ЛЕКЦИИ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

УДК 616.12-008.331.1

Резистентная гипертония: от синдрома к диагнозу

Н.А. ЦИБУЛЬКИН

Казанская государственная медицинская академия

Цибулькин Николай Анатольевич
кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечно–сосудистой хирургии
420012, г. Казань, ул. Муштари, д. 11
тел. (843) 261–74–11, e–mail: diagnost@ksu.ru

Артериальная гипертензия — это распространенное заболевание и один из ведущих факторов сердечно-сосудистого риска. Сохранение повышенного давления вопреки комбинированной терапии обозначается как резистентная гипертония. В статье рассматривается современное состояние проблемы и предлагается альтернативный систематизированный подход к ведению пациентов с резистентной гипертонией.

Ключевые слова: *резистентная гипертензия, диагностика, лечение, систематическое ведение.*

Resistant hypertension: from syndrome to diagnosis

N.A. TSIBULKIN

Kazan State Medical Academy

Arterial hypertension is a common disease and one of the main factors of cardiovascular risk. Preservation of high blood pressure in spite of combination therapy is indicated as resistant hypertension. The article presents the current state of a problem and offers an alternative and systematic approach to the management of patients with resistant hypertension.

Key words: *resistant hypertension, diagnosis, treatment, systematic management.*

Лечение артериальной гипертензии (АГ) нередко вызывает затруднения даже у специалистов. Обширный научный материал, многолетние клинические наблюдения, подробные рекомендации и широкий выбор современных препаратов не всегда обеспечивают желаемый результат лечения. Данные многих исследований показывают, что проблема контроля артериального давления (АД) актуальна повсеместно [1, 2]. Случаи АГ, устойчивой к лечению, достаточно часты и обозначаются как резистентная (рефрактерная) гипертония (РГ). С какими сложностями сталкивается в данной ситуации практическое применение научно-обоснованных концепций?

Критерии эффективности лечения

Вначале необходимо определить, что следует считать хорошим результатом лечения. Четвертый пересмотр рекомендаций по диагностике и лечению АГ так формулирует цели терапии [3]:

1) снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и летальности;
2) снижение АД до целевого уровня;
3) коррекция модифицируемых факторов риска;
4) профилактика или замедление поражения органов-мишеней;
5) лечение ассоциированных состояний и сопутствующих заболеваний.

Какие из этих целей могут быть достигнуты врачом первичного звена, у которого лечится большинство больных АГ?

Профилактика осложнений и поражения органов-мишеней является, скорее, стратегическим направлением терапии, нежели ее ближайшей целью. Коррекция факторов риска зависит от мотивации пациента и не всегда возможна в зрелом или пожилом возрасте. Лечение сопутствующих заболеваний (почечных, эндокринных, метаболических, сосудистых, неврологических) проводится специалистами и не может быть в полной мере оценено врачом-терапевтом. Консультация кардиолога позволяет оценить состояние сердечно-сосудистой системы, но прогноз больного с АГ определяется не только патологией сердца.

Таким образом, наиболее доступным индикатором эффективности терапии для лечащего врача остается достигнутый уровень АД. Однако здесь возникает ряд вопросов. Что считать целевым АД? Какие критерии применять для различных групп больных? В какой мере отклонения от целевых значений отразятся на достижении стратегических задач лечения? В какой степени уровень АД следует считать показателем успешности терапии, если поводом для ее начала является снижение риска сердечно-сосудистых осложнений? На эти вопросы нет однозначных ответов.

На сегодняшний день в качестве целевого АД предлагаются следующие уровни:

— для пациентов с риском не выше среднего –140/90 мм рт. ст.,
— для пациентов с риском выше среднего — 130/80 мм рт. ст. или 130-139/80-89 мм рт. ст.
— для лиц старше 80 лет — систолическое АД 150 мм рт. ст. при хорошей переносимости;
— для лиц с плохой переносимостью лечения — снижение АД на 10-15% от исходного уровня на первом этапе лечения.

