

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Резистентная артериальная гипертензия имеет высокую распространенность у пациентов с АГ. В статье представлены факторы риска неадекватного ответа на антигипертензивную терапию, дана классификация резистентной АГ, описаны генетические и иммунологические особенности пациентов с резистентной АГ. Большое внимание уделено мероприятиям по организации лечения резистентной АГ: выявлению и коррекции обратимых факторов риска, повышению приверженности пациента к терапии, диагностике и лечению вторичных форм АГ, отмене или снижению дозы сопутствующих препаратов, усугубляющих резистентность к терапии. Охарактеризованы медикаментозные и хирургические подходы к лечению.

Ключевые слова: *резистентная артериальная гипертензия, классификация, диагностика, лечение.*

A. V. Polyanskaya

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION

Resistant arterial hypertension has a high prevalence in patients with arterial hypertension. In the article the risk factors of inadequate response to antihypertensive therapy have been introduced, the classification of resistant arterial hypertension have been given, genetic and immunological features of patients with resistant arterial hypertension have been described. Much attention was paid to the arrangements for the treatment of resistant arterial hypertension: to the identification and correction of reversible risk factors, the improvement patient's adherence to therapy,

to the diagnosis and the treatment of secondary forms of arterial hypertension, dose s canceling or reducing of concomitant drugs which exacerbate the resistance to the therapy. Medical and surgical approaches to treatment have been characterized.

Key words: artical, resistant arterial hypertension, classification, diagnosis, treatment.

Несмотря на очевидные успехи в диагностике и лечении артериальной гипертензии (АГ), отмеченные в последние десятилетия во всем мире, у ряда пациентов, по-прежнему, возникают трудности в достижении целевого артериального давления (АД) даже при использовании трехкомпонентной комбинированной антигипертензивной терапии. В таких случаях речь идет о резистентной АГ. Резистентная (рефрактерная) АГ – это состояние, при котором соблюдение рекомендаций по изменению образа жизни и применение адекватных доз не менее трех антигипертензивных препаратов, включая диуретики, не приводит к целевому АД у пациента [1, 22, 23]. Также следует считать резистентной АГ, если для достижения целевого уровня АД необходимо использование комбинации из четырех и более препаратов [5]. Резистентная АГ – актуальная клиническая проблема, касающаяся не только терапевтов, но и других специалистов – кардиологов, эндокринологов, нефрологов, неврологов, хирургов. Ведь при отсутствии ответа на проводимую антигипертензивную терапию значительно возрастает сердечно-сосудистый риск, а поражение органов – мишеней отличается ранним возникновением и тяжелым течением независимо от этиологии резистентной АГ [30]. Общеизвестно наличие зависимости между уровнем АД и частотой сердечно-сосудистых осложнений, причем адекватное снижение АД в ответ на проводимую терапию ведет к пропорциональному снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, независимо от исходных цифр АД [22].

Прогнозируется увеличение распространенности резистентной АГ в связи с возрастанием продолжительности жизни и ростом заболеваемости сахарным диабетом (СД), ожирением, хронической болезнью почек (ХБП) и синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) [28].

Необходимо различать термин «резистентная АГ» и понятие «неконтролируемая АГ». Это – не синонимы. Резистентная АГ считается контролируемой, если целевой уровень АД достигается применением четырех и более препаратов. В противном случае резистентная АГ оценивается как неконтролируемая [2].

Целенаправленные исследования распространенности резистентной АГ малочисленны. В основном, исследования резистентной АГ проводились в рамках изучения эффективности антигипертензивных препаратов. По данным различных авто-

ров от 5 до 30% пациентов с АГ имеют резистентность к терапии [3, 4, 12, 26, 28, 29]. В специализированных клиниках распространенность АГ составляет 11–30% [9, 19]. У реципиентов трансплантата почки в 6,8% имеется резистентная АГ при стабильной функции почечного трансплантата, главным образом, вследствие повышения систолического АД [11].

