

Оптимизация комбинированной антигипертензивной терапии при резистентной артериальной гипертензии

И.В. Емельянов, А.О. Конради

ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия

Емельянов И.В. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; Конради А.О. — заместитель директора ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ по научной работе, доктор медицинских наук, профессор.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: 8 (812) 702–33–37. E-mail: ahleague@mail.ru (Конради Александра Олеговна).

Резюме

В статье рассматривается проблема лечения пациентов с резистентной артериальной гипертензией, представлены современные подходы к подбору комбинированной терапии, использованию рациональных комбинаций препаратов.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, комбинированная терапия, блокада ренин-ангиотензиновой системы, бета-адреноблокаторы.

Rational combination therapy in resistant arterial hypertension

I.V. Emelyanov, A.O. Konradi

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. Phone: 8 (812) 702–33–37. E-mail: ahleague@mail.ru (Alexandra O. Konradi, MD, PhD, Professor, the Assistant Director for Research, the Head of the Hypertension Research Department at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, the President of Antihypertensive League).

Abstract

The article reviews therapy in drug-resistant hypertension. Current therapeutic approaches to treatment and rational combination therapy are discussed.

Key words: resistant arterial hypertension, combination therapy, renin-angiotensin system blockade, prognosis, beta-blockers.

Статья поступила в редакцию: 10.10.11. и принята к печати: 19.10.11.

Актуальность

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска, предрасполагающим к развитию фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, несмотря на очевидные успехи в ее лечении, достигнутые в последние десятилетия [1]. Так, по данным исследования NHANES распространенность АГ в популяции США увеличилась с 23,9 (1988–1994 годы) до 29 % (2007–2008 годы). При этом частота достижения целевых показателей артериального давления (АД) среди пациентов с АГ, проживающих в Северной Америке, в аналогичный период также возросла почти в 2 раза — с 27,3 до 50,1 % [2]. Трудности в достижении целевого уровня АД даже при использовании комбинированной терапии наблюдаются достаточно часто, и распространенность неконтролируемой

АГ повышается с возрастом, при сопутствующем ожирении, сахарном диабете, хронической болезни почек и/или при наличии синдрома обструктивного апноэ во время сна [3]. Распространенность истинно резистентной АГ составляет по различным данным от 2 до 15 % больных, а по России данные практически отсутствуют. При этом результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что частота достижения целевого уровня АД среди жителей России, страдающих АГ, по самым оптимистичным оценкам не превышает 15 % [4].

Согласно данным большинства специализированных клиник, среди причин резистентности АГ к терапии на первом месте оказывается неоптимальный режим терапии, косвенно связанный с врачебной инертностью и невысокой приверженностью пациентов к лечению [5].

Основу успешной коррекции АД в большинстве случаев рефрактерной АГ составляет грамотная рациональная комбинированная антигипертензивная терапия. По данным исследования ALLHAT [6], менее, чем у половины (49 %) участников целевые уровни АД были достигнуты с помощью одного или двух лекарственных средств. Остальные пациенты (приблизительно 50 %) нуждались в трех и более препаратах для надлежащего контроля АД. Рациональное сочетание препаратов обеспечивает снижение АД до целевых значений у подавляющего большинства пациентов, однако до 5 % больных не могут достичь желаемого результата терапевтическими средствами и требуют альтернативных подходов к лечению.

В соответствии с данными многоцентровых клинических исследований, обобщенных в обновленных Европейских Рекомендациях по лечению АГ (2009), каких-либо существенных преимуществ в отношении собственно снижения АД представители основных классов антигипертензивных препаратов не имеют [7]. Согласно определению научного комитета American Heart Association (2008), под резистентной АГ понимают отсутствие целевого АД при применении трех препаратов в адекватных дозах при обязательном назначении диуретика [3]. Большинство экспертов сегодня полагают, что только в том случае, если пациент получает терапию тремя препаратами в максимальных дозах и один из них — диуретик, мы вправе говорить о рефрактерности к терапии [3]. Но это не означает, что рациональная комбинация четырех и более препаратов не приведет к должному снижению АД. Таким образом, проблема выбора оптимальной терапевтической тактики у больных с резистентной АГ в большинстве случаев сводится к искусству многокомпонентной терапии с назначением в различных комбинациях всех основных и вспомогательных классов препаратов. При этом серьезных исследований по оценке эффективности и состава такой терапии не проводилось, и вопрос о порядке назначения тех или иных групп препаратов и последовательности составления комбинаций до сих пор остается открытым. Ниже рассматривается роль и особенности каждого класса антигипертензивных препаратов при резистентной АГ.