Относительность установленных критериев очевидна: для пациентов высокого риска с сопутствующими заболеваниями АД 130/80 мм рт. ст. является труднодостижимым; лица старше 80 лет часто имеют систолическую АГ, и вазодилатирующие препараты снизят у них именно диастолическое давление; снижение АД на 10% при гипертензии I или III степени имеет разное значение. Да и рационально ли устанавливать границы целевого АД с точностью до 1 мм рт. ст. притом что: 1) объективно существует разброс измерений, полученных на разной аппаратуре; 2) сам уровень АД является не константой, а индикатором адаптации сердечно-сосудистой системы к условиям среды и состоянию организма.

Кроме того, многообразие способов регистрации АД затрудняет выбор наиболее объективного показателя. Должно ли это быть «офисное» АД, замеренное по стандарту, но с высокой вероятностью «гипертонии белого халата» или цифры, полученные в домашних условиях, но бесконтрольно и на нестандартной аппаратуре? Могут ли это быть показатели суточного мониторирования АД, и если да, то какие? Является ли признаком неэффективности лечения отсутствие целевых значений АД только в определенное время суток? Любому ответу на поставленные вопросы могут быть найдены весомые возражения, а отсутствие определенности создает трудности в практической оценке эффективности терапии.

Определение резистентной гипертонии

Обобщенное определение РГ подразумевает сохранение АД выше целевого уровня после устранения факторов риска и на фоне приема трех и более антигипертензивных препаратов различных классов в оптимальных дозах, один из которых является диуретиком [4]. Прием этих препаратов должен быть достаточно длительным, хотя конкретные сроки не определяются. Предполагается, что выделение РГ в отдельную клиническую форму позволит выявить две группы больных, которые:

1) имеют причины АГ, потенциально устранимые с высокой вероятностью;

2) нуждаются в специальном обследовании и лечении в связи со стойкостью гипертонии.

Очевидно, что в самом определении заложены трудносовместимые условия. Изменение образа жизни и оценка его результативности требуют времени, в то время как пациенты с РГ относятся, как правило, к группе высокого риска, что предполагает снижение АД до 140/90 мм рт. ст. в течение 4 недель. Надо ли для диагностики РГ ждать доказательств безрезультатности коррекции образа жизни, оставляя пациента на длительное время в состоянии повышенного риска? С другой стороны, следует ли ставить таким пациентам РГ, если целевое АД не было достигнуто в течение месяца?

Заявленная цель о выявлении двух групп больных также содержит противоречие, так как фактически это одна и та же группа пациентов, которые для потенциального устранения причин как раз и нуждаются в специальном обследовании для их выявления. В противном случае, если эти причины очевидны, что же мешало устранить их раньше? Сутью же такого обследования и является попытка выявить причины и патогенез АД для последующего уточнения лечебной тактики.

В определении уточняется, что пациенты, чье АД успешно контролируется более чем тремя препаратами, также относятся к категории РГ. В то же время из этой категории исключаются случаи вторичной (симптоматической) АГ [4]. Именно эти дополнения существенно затрудняют практическое использование понятия РГ:

— во-первых, если целевое АД достигнуто и ближайшие цели лечения можно считать реализованными, зачем выделять таких больных в отдельную группу?

— во-вторых, если из рассмотрения исключена симптоматическая АГ, то дальнейший диагностический поиск вообще теряет смысл, так как эссенциальная АГ, как первичное заболевание, не требует выявления патогенетического механизма в каждом отдельном случае.

Неясно также, какова должна быть длительность терапии, чтобы констатировать ее неэффективность? Следует ли включать в РГ пациентов высокого риска, у которых АД было существенно снижено, но остается несколько выше 140/90 мм рт. ст.? Кроме того, в качестве целевого АД для таких больных указан не конкретный уровень, а диапазон 130-139/80-89 мм рт. ст., что приводит к неоднозначной оценке результатов лечения, притом что граница данного диапазона представляется весьма условной.