Классификация резистентной АГ

Для систематизации причин развития резистентную АГ разделяют на первичную, вторичную, сцепленную с другими заболеваниями (например, с остеохондрозом) и ятрогенную (связанную с неадекватным режимом антигипертензивной терапии или назначением препаратов, повышающих АД или снижающих действие терапии АГ) [3]. Выделяют также псевдорезистентную АГ и истинную резистентную АГ (эссенциальную или вторичную, симптоматическую). Истинная резистентная АГ встречается в 5–30% случаев АГ [37]. На долю вторичной АГ приходится 5–10% пациентов с резистентностью к антигипертензивной терапии [7, 9, 36].

Клинические особенности пациентов с резистентной АГ

Важной характеристикой резистентной АГ является сохранение, в основном, неконтролируемого систолического АД (САД). Так, исследование ALLHAT показало, что лечение АГ сопровождалось снижением САД менее 140 мм рт. ст. только у 67% пациентов, тогда как достижение целевого уровня диастолического артериального давления (ДАД) менее 90 мм рт. ст. наблюдалось у 92% обследованных [12]. Аналогичные данные были получены во Фремингемском исследовании: пациенты достигали целевого САД менее 140 мм рт. ст. в 49% случаев, а ДАД менее 90 мм рт. ст. регистрировать на фоне лечения АГ у 90% пациентов [16].

Самыми сильными предикторами недостаточного ответа на терапию являются возраст (старше 75 лет), наличие у пациента гипертрофии левого желудочка и ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м²). Следующими по значимости факторами, способствующими рефрактерному течению АГ, выступают высокое исходное САД (более 160 мм рт. ст.), табакокурение, избыточное потребление поваренной соли, ХБП с креатинином более 1,5 мг/дл, СД, принадлежность к негроидной расе и женский пол [31].

Генетические особенности резистентной гипертензии

Количество последований генетической детерминированности резистентной АГ незначительно. Так, в Финляндии был проведен скрининг 347 пациентов с резистентной АГ, имеющих мутацию β - и γ -субъединиц эпителиального натриевого канала (ENaC) [13]. Мутация этих субъединиц вызывает синдром Лиддла – редкую моногенную форму АГ, ассоциированную с низкой активностью ренина и низким уровнем альдостерона плазмы крови. В группе пациентов с резистентной АГ чаще выявлялся вариант гена 2β ENaC и γ ENaC по сравнению с нормотензивной контрольной группой. Наличие этих генных вариантов ассоциировалось с повышенной экскрецией калия относительно уровня ренина плазмы крови. В метаболизме кортизола и кортикостерона существенную роль играет фермент CYP 3A5. Специфический аллель этого фермента (CYP 3A5*1) у представителей афроамериканцев был ассоциирован с более высоким уровнем САД у нормотензивных лиц и пациентов с АГ, резистентной к терапии [28]. У представителей европеоидной расы, имеющих генотип CYP 3A5*3/*3 (низкая экспрессия CYP 3A5) выявлены достоверно более высокие значения АД по сравнению с пациентами с высокой экспрессией CYP 3A5 [16]. Известно, что для поддержания тонуса сосудов в нормальном состоянии необходима достаточная биодоступность эндотелиального оксида азота (NO), синтезированного изоформой синтеза NO (NOS 3). Показано, что пациенты с генотипом 786CC NOS 3, ассоциированным со снижением активности промотора NOS 3, имеют более высокий риск развития резистентной АГ [8]. Однако авторы справедливо считают, что резистентная АГ – полифакторный синдром, в механизме развития которого существенную роль играет полиморфизм других генов, а также факторы окружающей среды.

Иммунологические аспекты резистентной АГ

В настоящее время считается доказанным более частое выявление антител-агонистов к α_1 -, β -адренергическим, AT_1 -рецепторам и рецепторам фактора роста тромбоцитов (PDGFR α) у пациентов с резистентной АГ, по сравнению с нормотензивными лицами [27]. Воздействие на вышеперечисленные рецепторы вызывает различные сердечно-сосудистые эффекты, ассоциированные с подъемом АД и отсутствием ответа на антигипертензивную терапию.

Псевдорезистентность

Псевдорезистентной является АГ, обусловленная низкой приверженностью к лечению, ошибками при измерении АД и эффектом «белого халата».

