршені питання

Резистентна артеріальна гіпертензія (РАГ) визначається як неможливість контролю артеріального тиску (АТ), незважаючи на застосування трьох антигіпертензивних препаратів (АГП) в оптимальних дозах, один із яких є діуретик [1]. Хоча у цю групу потрапляє велика кількість пацієнтів, у більшості з них контроль АТ може бути досягнутий на фоні раціональної комбінації антигіпертензивних засобів і корекції способу життя. Цілий ряд факторів роблять свій внесок у розвиток РАГ: погана прихильність пацієнта до лікування, лікарська інертність, неадекватні дози або невідповідні комбінації АГП, вторинні форми АГ, препарат-залежні гіпертензії, надмірне споживання алкоголю і перевантаження рідиною [2]. Модифікація способу життя, а саме — нормалізація маси тіла, достатня фізична активність, відмова від паління, обмежене споживання солі є дуже важливі у цієї когорти пацієнтів. Однак у багатьох хворих АТ залишається неконтрольованим, незважаючи на застосування 3—4, а іноді навіть 5—6 АГП, що нерідко спостерігається в повсякденній клінічній практиці. Дивно усвідомлювати, що хоча АГ належить до найбільш вивчених захворювань, РАГ, яка ідентифікує собою її найбільш серйозну, високоризикову і цікаву в науковому відношенні підгрупу, залишається настільки недослідженою. На жаль, дані, що відо-

бражують патогенез РАГ, обмежені. Більше того, чіткі переваги контролю АТ у таких пацієнтів не є переконливо доведені, оскільки проведення рандомізованого дослідження з контрольною групою резистентних гіпертензивних пацієнтів, які б залишалися не лікованими, є неетичним. Через те, що прямі дані не є доступні, лікарі-практики продовжують антигіпертензивну терапію, керуючись почуттям здорового глузду та інформацією, що опосередковано свідчить про доцільність лікування РАГ. Ця інформація базується на використанні даних минулих досліджень (перед ерою застосування АГП), клінічних досліджень пацієнтів з різко вираженою АГ, малих клінічних досліджень пацієнтів із РАГ і підгруп пацієнтів, включених у великі клінічні дослідження.

### Перші історичні докази необхідності лікування

Одне з ранніх досліджень щодо даної патології, яке проводилося у клініці Мейо в США на початку ХХ століття, виявило, що лише 7 пацієнтів з 81 зі злоякісною АГ залишилися живими після 50 місяців спостереження, причому середня тривалість життя становила 8 місяців [3]. Заради справедливості слід додати, що на той час не існувало адекватного лікування. Терапія, що включала обмеження тваринного білка, споживання рисових каш і м'які седативні препарати, виявилася абсолютно безперспективною щодо віддаленого прогнозу [4, 5].

Перші обнадійливі результати були продемонстровані значно пізніше. Застосування тогочасних АГП (гангліоблокаторів, резерпіну, діуретиків) виявило не лише зростання тривалості життя лікованих пацієнтів порівняно з нелікованими, але й кращий віддалений прогноз при нижчих цифрах АТ на

фоні лікування [6]. Незважаючи на вражаючі переваги від застосування АГП у лікуванні злоякісної АГ, їх роль у терапії м'яких форм АГ залишалася невстановленою впродовж тривалого періоду часу. У 1966 році автори книги «Парадокси внутрішньої медицини» стверджували, що медикаментозне лікування АГ є шкідливим [7]. На той час у лікарському середовищі користувалися популярністю вислови на кшталт: «лікувати пацієнта, а не манометр», «перший обов'язок терапевта — навчити маси не приймати ліки», «пробне призначення пацієнтові препарату від тиску — це постріл у темряву» та інші. Лікарі, пацієнти і суспільство в цілому не були готові сприйняти концепцію профілактичної медицини, і, одночасно, не було переконливих клінічних досліджень щодо переваг лікування АГ. Таке дослідження було опубліковане лише у 1967 році. Воно включало 143 пацієнти з серйозною АГ (діастолічний АТ (ДАТ) > 115 мм рт.ст.) і порівнювало активне лікування та плацебо. Після 20 місяців стали очевидними переваги активного підходу: 26 серцево-судинних подій у групі плацебо і лише 1 — у групі лікування [8]. Результати дослідження VACSG розпочали формування сучасних концепцій антигіпертензивного лікування і дали поштовх до подальшого вивчення терапевтичних підходів і прогнозу РАГ.