Несмотря на неточность определения РГ, ориентировочная оценка ее распространенности, основанная на невозможности достичь целевого АД 140/90 мм рт. ст. в течение пяти лет контроля и оптимальной медикаментозной терапии, составляет более 30% [5]. Данный показатель может варьировать в зависимости от конкретных условий и критериев, но очевидно, что РГ представляет собой актуальную проблему общественного здоровья.

Этиологические факторы

Если определение РГ не отличается ясностью, то, возможно, этиологические факторы позволят охарактеризовать это состояние более точно? Среди основных причин РГ наиболее часто указываются следующие [3, 4, 6]:

— неточное исполнение пациентом назначений врача;
— недостаточная модификация образа жизни и факторов риска;
— недостаточная диуретическая терапия;
— прием препаратов, побочно повышающих АД;
— синдром обструктивного ночного апноэ;
— хроническая почечная патология;
— гиперальдостеронизм и другие причины вторичной АГ;
— необратимые изменения органов-мишеней;
— «гипертония белого халата»;
— использование манжеты несоответствующего размера.

Какие же из этих причин соответствуют определению РГ? Неадекватность лечения и неточность его исполнения? Наличие симптоматической АГ? Сопутствующие поражения органов-мишеней? Волнение пациента на приеме у врача? Методические ошибки при измерении АД?

Оказывается, ни одна. Более того, перечисленные причины фактически исключает возможность обозначения такой гипертонии как истинно резистентной к лечению. Исключением можно считать гиперальдостеронизм, и то в качестве вторичного состояния, характерного для некоторых категорий больных с АГ и сердечной недостаточностью. Очевидно, не следует путать неудовлетворительные результаты неоптимального лечения с объективной неэффективностью лечения оптимального.

Таким образом, при отсутствии четких критериев целевого АД и однозначного определения РГ, при неясности ее причин и клинического контекста ее развития, возникает вопрос: в чем же практическое значение выделения РГ в качестве отдельной формы артериальной гипертензии?

Существует также понятие неконтролируемой АГ, однако, оно скорее подразумевает неточность лечебной тактики и неисполнение врачебных рекомендаций: факторы актуальные, но не имеющие отношения к истинной резистентности.

Вопросы лечебной тактики

У многих пациентов не удается скорректировать АД стандартными средствами даже при соблюдении всех методологических требований. При этом в течение длительного времени они находятся в условиях высокого риска осложнений и поражения органов-мишеней. На сегодняшний день для лечения АГ рекомендованы пять групп препаратов: ингибиторы АПФ (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), тиазидные диуретики (ТД) и бета-блокаторы (ББ). Препараты других групп в последних рекомендациях упомянуты как дополнительные и подробно не рассматриваются [3].

Препаратами первого выбора часто бывают иАПФ или БРА, так как ренин-ангиотензиновая система считается одним из ведущих механизмов АГ, а ее блокада обеспечивает защиту органов-мишеней [7, 8]. Терапия может усиливаться дигидропиридиновыми БКК, которые успешно комбинируются с иАПФ или БРА и имеют минимальные побочные метаболические эффекты. В дальнейшем возможно подключение ТД или ББ. Препараты этих групп имеют неоптимальный метаболический профиль, но обладают рядом преимуществ: большинство комбинаций с ТД признаны рациональными, а ББ рекомендованы при сочетании АГ с ИБС и ХСН, что встречается часто. Лечение включает постепенное повышение дозы и/или комбинирование препаратов перечисленных групп. При этом коррекция факторов риска возможна не всегда, а лечение, несмотря на отсутствие целевого АД, нередко продолжается препаратами, уже продемонстрировавшими недостаточную эффективность.