Приверженность к терапии (комплаентность) – это способность пациента точно следовать рекомендациям врача в отношении приема лекарственных препаратов и модификации образа жизни. Низкая комплаентность – одна из основных причин отсутствия контроля АД. Установлено, что в течении 1 года после выявления АГ приблизительно 40% пациентов прекращают прием антигипертензивных препаратов, в течении 5–10-летнего наблюдения менее 40% пациентов с АГ продолжают назначенное лечение. Низкая приверженность пациента к лечению обычно обусловлена недостаточной его осведомленностью о проблеме АГ, нелюбовью к «химии», разочарованием во врачах, экологическим фактором, невысоким культурным уровнем пациента, мнестическими расстройствами, назначением большого количества антигипертензивных препаратов, их побочным действием, неадекватным дозированием, нерациональными комбинациями препаратов, несвоевременной коррекцией врачом дозы или режима лекарственных средств. Неадекватность антигипертензивной терапии обнаруживается в 58% случаев резистентной АГ [29].

Неправильное измерение АД может вести к постановке ошибочного диагноза резистентной АГ. Наиболее распространенными нарушениями правил измерения АД являются: использование слишком маленькой манжеты для данного пациента, измерение АД без достаточного предварительного отдыха, быстрое выпускание воздуха из манжеты, измерение АД на одной руке, аускультация до пальпаторной оценки артерии. У лиц пожилого и старческого возраста может наблюдаться псевдорезистентность в связи с выраженным атеросклерозом и кальцификацией плечевой и лучевой артерий. Для достижения компрессии уплотненной и утолщенной артерии требуется более высокое давление в манжете, выше истинного, что сопровождается завышением цифр САД. Псевдорезистентная АГ у пожилых характеризуется более высоким уровнем АД в плечевой артерии по сравнению с давлением на ногах, стабильной систолической АГ при отсутствии поражения органов-мишеней, кальцификацией плечевой и других артерий по данным рентгенологического и ультразвукового исследований, симптоматикой гипотензии на фоне антигипертензивной терапии при отсутствии выраженного снижения АД, что часто расценивается

врачами как усугубление неврологической симптоматики дисциркуляторной энцефалопатии. Псевдогипертензия пожилых может быть выявлена по наличию симптома Ослера. Он положителен, если плечевая артерия пальпируется даже при превышении САД над внутриманжеточным давлением. Окончательный диагноз можно поставить лишь после внутриартериального (с помощью катетера) измерения АД, но этот метод мало применим в клинической практике.

Эффект «белого халата» («офисная» гипертензия) определяется как повышение АД, измеренного во время приема врача при нормальных значениях вне офиса. Для исключения гипертензии «белого халата» назначается амбулаторное мониторирование АД, а также самостоятельное измерение АД пациентом в домашних условиях с ведением дневника. Считается, что «офисное» АД, равное 140/90 мм рт. ст., примерно соответствует уровню АД 130–135/80–85 мм рт. ст., измеренному в домашних условиях. Эффект «белого халата» распространен у лиц с резистентной АГ в 6–38% случаев и чаще встречается у пожилых [10, 24, 29].

Причинами резистентности АГ могут быть отсутствие или недостаточная модификация образа жизни: наличие ожирения, злоупотребление алкоголем, табакокурение, чрезмерное потребление поваренной соли, нерациональное питание, низкая физическая активность.

Ожирение способствует более тяжелому течению АГ. Оно приводит к гиперинсулинемии, которая является патогенетическим механизмом развития АГ. Показано, что при увеличении массы тела на 10% происходит повышение САД, в среднем, на 6,5 мм рт. ст. [16]. Ожирение вызывает задержку выведения натрия из организма, повышение активности симпатoadренальной и ренин-ангиотензиновой систем, но до конца механизмы развития резистентной АГ при ожирении не изучены.

Злоупотребление алкоголем индуцирует возникновение АГ и способствует резистентности к антигипертензивной терапии. Проведение анализа течения АГ у пациентов, употребляющих алкоголь, выявило, что контроль АД у них был значительно хуже по сравнению с гипертензивными пациентами, не употребляющими алкоголь.

Курение вызывает спазм артерий, способствует преходящему повышению АД и значительным его колебаниям. Если пациент выкуривает большое количество сигарет, то длительность эпизодов АГ увеличивается. Также известно, что курение приводит к уменьшению антигипертензивного действия β-адреноблокаторов.