У Європі одними з піонерів дослідження РАГ були іспанські кардіологи. Професор Валенсійського університету Хосе Редон провів тривале спостереження (в середньому 49 місяців) за 86 пацієнтами з РАГ (діастолічний АТ > 100 мм рт.ст.). За допомогою використання добового моніторингу АТ (ДМАТ) у таких хворих він виявив, що пацієнти з резистентністю до лікування (денний ДАТ > 97 мм рт.ст.) мали в 6 разів вищий ризик значних серцево-судинних подій порівняно з пацієнтами з відносно контрольованим АТ (денний ДАТ < 88 мм рт.ст.) [9].

### **Стратегії 2002: оцінка з погляду 2012**

Одночасно з європейськими публікаціями з'являються американські. У 2002 р. у Journal of the American College of Cardiology була надрукована оглядова стаття професора Мічиганського університету Роберта Брука «Як досягнути контролю при лікуванні гіпертензії» [10]. Автор наводить тогочасні статистичні дані, що лише 27,4 % дорослих американців досягають доброго контролю АТ, причому ситуація у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) є ще гіршою, оскільки лише 12 % із них мають АТ < 130/85 мм рт.ст. Аналізуючи фактори, які перешкоджають адекватному контролю АТ, професор Брук відзначає, що частота істинно-резистентної АГ становить лише 2,9–18,0 %. Автор справедливо розвінчує міф, що переважна більшість пацієнтів з АГ потребують лікування одним препаратом, тому що АГ є гетерогенним

розладом, що вимагає дво- або трикомпонентної стратегії у  $\approx 50$  % пацієнтів. Для підтвердження своїх міркувань він наводить переконливі дані тогочасних досліджень: НОТ — для досягнення ДАТ < 80 мм рт.ст. було потрібно в середньому 3,6 АГП [11], і ААСК, — у якому для досягнення ДАТ < 92 мм рт.ст. застосовувалося 3,8 АГП щоденно [12]. Отримані результати сприяли підвищеному інтересу до проблеми РАГ — вивченню її етіології, покращенню діагностики уражень органів-мішеней і розробки алгоритмів лікування. Тогочасна стратегія лікування АГ, що не піддається контролю на фоні прийому двох АГП, рекомендувала застосування такої трикомпонентної схеми: вазодилатор (інгібітор АПФ (ІАПФ) або антагоніст кальцію (АК)) + антиадренергічний засіб (бета-блокатор (ББ)) + тiazидний діуретик (ТД) [10]. Вищенаведена схема, хоча досить часто застосовується в сучасній кардіології, особливо в першому своєму варіанті, все ж таки поступається сучасній схемі, що складається з ІАПФ, АК і ТД. При підтвердженні діагнозу РАГ (Роберт Брук називає її рефрактерною) автор пропонував розглянути один із семи варіантів терапії:

1. Включення сильного прямого вазодилатора (наприклад, міноксидил).
2. Інтенсифікація діуретичної терапії (наприклад, торасемід).
3. Додавання селективного блокатора альдостерону (СБА) (наприклад, спіронолактон).
4. Комбінація ББ і альфа-блокатора (АБ) (наприклад, лабеталол).
5. Комбінація ІАПФ і блокатора рецепторів ангіотензину II (АРА).
6. Комбінація дигідро- і недигідропіридинових АК.
7. Призначення нових АГП (наприклад, омапатрилат).