Очевидно, что в процессе постепенной оптимизации лечения и попыток корректировки образа жизни пациент длительное время находится в состоянии высокого риска осложнений и прогрессивного поражения органов-мишеней. Отсутствие должного эффекта от терапии в течение 3-4 недель требует ее качественного усиления. Это позволяет за 3-4 месяца уверенно оценить потенциальные возможности стандартной терапии. Такой подход может показаться излишне поспешным, но если учесть, что целью является не длительность, а результативность лечения, то скорейшее выявление лиц, устойчивых к стандартной терапии, сокращает время их нахождения в условиях высокого риска осложнений.

Исходя из этого, понятие резистентной АГ представляется крайне важным, но не в виде очередной формы в классификации гипертонии, а в качестве клинического синдрома резистентной АГ, в рамках которого не только допускается, но и требуется пересмотр диагноза вместо упорного повышения длительности и интенсивности стандартной терапии.

Именно на это должно быть направлено специальное обследование, указанное в качестве одной из целей выделения РГ. Результатом такого обследования должна стать не столько оценка осложнений, сколько уточнение механизма АГ. Фактически это означает попытку перевода АГ из эссенциальной в разряд симптоматических с перспективой ее этиотропного лечения, то есть того самого потенциального устранения причин, которое заявлено в качестве еще одной цели выделения больных РГ в отдельную группу.

Основные звенья патогенеза

Разделение АГ на эссенциальную и симптоматическую основано на представлениях о различном патогенезе этих состояний. Причинами развития эссенциальной АГ, как правило, считают: генетическую предрасположенность, инсулин-резистентность и метаболический синдром, вегетативную и гормональную дисрегуляцию, нарушение баланса жидкости и электролитов. Однако проводимые исследования все чаще выявляют самостоятельную этиологическую роль отдельных факторов, ранее считавшихся элементами эссенциальной АГ. Нормализация АД на фоне устранения этих факторов позволяет расценить такую гипертонию как симптоматическую. Это также снижает частоту истинно резистентной АГ, так как именно неясность механизма вызывает основную трудность в ее лечении. К таким факторам можно отнести: избыточную массу тела и ожирение, регулярное чрезмерное употребление алкоголя, избыток поваренной соли в рационе, хронический стресс и ряд других. Эти причины могут расцениваться как первичные и потенциально устранимые, что позволяет рассматривать связанную с ними АГ как вторичную. Перечисленные факторы широко распространены и встречаются в различных комбинациях. Типичным примером может служить метаболический синдром в сочетании с избыточным потреблением соли и алкоголя на фоне профессионального стресса. В каждом конкретном случае большее число факторов патогенеза требует большего числа препаратов с различным механизмом действия. Форсированное снижение АД вне зависимости от его причин вряд ли можно считать оптимальным подходом к лечению АГ на современном этапе.

Классические механизмы симптоматической гипертонии включают: патологию почечных сосудов, паренхиматозные заболевания почек, эндокринные расстройства, коарктацию аорты, прием препаратов с гипертензивным эффектом [9]. Таким образом, многообразие и сочетаемость различных факторов патогенеза не только создает предпосылки для широкой распространенности синдрома резистентной АГ, но и практически исключает возможность его единообразного лечения. Своевременное углубленное обследование таких пациентов может выявить ключевые факторы устойчивости, что позволит проводить не только патогенетическое, но и этиотропное лечение.

Нейрогуморальная регуляция

Объективная резистентность АГ может быть связана как с многофакторностью ее патогенеза, так и с поражением ключевых звеньев нейрогуморальной регуляции АД. К таковым относятся ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и симпато-адреналовая система (САС). Обе системы тесно взаимодействуют и в физиологических условиях, и при повышенном АД. РААС и САС имеют общие точки приложения не только в сердечно-сосудистой системе, что определяет нарастание поражения органов-мишеней параллельно с прогрессированием гипертонии. Лечение РГ требует воздействия именно на эти механизмы для максимального контроля всех факторов ее патогенеза.