Существует линейная связь между употреблением поваренной соли и уровнем АД. Избыток соли в пище способствует развитию резистентной АГ, что связывают с активацией симпатической нервной системы, повышением внеклеточного объема жидкости и возрастанием периферического сосудистого сопротивления при чрезмерном потреблении соли. Избыточное потребление поваренной соли не только способствует повышению АД, но и вызывает снижение эффективности антигипертензивных препаратов, особенно ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) и диуретиков [24].

Важной частью обследования пациента с резистентной АГ является выявление ее вторичных форм, что может повлечь необходимость выполнения дополнительных лабораторных и инструментальных тестов. Наиболее частыми причинами резистентной АГ являются СОАС, ренопаренхиматозные заболевания, стенозы почечных артерий, первичный альдостеронизм, а к редким формам относят феохромоцитому, болезнь Кушинга, гиперпаратиреоз, коарктацию аорты, опухоли мозга и другие [28]. Для исключения СОАС используют Эпвортский опросник и полисомнографию. Обследование почек включает в себя изучение мочевого осадка, оценку наличия микроальбуминурии и протеинурии, уровня креатинина и расчет скорости клубочковой фильтрации. Для скрининга вазоренальной АГ используется ультразвуковая доплерография почечных артерий и мультиспиральная компьютерная томография. Выявление эндокринных АГ основывается на исследовании плазмы крови на содержание альдостерона, ренина, метанефрина и норметанефрина, гормонов щитовидной железы, анализах суточной мочи на экскрецию метанефринов и кортизола. Для уточнения диагноза коарктации аорты проводят эхокардиографию, мультиспиральную компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, аортографию.

Лечение резистентной АГ

В связи с полифакторностью этиологии резистентной АГ обязательными условиями ее лечения являются:

1. Выявление факторов риска резистентной АГ, их возможная коррекция и проведение мероприятий по модификации образа жизни.
2. Диагностика и лечение заболеваний, приводящих к вторичной АГ.
3. Отмена или уменьшение при возможности дозы сопутствующих лекарственных препаратов, побочным действием которых является повышение

□ Клинический обзор

ние АД, или уменьшающих эффективность терапии резистентной АГ.

4. Оптимизация комбинированной антигипертензивной терапии.

Для обеспечения медикаментозных мероприятий важен авторитет врача, необходимо вовлекать в процесс лечения не только пациента, убеждая его в необходимости постоянного лечения и рекомендуя вести дневник самоконтроля АД, но и использовать воздействие членов семьи пациента на изменение его образа жизни. Работа медицинских сестер, терапевтов, кардиологов, фармацевтов и диетологов должна быть направлена на поощрение и поддержку приверженности пациента к терапии. Пациентам с резистентной АГ показано выполнение суточного мониторирования АД для исключения гипертензии «белого халата».

Необходимо проводить коррекцию обратимых факторов риска резистентной АГ: снижение веса при его избыточности, прекращение или значительное уменьшение употребления спиртных напитков, отказ от курения, ограничение употребления соли, соблюдение диеты, регулярные физические нагрузки.

Снижение массы тела у пациентов с избыточным весом является сложной задачей, но каждые «потерянные» 10 кг массы тела сопровождаются уменьшением уровня САД на 6 мм рт. ст., а ДАД – на 4,2 мм рт. ст. [28]. Рекомендовано снижение массы тела до индекса массы тела 25 кг/м² и значений окружности талии 102 см у мужчин и 88 см у женщин и менее [23].

Полный отказ от употребления алкоголя пациентами с АГ в течение 1 месяца приводит к снижению суточных значений САД и ДАД на 7,2 мм рт. ст. и 6,6 мм рт. ст. соответственно [17]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2013 г. при АГ необходимо ограничение потребления алкоголя до количества не более, чем 20–30 г по этанолу в сутки для мужчин и не более 10–20 г в сутки для женщин, а в течение недели суммарная доза потребления алкоголя у мужчин не должна превышать 140 г, а у женщин – 80 г [20]. Однако при отсутствии должного контроля АД показано полное воздержание от употребления алкоголя.