Спробуємо об'єктивно їх проаналізувати, виявити їх сильні і слабкі сторони та актуальність для сучасних українських кардіологів. Ще раз зауважимо, що стаття була опублікована у 2002 р. — 10 років тому. Робити довготривалі прогнози стосовно вибору оптимальних шляхів лікування РАГ — справа дуже невдячна навіть для висококласних професіоналів, бо кожні 2–3 роки суттєво поглиблюють наші знання з даної проблеми. З'являються нові гіпотези, одні з них витримують випробування часом, інші — викликають дискусію, мають своїх прихильників і противників, довгий час залишаються каменем спотикання, треті — після багатоцентрових досліджень відкидаються як неефективні або недостатньо безпечні, а четверті — тимчасово відходять у тінь, щоб потім, після періоду несправедливого забуття, знову відродитися.

На сьогодні з цих 7 варіантів лікування РАГ найчастіше використовуються 2, 3 і 4-й. Перший варіант (застосування міноксидилу з ББ і діуретиками) має обмежене використання в США (в

Україні препарат незареєстрований), оскільки сучасні АГП із вираженим вазодилататорним ефектом (АК, ІАПФ, АБ) мають значно менше побічних ефектів [13]. Позитивний ефект міноксидилу часто проявляється у 2 підгрупах: афроамериканці і особи з хронічними захворюваннями нирок (ХЗН). Другий варіант (застосування тораеміду як 4-го АГП) має серед своїх прихильників загальноновизнаних американських експертів із лікування РАГ — професора Техаського університету Нормана Каплана, професора Йельського університету Мартіна Мозера [14] та іспанського професора Антоніо Рока-Кусачс [15]. Третій варіант (додавання СБА як 4-го АГП) має своїх прихильників і противників, але загалом розглядається як перспективний. Зокрема в роботі Пітера Янсена, професора Роттердамського університету в Нідерландах, наведено дані ретроспективного використання СБА (спіронолактон у дозі 12,5–100,0 мг або еплеренон у дозі 25–50 мг) у 175 пацієнтів. Упродовж у середньому 25 місяців систолічний АТ (САТ) зменшився на  $22 \pm 20$  мм рт.ст. і ДАТ на  $9,4 \pm 12$  мм рт.ст. [16]. Подібні дані щодо застосування СБА (зокрема спіронолактону) при РАГ були отримані в інших дослідженнях [17–20]. Четвертий варіант (комбінація ББ і АБ) зараз інтенсивно вивчається у лікуванні РАГ, зокрема при її нейрогенному генезі, наприклад пароксизмальна АГ, АГ із синусовою тахікардією, психологічно спровокована гіпертензія [21, 22]. АБ як 4-й препарат при лікуванні РАГ з огляду на ефективність і безпечність найбільш перспективним виглядає саме урапідил (ебрантил компанії Takeda Nycomed) [23, 24].

П'ятий варіант (одночасне застосування ІАПФ і АРА) був досить популярним на початку 2000-х років і широко використовувався в нефрологічній практиці. Однак він «не пройшов іспит» у дослідженні ONTARGET (комбінована терапія не була ефективнішою, ніж монотерапія, але при цьому призводила до збільшення побічних ефектів) [25]. Шостий варіант (одночасне застосування дигідро- і недигідропіридинової АК) має обмежене застосування. Ця комбінація є недостатньо вивченою, але може з успіхом використовуватися у частини пацієнтів із РАГ при непереносимості ББ або ІАПФ, у пацієнтів старшого віку з ІХС, вазоспастичною стенокардією, мозковим та периферичним атеросклерозом, синдромом Рейно, захворюваннями дихальної системи, також при ізольованій систолічній гіпертензії (ІСГ), ХЗН, ЦД [13]. Сьомий варіант (призначення нових АГП) зараз активно вивчається. Хоча застосування омапатрилату не виправдало покладених на нього надій, а використання аліскірену в комбінації з ІАПФ або АРА призвело до зростання побічних ефектів і не рекомендується, йде інтенсивний пошук нових АГП і їх комбінацій з традиційними АГП.