Кроме того, дисбаланс нейрогуморальной регуляции индуцирует продукцию ряда митогенных факторов, которые в наибольшей степени отвечают за необратимые изменения в сосудистом русле и органах-мишенях, обозначаемые как ремоделирование. Условием длительного существования такого дисбаланса является недостаточность отрицательной обратной связи. Одним из механизмов, подавляющих эффекты РААС, является реакция барорецепторов сосудистого русла, а также ответ рецепторов в *macula densa* на изменение состава и объема клубочкового фильтрата.

Возможности терапевтического воздействия

Причины избыточной активности РААС и САС не вполне ясны, но она имеет место у большинства больных с истинной РГ. Некоторые различия связаны с тем, нарушения в каком звене являются доминирующими. Это определяет два направления ведения таких пациентов:

1) углубленное обследование для выявления первичного нарушения;

2) медикаментозное блокирование нейрогуморальных систем.

Вероятно, не следует возлагать чрезмерных надежд на диагностику, так как даже детальное обследование нередко выявляет лишь наличие дисрегуляции и поражение органов-мишеней. Однако, такой результат фактически подтверждает, что в данном случае имеет место истинная резистентная эссенциальная АГ. В то же время пациенты с выявленной симптоматической АГ имеют шанс в короткие сроки получить этиотропное лечение и снизить уровень риска осложнений.

С точки зрения патогенеза, перспективными направлениями лекарственной терапии при РГ следует признать:

— снижение активности ренина;

— ингибирование ангиотензин-конвертазы;

— ослабление эффектов ангиотензина II блокадой его рецепторов;

— снижение уровня активности альдостерона;

— устранение избытка жидкости и выведение натрия усиленным диурезом;

— снижение центральной симпатической активности;

— блокада периферических альфа- и бета-адренорецепторов.

Эффективность того или иного подхода будет определяться характером первичных нарушений и степенью вовлеченности в патологический процесс других систем [10-12].

Следовательно, альтернативными препаратами при пересмотре неэффективного стандартного лечения становятся иАПФ или БРА, антагонисты альдостерона и диуретики. Лечение может дополняться альфа-блокаторами, бета-блокаторами и препаратами центрального действия, хотя рациональность некоторых комбинаций может вызывать сомнения. Ингибиторы ренина теоретически соответствуют патогенезу РГ, но их клиническая эффективность в данном случае требует дополнительного уточнения. Ключевым фактором лечения РГ является использование высоких доз, способных обеспечить целевое АД. Назначение и дозирование ингибиторов АПФ и диуретиков должно соотноситься с уровнем почечной функции.

К немедикаментозным методам коррекции РГ относятся активация барорефлексов и симпатическая денервация почек: в первом случае стимуляция каротидных областей вызывает активацию парасимпатических и подавление симпатических влияний в целом, во втором случае снижается стимулирующее влияние САС на почечные механизмы. Оба варианта приводят к быстрому и выраженному снижению АД и перспективе нормализации функции РААС [13, 14].

Практические аспекты

Представляется, что при ведении лиц с РГ может быть применен следующий план действий:

1-й этап. Оптимизация стандартной терапии

— выявление лиц, не достигших целевого АД на фоне терапии;

— стандартное обследование для исключения симптоматической АГ;

— коррекция факторов риска и снижения АД стандартной терапией с диуретиками;

— повышение доз до максимальных для данного пациента.

Уточнения:

* у пациентов высокого риска на оптимизацию терапии отводится не более 3-4 месяцев;

* гипертонию вследствие приема лекарств, побочно повышающих АД, не следует относить к резистентной, так как она имеет вторичный характер и ее причины известны.

2-й этап. Синдром резистентной АГ — отсутствие целевого АД на фоне стандартной трехкомпонентной терапии, включая диуретики, позволяет выставить ***синдром резистентной АГ*** в качестве этапного диагноза;

— модификация терапии, включение иАПФ, БРА, диуретиков и антагонистов альдостерона;

— углубленное обследование с целью выявления симптоматической АГ;

— оценка возможного влияния сопутствующих заболеваний на устойчивость к терапии;

— долговременная коррекция образа жизни и факторов риска.