Курение является одним из основных факторов риска многих сердечно-сосудистых заболеваний, таких, как стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт, атеросклероз периферических артерий и других. Каждому курящему пациенту следует разъяснять вред курения и давать рекомендации по отказу от этой пагубной привычки. В случае необходимости следует назначать пациентам заместительную терапию никотином, а также бу-

пропион и варенициклин. На контроль АД может оказывать и пассивное курение, о чем пациент должен быть проинформирован [6].

Пациентам с АГ рекомендуется потреблять не более 5 г поваренной соли в сутки. Показано, что такое снижение потребления соли приводит к снижению САД на 4–5 мм рт. ст. при наличии АГ и на 1–2 мм рт. ст. у нормотензивных лиц Э [18, 21, 25]. Современный же человек во многих странах мира потребляет, в среднем, 9–12 г соли в сутки. Влияние ограничения употребления соли на течение АГ более выражено у пациентов в возрасте старше 60 лет, страдающих СД и ХБП [23].

Регулярные аэробные нагрузки ведут к снижению САД и ДАД у пациентов с АГ соответственно на 6,9 и 4,9 мм рт. ст. [14]. Умеренная регулярная физическая активность способствует снижению смертности пациентов с АГ на 20% [33]. Рекомендуются физические упражнения с умеренной аэробной нагрузкой как обязательный компонент повседневной жизни пациента: ходьба, плавание, продолжительностью не менее 30 минут в день в течение 5–7 минут в неделю [20]. Однако в период высокого АД физические упражнения не показаны.

Пациентам с АГ рекомендуется употреблять в пищу 300–400 г овощей и свежих фруктов в сутки, молочные продукты низкой жирности, клетчатку, крупы, цельные злаки, растительные белки, рыбу – не реже 2 раз в неделю и ограничить употребление продуктов животного происхождения.

При подтверждении вторичного генеза АГ проводится соответствующее лечение, специфичное для основного заболевания.

Пациентам с резистентной АГ необходимо попытаться отменить или хотя бы снизить дозы препаратов, которые обладают прессорным действием (нестероидных противовоспалительных средств, комбинированных оральных контрацептивов, глюкокортикостероидов, адреномиметиков, психостимуляторов, циклоспорина, препаратов эритропоэтина и других).

Медикаментозная терапия резистентной АГ должна быть индивидуальной, с учетом сопутствующих заболеваний и предшествующего лечения. По данным доказательной медицины, обобщенным в Европейских Рекомендациях по лечению АГ 2013 г., какого-либо преимущества в снижении уровня АД у представителей основных классов антигипертензивных препаратов не отмечено [23]. Вопрос комбинирования трех и более препаратов еще недостаточно изучен, так как нет крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований тройной комбинации. В трехкомпонентной схеме препараты

объединены на теоретической основе. Однако в связи с тем, что многим пациентам, страдающим резистентной АГ, назначается, как правило, большое количество препаратов различного механизма действия, предлагается в каждом конкретном случае оценить их гипотензивный эффект и при его недостаточности или отсутствии отменить «старое» лечение и подбирать фармакотерапию заново для исключения малоэффективных и «лишних» антигипертензивных средств. Как правило, оптимизацию лечения начинают с назначения полноразовой трехкомпонентной схемы, включающей диуретик, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецептора ангиотензину II и блокатор «медленных» кальциевых каналов. При недостаточном контроле уровня АД можно усилить диуретический компонент лечения, добавляя в эту схему антагонисты минералокортикоидных рецепторов – спиронолактон, эплеренон, амилорид, а при наличии у пациента хронической почечной недостаточности – петлевые диуретики (фуросемид или торасемид) и/или назначать на фоне трехкомпонентной схемы другие препараты (бета-адреноблокаторы, альфа-адреноблокаторы). Агонисты имидазолиновых рецепторов часто не оказывают существенного действия на уровень АД при их использовании в 5–6-компонентной схеме терапии [23]. Для повышения комплаентности пациента к медикаментозному лечению могут назначаться различные фиксированные комбинации. Это способствует взаимоусилению эффектов отдельных препаратов. Мета-анализ Wald D., 2009 г. (10 698 пациентов) показал, что комбинация двух препаратов в одном превосходит в 5 раз эффект удвоения дозы монотерапии в отношении снижения уровня АД.