## Дані великих досліджень: успіхи і протиріччя

Проведення великих клінічних досліджень (зокрема ASCOT і ACCOMPLISH) виявило вищу частоту РАГ і сприяло зростанню інтересу до її лікування. Постмаркетинговий аналіз виділяв підгрупи пацієнтів, які відповідають критеріям РАГ, та відстежував їх реакцію на лікування і віддалений прогноз. Окрім ретроспективності обстеження, відносним обмеженням такого підходу можуть бути дещо незвичні антигіпертензивні комбінації, що рідко спостерігаються у повсякденній клінічній практиці. Наприклад, у дослідженні ASCOT порівнювали комбінацію «старих» препаратів (ТД + ББ) із «новими» (ІАПФ + АК). Малоакцентованим для широкої кардіологічної спільноти є той факт, що при недосягненні цільового АТ АБ призначалися як третя лінія терапії, а спіронолактон — четверта [26]. Очевидно, що комбінація ТД з ББ і АБ є рідкісною в клінічній практиці, а комбінація ІАПФ, АК і АБ не містить діуретика, що не дозволяє визнати її як раціональний підхід у лікуванні РАГ. Подібна ситуація виникає при неупередженому аналізі дослідження ACCOMPLISH, що порівнювала комбінацію ІАПФ із ТД або АК [27]. Пацієнти, в яких не вдалося контролювати АТ, приймали ББ. Таким чином, пацієнтів першої групи, які приймали трикомпонентну комбінацію (ІАПФ + ТД + ББ) і не досягли цільового АТ, можна характеризувати як резистентних гіпертоніків та, відповідно, аналізувати і трактувати віддалені результати їхнього лікування. Ця комбінація виглядає більш раціональною, ніж ті, що використовувалися у дослідженні ASCOT, хоча вона і виключає застосування АК, що належить до найбільш широко вживаних у світі препаратів для комплексного лікування РАГ. Пацієнтів 2-ї групи, які приймали іншу трикомпонентну комбінацію (ІАПФ + АК + ББ) і не досягли цільових рівнів АТ, також не можна розглядати як резистентних до лікування, оскільки в їх арсеналі АГП відсутній діуретик.

Із новітніх досліджень, що проводилися не в США або Західній Європі, але вивчали прогноз пацієнтів із РАГ, слід виділити роботу бразильських кардіологів. Професори Ріо-де-Жанейрського університету Джил Саллес і Клавдія Кардозо вивчали велику кількість пацієнтів із РАГ (556 осіб) упродовж тривалого часу (середній період спостереження 4,8 року). Вони довели, що РАГ є незалежним предиктором серцево-судинної смертності та смертності від усіх причин. Більше того, пацієнти з істинно резистентною АГ (високий офісний і амбулаторний АТ) мали вищу серцево-судинну смертність та смертність від усіх причин порівняно з пацієнтами з псевдорезистентною АГ (високий офісний і нормальний амбулаторний АТ); співвідношення: 2,30 (довірчий інтервал 1,42–3,74,  $p < 0,05$ ) [28].

## Канада, США та Іспанія: нові дані

В американській книзі *Hypertension Secrets* професорів Клівлендського університету Дональда Райчика і Джексона Райта, написаній у 2003 р., виданій у Філадельфії та перекладеній з англійської професором Ю.М. Поздняковим під назвою «Секрети артеріальної гіпертензії», проблемі РАГ приділена окрема глава, написана Хені Ентоном і Міхаелем Смітом [29]. Автори наводять частоту РАГ < 3 % всіх пацієнтів із АГ, що сильно відрізняється від сучасних даних. Також вони стверджують, що недотримання хворими рекомендацій лікаря стосовно медикаментозного лікування й обмеження кухонної солі в харчовому раціоні є причиною РАГ у 25–50 % випадків. Їх підхід завершується оптимістичною фразою: «На даний час при значній кількості доступних гіпотензивних препаратів дуже рідко створюється ситуація, коли АТ неможливо нормалізувати за допомогою ретельно підбраного поєднання 4 гіпотензивних препаратів».