Уточнения:

* в углубленное обследование, вероятно, следует включить: ангиографию и сцинтиграфию почек с уточнением их функции; компьютерную томографию; оценку уровня альдостерона, активности ренина, экскреции кортизола и метанефринов; функциональные пробы для выявления вторичных АГ; выявление синдрома обструктивного апноэ во сне и пр. [15, 16];

* коррекция образа жизни может быть направлена как на снижение риска осложнений, так и на потенциальное снижение резистентности к лечению;

* достижение целевого АД на 2-м этапе позволяет снять диагноз ***синдрома резистентной АГ***, но требует продолжения наблюдения за пациентом.

3-й этап. Резистентная эссенциальная АГ

— сохранение повышенного АД на фоне модифицированной терапии, максимально возможной коррекции факторов риска и исключения симптоматической АГ позволяет выставить в качестве заключительного диагноза ***резистентную эссенциальную АГ***;

— оценка необходимости и возможности добавления к терапии альфа— и бета-блокаторов, а также препаратов центрального действия;

— рассмотрение возможности применения немедикаментозных методов лечения.

Уточнения:

* контроль исполнения врачебных назначений становится критически важным;

* диагноз резистентной эссенциальной АГ предполагает контроль за: состоянием органов-мишеней, динамикой ассоциированных состояний и сопутствующих заболеваний, побочными эффектами терапии;

* достижение целевого АД на 3-м этапе, вероятно, требует сохранения диагноза резистентной эссенциальной АГ, так как ее этиология остается неясной, а возможности для усиления терапии в случае потери контроля над АД практически исчерпаны.

Если целевое АД так и не будет достигнуто, это не следует расценивать как провал лечения. Повышенный риск осложнений и поражение органов-мишеней определяются не столько фактом сохранения повышенного АД, сколько нарушениями нейрогуморальной регуляции. Многоплановое лечение, подавляющее активность РААС и САС, снизит риск сердечно-сосудистых осложнений и замедлит прогрессирование поражения органов-мишеней даже при неполной формальной нормализации АД.

Выводы

Резистентная АГ встречается достаточно часто, представляя значительное затруднение для врача и источник

высокого риска осложнений для пациента. Существующее определение РГ противоречиво и не позволяет уверенно сформулировать тактику ведения таких больных. Разнообразие причин резистентности затрудняет применение единого подхода к лечению пациентов, объединенных этим диагнозом. Недостаточная определенность критериев целевого АД для лиц разных групп может приводить к неоднозначной оценке результатов лечения.

Патогенетический механизм РГ включает стойкую активацию нейрогуморальных систем РААС и САС, формирующих порочный круг и взаимно усиливающих друг друга. Следовательно, потенциально эффективным может оказаться воздействие на все звенья этих систем, доступные медикаментозной коррекции.

Наличие резистентности устанавливается по факту неэффективности стандартного лечения препаратами первого выбора. Ее основными причинами могут быть: неточное выполнение плана лечения, ранее не выявленная симптоматическая АГ, а также истинная резистентность у лиц с эссенциальной АГ.

С целью оптимизации ведения пациентов с РГ предлагается разделить понятие резистентной гипертонии на синдром резистентной АГ и резистентную эссенциальную АГ.

Синдром резистентной АГ выставляется в качестве этапного диагноза всем больным, не достигающим целевого АД на стандартной терапии. Выделение данной группы пациентов имеет три задачи:

— углубленное обследование для возможного выявления симптоматической АГ;

— максимальную коррекцию образа жизни и факторов риска;

— назначение патогенетически обоснованной терапии с целью снижения риска осложнений на время решения первых двух задач.

Обоснованной альтернативой при неэффективности препаратов первого выбора представляются комбинации из иАПФ, БРА, диуретиков и антагонистов альдостерона.