При неэффективности консервативного лечения можно рассмотреть вопрос о проведении пациенту симпатической денервации почечных артерий [23]. Этот новый метод в настоящее время продолжает изучаться, в том числе, и в Республике Беларусь, но уже накоплен определенный опыт, свидетельствующий о его эффективности у некоторых пациентов с резистентной АГ. Активно изучается также в лечении пациентов с резистентной АГ процедура электрической стимуляции барорецепторов каротидного синуса. Исследуются и другие инвазивные подходы: создание артерио-венозной фистулы и хирургическая невровазкулярная декомпрессия [32]. Показаниями к применению инвазивных методик является наличие у пациента истинной резистентной АГ с уровнем офисного АД, равным или выше 160/110 мм рт. ст. и высокими показателями АД при суточном его мониторинге [23].

Таким образом, резистентность к антигипертензивной терапии можно преодолеть, применяя индивидуальный подход к диагностике и лечению резистентной АГ. Консервативные методы лечения этой патологии, включающие многокомпонентную немедикаментозную и комбинированную медикаментозную терапию являются на сегодняшний день методами «первой линии». Хирургическое лечение должно проводиться на их фоне.

Литература

1. *Диагностика и лечение артериальной гипертензии / Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов* // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5–27.
2. *Козловская, И. Л. Лечение резистентной артериальной гипертензии: новые перспективы / И. Л. Козловская, О. С. Булкина, Ю. А. Карпов* // Кардиология. – 2012. – № 25. – С. 1238–1243.
3. *Ливенцева, М. М. Виды рефрактерности к антигипертензивной терапии и возможные пути ее преодоления / М. М. Ливенцева, Т. А. Нечесова* // Медицинские новости. – 2013. – № 4. – С. 33–37.
4. *Проект Регистр резистентной АГ (Регата) И. Е. Чазова [и др.]* // Клиническая нефрология. – 2009. – № 2. – С. 52–54.
5. *Резистентная артериальная гипертензия: диагностика, тактика и лечение / Научный доклад Профессионального комитета по профессиональному образованию при Совете по исследованиям в области повышенного артериального давления* // Артериальная гипертензия СПб. – 2008. – Т. 14, № 3. – С. 187–202.
6. *Acute effects of passive smoking on blood pressure and heart rate in healthy females / M. Yarlioglu [et al.]* // Blood Press Monit. – 2010. – Vol. 15. – P. 251–256.
7. *Andersson, O. Management hypertension: clinical and hemodynamic studies with special reference to patients refractory to treatment / O. Andersson* // Acta Med. Scand. Suppl. – 1977. – Vol. 617. – P. 1–62.
8. *Association between T786C NOS3 polymorphism and resistant hypertension: a prospective cohort study / I. Gruz-Gonzales [et al.]* // BMC Cardiovasc. Disord. – 2009. – Vol. 9. – P. 35.
9. *Bencheffrits, S. Normokaliemichuperaldoosteronism in patients with resistant hypertension / S. Bencheffrits, J. Bethin, E. Podjarny* // Isr. Med. ASSOS. J. – 2002. – Vol. 1. – P. 17–20.
10. *Brown, M. A. Is resistant hypertension really resistant? / M. A. Brown, M. J. Buddle, A. Martin* // Am J Hypertens. – 2001. – Vol. 14, № 12. – P. 1263–1269.
11. *Clinical and epidemiological characteristics of refractory hypertension in renal transplant patients / M. GagoFraila [et al.]* // Transplant Proc. – 2009. – Vol. 41. – P. 2132–2133.
12. *Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring / A. De la Sierra A. [et al.]* // Hypertension. – 2011. – Vol. 57. – P. 171–174.
13. *Common variants of the beta and gamma subunits of the epithelial sodium channel and their relation of the plasma renin and aldosterone levels in essential hypertension / T. Hannila-Handelberg [et al.]* // BMC Medical Genetics. – 2005. – Vol. 6, № 4 doi: 10.1186/1471-2350-6-4.