2009 р. у канадському кардіологічному журналі з'явилася більш ґрунтовна, на нашу думку, оглядова праця з РАГ професора Торонтського університету Шелдона Тоуба [30]. Автору вдалося чітко виділити п'ять основних категорій пацієнтів із АГ, у яких при подальшому дообстеженні можна припустити РАГ:

1. Довготривала неконтрольована АГ (неефективні препарати, відсутність діуретика, неадекватні дози в пацієнтів з ожирінням, ЦД, ХЗН, гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ), особливо літнього віку (частіше жінок із високими вихідними цифрами АТ)).

2. Вторинна АГ (ХЗН, первинний гіперальдостеронізм, реноваскулярна гіпертензія, обструктивне апное сну, низькі рівні калію, альбумінурія, ретинопатія, сформована ГЛШ).

3. Неприхильність до лікування (переважно пацієнтзалежна).

4. Прийом медикаментів, що сприяють РАГ (нестероїдні протизапальні засоби, кофеїн, симпатоміметики — у тому числі назальні та інгаляційні форми, антидепресанти, оральні контрацептиви, глюко- та мінералокортикоїди, депресанти апетиту та інші).

5. Фактори, пов'язані зі стилем життя (надмірне споживання солі або алкоголю, ожиріння, сидячий спосіб життя).

Підсумовуючи результати 3 великих досліджень (ALLHAT, CONVINCЕ та VALUE), автор оцінює частоту РАГ в  $\approx 15\%$  з усіх пацієнтів, які отримують антигіпертензивну терапію (більш реалістично, ніж попередні американські науковці). Що стосується лікування, то його погляди досить традиційні. Він пропонує комбінацію ТД, ІАПФ або АРА і АК. Цікавим є його зауваження, що опирається на багаторічний досвід спеціаліста з лікування АГ: часто кардіологи перевищують дози АК, указані в інструкціях, оскільки на відміну від ТД, ІАПФ

і АРА існує лінійний зв'язок між дозою АК і його антигіпертензивним ефектом. Тому в більшості пацієнтів така тактика може бути клінічно виправданою. ББ як 4-й АГП він узагалі не розглядає, до клофеліну ставиться обережно, застосування міноксидилу обмежує в пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі. Позитивно ставиться до АБ тривалої дії (доксазозин) у старших чоловіків із патологією простати та до СБА (спіронолактон або еплеренон) у пацієнтів із гіпокаліємією. Що стосується прямих інгібіторів реніну (ПІР), то він з оптимізмом висловлюється про аліскірен, але в той же час відзначає малу доказову базу його застосування в комбінації з іншими препаратами. Загалом у своїй статті автор наголошує на проблемі РАГ і акцентує увагу на необхідності її лікування спеціалістом-гіпертензіологом.

Подібні до канадських дані стосовно частоти РАГ наведені в недавній американській публікації 2009 р. університету штату Юта (м. Солт-Лейк-Сіті). Професори Мак-Едем Маркс Кері та Є. Ксіангянг демонструють, що частота РАГ (згідно з сучасною класифікацією) становить 12,4 % усіх випадків АГ [31]. Окрім ідентифікації поширеності РАГ в амбулаторній практиці вони також досліджували характеристики пацієнтів — носіїв даної патології. Автори ретроспективно проаналізували дані електронних комп'ютерних записів 21 460 гіпертоніків між 1 листопада 2002 р. і 30 листопада 2005 р. Цільовими рівнями вважали < 140/90 мм рт.ст. для основної частини пацієнтів і < 130/80 мм рт.ст. для тих, хто мав ЦД або ХЗН. Пацієнти, які отримували щонайменше 3 АГП (один із яких був ТД) і мали хоча б 1 АТ (САТ або ДАТ) вищий за цільові рівні, розглядалися як резистентні до лікування. У 2670 осіб було діагностовано РАГ. Порівнювалися основні характеристики пацієнтів із РАГ і пацієнтів із контрольованою АГ. Було виявлено що порівняно з іншими пацієнтами з АГ пацієнти з РАГ були старші (66,2 року проти 63,0 року), серед них переважали жінки (65,6 % проти 60,5 %), мали вищий індекс маси тіла (ІМТ) (31,6 кг/м<sup>2</sup> проти 30,4 кг/м<sup>2</sup>), вищий вихідний рівень АТ (148/81 мм рт.ст. проти 130/80 мм рт.ст.), а також значно вищу частоту ЦД (35,2 % проти 20,1 %) і ХЗН (4,9 % проти 2,7 %); всі порівняння достовірні ( $p < 0,001$ ).