Резистентная эссенциальная АГ выставляется в качестве заключительного диагноза при исключении симптоматического генеза АГ, неэффективной коррекции факторов риска и сохраняющейся устойчивости к ранее модифицированному лечению. Потенциальная многофакторность резистентности предполагает включение в терапию альфа- и бета-блокаторов, а также препаратов центрального действия. Немедикаментозные методы лечения могут оказаться эффективной альтернативой в случаях непреодолимой резистентности к лекарственной терапии.

В случае невозможности достижения целевого АД проводимое лечение будет поддерживать на минимально возможном уровне риск осложнений и интенсивность поражения органов-мишеней, а именно это, в конечном итоге, определяет стратегическую успешность лечения пациентов с РГ.

Выделение синдрома резистентной АГ в качестве этапного диагноза и резистентной эссенциальной АГ в качестве заключительного диагноза позволяет:

— систематизировать и унифицировать обследование и лечение пациентов, устойчивых к терапии, при любой степени и стадии АГ вне зависимости от получаемого лечения;

— определять цель и объем диагностических и лечебных мероприятий на каждом этапе;

— устанавливать достижимые цели терапии и минимизировать ее побочные эффекты;

— сфокусировать динамическое наблюдение на наиболее значимых показателях.

Установление диагноза резистентной эссенциальной АГ предполагает регулярный контроль за состоянием органов-мишеней, динамикой ассоциированных состояний и сопутствующих заболеваний, а также за побочными эффектами терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wolf-Maier K., Cooper R., Kramer H. et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada and the United States // Hypertension. — 2004. — Vol. 43. — P. 10-17.

2. Hajjar I., Kotchen T. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the United States // JAMA. — 2003. — Vol. 290. — P. 199-206.

3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. — 2010. — Vol. 3. — P. 5-26.

4. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // J Hypertens. — 2007. — Vol. 25. — P. 1105-1187.

5. Cushman W., Ford C., Cutler J. et al. Success and predictors of blood pressure control in divers North America settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial // J Clin Hypertens. — 2002. — Vol. 4. — P. 393-404.

6. Van Wijk B., Klungel O., Heerdink E. et al. Rate and determinants of ten-year persistence with antihypertensive drugs // J Hypertens. — 2005. — Vol. 23. — P. 2101-2107.

7. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients // N Engl J Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 142-153.

8. The European trial of on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease // Lancet. — 2003. — Vol. 362. — P. 782-788.

9. Клинические рекомендации. Фармакологический справочник / под ред. И.А. Денисова, Ю.Л. Шевченко. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 1184 с.

10. Taler S., Textor S., Augustine J. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care // Hypertension. — 2002. — Vol. 39. — P. 982-988.

11. Nishizaka M., Zaman M., Calhoun D. et al. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension // Am J Hypertens. — 2003. — Vol. 16. — P. 925-930.

12. Stergiou G., Makris T. et al. Comparison of antihypertensive effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a calcium antagonist and a diuretic in patients with hypertension not controlled by angiotensin receptor blocker monotherapy // J Hypertens. — 2005. — Vol. 23. — P. 883-889.

13. Witkowski A., Prejbisz A., Florczak E. et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea // Hypertension. — 2011. — Vol. 58, № 4. — P. 559-565.

14. Sanchez L., Illig K. et al. Implantable carotid sinus stimulator for the treatment of resistant hypertension: local effects on carotid artery morphology // Ann Vasc Surg. — 2010. — Vol. 24, № 2. — P. 178-184.

15. Somers V., White D., Amin R. et al. Sleep apnea and cardiovascular disease. An AHA // ACCF Scientific Statement. Circulation, published online Jul 28, 2008.

16. Lenders J., Eisenhofer G., Mannelli M. et al. Phaeochromocytoma // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 665-675.

WWW.PMARCHIVE.RU
САЙТ ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»