Клинический обзор

14. Cornelissen, V. A. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms and cardiovascular risk factors / V. A. Cornelissen, R. H. Fagard // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 46. – P. 667–675.
15. CYP 3A5 genotype is associated with elevated blood pressure / M. F. Fromm [et al.] // *Pharmacogenet. Genomics*. – 2005. – Vol. 15, № 10. – P. 737–741.
16. *Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community* / D. M. Lloyd-Jones [et al.] // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 36. – P. 594–599.
17. *Effecto falcokolabstinenceonbloodpressure: assesmentby 24-hourambulatory blood pressure monitoring* / M. T. Aguilera [et al.] // *Hypertension* 1999. – Vol. 33, № 2. – P. 653–657.
18. *Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial* / E. Pimenta [et al.] // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 54. – P. 475–481.
19. *Evaluation and treatment of resistant hypertension* / J. A. Slond [et al.] // *Cardio Cogly Journal*. – 2007. – Vol. 14, № 4. – P.329–339.
20. *Fagard, R. H. Exercise therapy in hypertensive cardiovascular disease* / R. H. Fagard // *ProgCardiovasc Dis*. – 2011. – Vol. 53. – P. 404–411.
21. *Graudal, N. A. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol and triglyceride (Cochrane Review)*. N. A. Graudal, T. Hubeck-Graudal, G. Jurgens // *Am J. Hypertens*. – 2012. – Vol. 25. – P. 1–15.
22. *Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESH)/G. Mancia [et al.] // J. Hypertens*. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.
23. *Guidelinesfor the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESH)/ G. Mancia [et al.] // J. Hypertens*. – 2013. – Vol. 31. – P. 1281–1357.
24. *Kaplan, N. Systolic Blood Pressure a determinant of Comorbidity* / N. Kaplan // *USA: Science Press*. – 2004. – 52 p.
25. *Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials* / H. O. Dickinson [et al.] // *J. Hypertens*. – 2006. – Vol. , № 24. – P. 215–233.
26. *Perseill, S. D. Prevalence of resistant hypertension in United States, 2003 – 2008* / S. D. Perseill // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57. – P. 1076–1080.
27. *Potential relevance of x1-adrenergic receptor auto-antibodies in refractory hypertension* / K. Wenzel [et al.] // *PLoS ONE*. – 2008. – Vol. 3, № 11. – P. 3742.
28. *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.* / D. A. Calhoun [et al.] // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 51. – P. 1403–1419.
29. *Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts* / J. P. Garg [et al.] // *Am J. Hypertens*. – 2005. – Vol. 18, № 5. – P. 619–626.
30. *Risk of cardiovascular disease associated with refractory hypertension in renal transplant recipients* / G. Fernandez-Fresnedo [et al.] // *Transplant Proc*. – 2010. – Vol. 42. – P. 2908–2909.
31. *Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering and Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* / W. C. Cushman [et al.]// *J Clin. Hypertens*. – 2002. – Vol. 4. – P. 393–404.
32. *Temporary reduction of blood pressure and sympathetic nerve activity in hypertensive patients after microvascular decompression* / H. Frank H [et al.] // *Stroke*. – 2009. – Vol.40. – P. 47–51.
33. *The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review* / A. Rossi [et al.] // *J. Hypertens*. – 2012. – Vol. 30. – P. 1277–1288.
34. *Tobe, S. W. Resistant hypertension* / S. W. Tobe, R. Lewamczuk // *Can. J. Cardiol*. – 2009. – Vol. 25, № 5. – P. 315–317.
35. *Twenty four ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension* / E. S Muxfeldt[et al.] // *Blood Press Monit*. – 2003. – Vol. 8, № 5. – P. 181–185.
36. *Vidt, D. G. Contributing factors resistant hypertension: Truly refractory discase in rarely found in a properly conducted workup* / D. G. Vidt // *Postgrad. Med*. – 2000, May I. – Vol. 107. – P. 5.
37. *Viera, A. J. Evaluation and management of the patients with difficult-to-control or resistant hypertension* / A. J. Viera, A. L. Hinderliter// *American Family Physician*. – 2009. – Vol. 79, № 10. – P. 863–869.