Незалежно від американських дослідників група іспанських науковців під керівництвом професора Барселонського університету Алессандро де ла Сьєрра у 2011 р. здійснила ретельний ретроспективний огляд Іспанського реєстру амбулаторного моніторингу кров'яного тиску до грудня 2009 року і виявила 68 045 осіб, які лікувалися з приводу АГ. З них 8295 осіб (12,2 % від усієї кількості з АГ) мали РАГ (офісний АТ  $\geq 140/90$  мм рт.ст. при одночасному лікуванні щонайменше 3 АГП, один із яких був діуретик) [32]. Після аналізу проведеного добового моніторингу АТ (ДМАТ) у 62,5 % пацієнтів було діагностовано істинно резистентну

АГ (ІРАГ), а в решти 37,5 % — гіпертензію «білого халату» (ГБХ). Група ІРАГ порівняно з групою ГБХ була молодша, мала вищу пропорцію чоловіків, тривалішу історію АГ і гірший серцево-судинний профіль ризику. Також серед пацієнтів із ІРАГ був вищий відсоток курців, діабетиків та осіб із ураженням органів-мішеней (включаючи ГЛШ, погіршення функцій нирок та мікроальбумінурію) і задокументованою серцево-судинною патологією. Слід зауважити, що в іспанському дослідженні втричі більша кількість пацієнтів із РАГ, ніж в американському (8295 проти 2670 осіб), але частота РАГ серед усіх пацієнтів із АГ практично однакова (12,2 % проти 12,4 %) [32, 31].

### Інтервенційні підходи

Складнощі, що виникають під час діагностики та лікування пацієнтів із РАГ, змушують використовувати альтернативні підходи. Професор Вашингтонського університету Чарльз Фазеліс пропагує поглиблене вивчення інтервенційних методик — стимуляцію каротидних барорецепторів (СКБ) і ниркову денервацію (НДН) за допомогою радіочастотної енергії [33]. Останній метод є особливо перспективним, і у 2011 році провідні експерти з Європейського товариства гіпертензії, а саме німецький професор Ерлангенського університету Роланд Шмайдер, іспанський професор Валенсійського університету Хосе Редон, італійські професори Міланського університету Гвідо Грассі та Джузеппе Мансія, навіть підготували документ, у якому вони узагальнюють наявні дані й надають практичні рекомендації щодо застосування черезшкірної транслюмінальної абляції ниркових нервів — НДН як нової терапевтичної стратегії лікування РАГ [34]. Однак ця процедура повинна проводитися добре підготовленими лікарями-інтервенцістами у спеціалізованих європейських центрах лікування гіпертензії лише пацієнтам, які відповідають усім критеріям відбору для НДН.

Підсумовуючи наведену вище еволюцію діагностичних і лікувальних підходів у пацієнтів із РАГ, зрозуміло, що дана патологія залишається серйозним викликом для сучасної кардіології. Поруч із незаперечними досягненнями діагностики і лікування та усвідомленням необхідності зниження АТ до цільових цифр для покращення прогнозу існує багато спірних і неузгоджених питань, ефективність різноманітних комбінацій є не до кінця встановленою, а новітні інтервенційні технології доступні обмеженій кількості осіб. Тому майбутні дослідження мають допомогти у вирішенні даної проблеми.

### Список літератури

1. Calhoun D.A. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment / D.A. Calhoun, D. Jones, S. Textor et al. // *Hypertension*. — 2008. — 117. — P. 510-526.

2. Sarafidis P.A. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment / P.A. Sarafidis, G.L. Bakris // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2008. — 52(22). — P. 1749-1757.

3. Wagener H.P. The retinitis of malignant hypertension / H.P. Wagener // *Transactions of the American Ophthalmological Society*. — 1927. — 25. — P. 349-380.

4. Mosenthal O. Clinical aspects of hypertension including malignant hypertension / O. Mosenthal // *Bulletin of the New York Academy of Medicine*. — 1938. — 14. — P. 349-360.

5. Howard C.P. The diagnosis and treatment of malignant hypertension / C.P. Howard // *Canadian Medical Association Journal*. — 1935. — 32. — P. 621-624.

6. Harrington M. Results of treatment in malignant hypertension: a seven-year experience in 94 cases / M. Harrington, P. Kincaid-Smith, J. McMichael // *British Medical Journal*. — 1959. — 2(5158). — P. 969-980.

7. Goldring W., Chasis H. Antihypertensive drug therapy. In *Controversy in Internal Medicine* / F.J. Ingelfinger, A.S. Relman, M. Finland. — Philadelphia: WB Saunders, 1966. — P. 83-91.

8. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity and mortality in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg // *The Journal of the American Medical Association*. — 1967. — 202. — P. 1028-1034.

9. Redon J. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study / J. Redon, C. Campos, M.L. Narciso et al. // *Hypertension*. — 1998. — 31(2). — P. 712-718.

10. Brook R.D. How to Achieve Control in Managing Hypertension? / R.D. Brook // *ACC Current Journal Review*. — 2002. — 11. — P. 35-40.

11. Hansson L. Effects of intense blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. Principal results of the *Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial* / L. Hansson, A. Zanchetti et al. for the HOT Study Group // *Lancet*. — 1998. — 351. — P. 1755-1762.

12. Wright J.T.Jr. African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results of the AASK trial / J.T.Jr. Wright, G. Bakris, T. Greene et al. // *JAMA*. — 2002. — 288(19). — P. 2421-2431.

13. Сіренко Ю.М. Гіпертонічна хвороба і артеріальні гіпертензії / Ю.М. Сіренко. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2011. — 288 с.

14. Mann S.J. Drug Therapy for Resistant Hypertension: Simplifying the Approach / S.J. Mann // *The Journal of Clinical Hypertension*. — 2011. — 13(2). — P. 120-130.

15. Roca-Cusachs A. Clinical effects of torasemide prolonged release in mild-to-moderate hypertension: a randomized noninferiority trial versus torasemide immediate release / Roca-Cusachs A., Aracil-Vilar J., Calvo-G mez C. et al. // *Cardiovasc. Ther.* — 2008. — 26(2). — P. 91-100.

16. Jansen P.M. Long-Term Use of Aldosterone-Receptor Antagonists in Uncontrolled Hypertension: A Retrospective Analysis / P.M. Jansen, K. Verdonk, B.P. Imholz et al. //

*International Journal of Hypertension*. — 2011. Article ID 368140, 12 pages.

17. Nishizaka M.K. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension / M.K. Nishizaka, M.A. Zaman, D.A. Calhoun // *American Journal of Hypertension*. — 2003. — 16(11). — P. 925-930.

18. Sharabi Y. Efficacy of add-on aldosterone receptor blocker in uncontrolled hypertension / Y. Sharabi, E. Adler, A. Shamis et al. // *American Journal of Hypertension*. — 2006. — 19(7). — P. 750-755.

19. Chapman N. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension / N. Chapman, J. Dobson, S. Wilson et al. // *Hypertension*. — 2007. — 49(4). — P. 839-845.

20. Rodilla E. Spironolactone and doxazosin treatment in patients with resistant hypertension / E. Rodilla, J.A. Costa, F. Perez-Lahiguera et al. // *Revista Espanola de Cardiologia*. — 2009. — 62(2). — P. 158-166.

21. Jorgensen R.S. Elevated blood pressure and personality: A meta-analytic review / R.S. Jorgensen, B.T. Johnson, M.E. Kolodziej et al. // *Psychological Bulletin*. — 1996. — 120. — P. 293-320.

22. Mann S.J. Neurogenic essential hypertension revisited: the case for increased clinical and research attention / S.J. Mann // *JAMA*. — 2002. — 288. — P. 351-357.

23. Zanchetti A., Mancia G. Benefits and cost-effectiveness of antihypertensive therapy. The actuarial versus the intervention trial approach / A. Zanchetti, G. Mancia // *J. Hypertens.* — 1996. — 14. — P. 809-811.

24. Bush J. Urapidil, a dual-acting anri hypertensive agent: Current usage considerations / J. Bush // *Adv. Ther.* — 2010. — 27(7). — P. 426-443.

25. Yusuf S. Telmisartam, ramipril or both in patients at high risk for vascular events / S. Yusuf, K.K. Teo, J. Pogue et al. for the Ontarget Investigators // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — 358. — P. 1547-1559.

26. Dahlöf B. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding, bendroflumethiazide as

required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial / B. Dahlöf, P. S. Sever, N.R. Poulter et al. // *Lancet*. — 2005. — 366(9489). — P. 895-906.

27. Jamerson K. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients / K. Jamerson, M.A. Weber, G.L. Bakris et al. for ACCOMPLISH trial investigators // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — 359(23). — P. 2417-2428.

28. Salles G.F. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension / G.F. Salles, C.R.L. Cardoso, E.S. Muxfeldt // *Archives of Internal Medicine*. — 2008. — 168(21). — P. 2340-2346.

29. Райцук Д.Е. Секреты артериальной гипертензии: Пер. с англ. / Д.Е. Райцук, Д.Т. Райт, М.С. Смит. — М.: Бином, 2005. — 168 с.

30. Tobe S.W. Resistant hypertension / S.W. Tobe, R. Lewanzuk // *Can. J. Cardiol.* — 2009. — 25(5). — P. 315-317.

31. McAdam-Marx C. Results of Retrospective, Observational Pilot Study Using Electronic Medical Records to Assess the Prevalence and Characteristics of Patients with Resistant Hypertension in an Ambulatory Care Setting / C. McAdam-Marx, Ye Xiangyang, J.C. Sung et al. // *Clinical Therapeutics*. — 2009. — 31(5). — P. 1116-1123.

32. De la Sierra A. Clinical Features of 8295 Patients with Resistant Hypertension Classified on the Basis of Ambulatory Blood Pressure Monitoring / A. de la Sierra, J. Segura, J.R. Banegas et al. // *Hypertension*. — 2011. — 57. — P. 898-902.

33. Faselis C. Common Secondary Causes of Resistant Hypertension and Rational for Treatment / C. Faselis, M. Doulmas, V. Papademetriou // *International Journal of Hypertension*. — 2011. — Article ID 236239, 17 pages.

34. Schmieder R.E. ESH Position Paper: renal denervation — an interventional therapy of resistant hypertension / R.E. Schmieder, J. Redon, G. Grassi et al. // *Journal of Hypertension*. — 2012. — 30(5). — P. 837-841.

Отримано 11.10.12 □

Скыбчик В.А., Бабляк С.Д., Матвиенко Ю.А.  
Львовский национальный медицинский  
университет им. Данила Галицкого

Skybchik V.A., Bablyak S.D., Matviyenko Yu.O.  
Lviv National Medical University  
named after Danylo Galitsky, Lviv, Ukraine

**РЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ:  
ЭВОЛЮЦИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНЫХ  
ПОДХОДОВ**

**RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION:  
THE EVOLUTION OF DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC  
APPROACHES**

**Резюме.** Целью этой статьи является ознакомление врачей с проблемами диагностики и распространенности резистентной артериальной гипертензии, проведенными клиническими исследованиями и современными лечебными стратегиями (на основе обзора литературы).

**Ключевые слова:** резистентная гипертензия, клинические исследования, комбинации антигипертензивных препаратов.

**Summary.** The purpose of this article is to acquaint physicians with the problems of diagnosis and prevalence of resistant arterial hypertension, clinical studies and modern therapeutic strategies (based on a review of the literature).

**Key words:** resistant hypertension, clinical studies, antihypertensive drugs' combinations.