Блокаторы кальциевых каналов в составе комбинированной терапии резистентной АГ

Как уже говорилось выше, рекомендации по использованию рационального комбинированного лечения с применением трех и более препаратов носят в основном эмпирический характер и основываются на наблюдениях в малых группах [3]. Представляется наиболее целесообразной комбинированная терапия с использованием препаратов с разными механизмами действия. С точки зрения имеющихся данных максимально рациональной, а также хорошо переносимой является комбинация следующих групп препаратов: блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов к ангиотензину (БРА)], антагонистов кальция

(АК) и тиазидного диуретика [8]. Комбинированное лечение для профилактики и преодоления резистентности АД подразумевает, что антигипертензивные препараты имеют различные взаимно дополняющие механизмы действия, потенцирующие эффекты снижения АД. В идеале при комбинированной терапии улучшается профиль переносимости и снижается частота развития побочных эффектов. В исследованиях Syst-Eur [9], Syst-China [10] и HOT [11] использовали сочетание дигидропиридинового АК и ИАПФ. В исследовании ASCOT также было показано преимущество комбинации ИАПФ периндоприла и АК дигидропиридинового ряда амлодипина перед комбинацией тиазидного диуретика с β -адреноблокатором (β -АБ) в отношении предупреждения сердечно-сосудистых осложнений [12]. Более того, недавно были опубликованы данные, что первоначально назначенная терапия сочетанием ИАПФ и АК привела к существенному снижению риска развития резистентной АГ [13].

В исследовании ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) проверялась гипотеза о том, что у больных АГ высокого риска терапия ИАПФ беназеприлом в сочетании с дигидропиридиновым АК амлодипином более эффективно предотвращает сердечно-сосудистые события, чем комбинация того же ИАПФ и гидрохлортиазида [14]. Средние показатели АД, достигнутые к финалу исследования, практически не различались и составили 131,6/73,3 мм рт. ст. у принимавших ИАПФ в комбинации с АК и 132,5/74,4 мм рт. ст. у принимавших ИАПФ в комбинации с гидрохлортиазидом. Целевой уровень АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) был достигнут у 75,4 и 72,4 % пациентов групп ИАПФ + АК и ИАПФ + диуретик соответственно. Комбинация АК и ИАПФ обеспечила дополнительное по сравнению с комбинацией ИАПФ с гидрохлортиазидом снижение риска любого сердечно-сосудистого осложнения и сердечно-сосудистой смерти на 22 %. Благодаря этим двум крупным исследованиям АК в сочетании с ИАПФ стали сегодня ведущей двойной комбинацией в лечении АГ, что дает такое сочетание рациональной основой многокомпонентной терапии резистентных форм. Но ни одно из этих исследований не изучало результатов тройной терапии и тем более терапии, основанной на препаратах 4–5 классов и более.

Назначение АК у больных с резистентной АГ должно проводиться в адекватных дозах, включая максимально допустимые, и преимущество должно отдаваться препаратам с максимальной силой антигипертензивного эффекта, таким как нифедипин. Бесспорно, что нифедипин может назначаться только в форме с контролируемым высвобождением для однократного приема в день (в частности Кордафлекс РД, 40 мг, Эгис, Венгрия). Оправдано также применение амлодипина в дозе 10 мг в сутки. Следует упомянуть, что Кардиопин (Эгис, Венгрия) — единственный в России препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью оригинальному амлодипину [15].

Весьма существенной проблемой при лечении АК дигидропиридинового ряда, требующей внимания

клинициста, является рефлекторная стимуляция симпатической нервной системы, в частности, развитие тахикардии. Закончившиеся за последние годы крупные контролируемые исследования подтвердили безопасность АК дигидропиридинового ряда [16–17]. Ни в одном из исследований не было выявлено отрицательного влияния препаратов на прогноз жизни больных по сравнению с другими антигипертензивными препаратами. Если дигидропиридины сравнивали с плацебо, то их положительный эффект на прогноз заболевания был совершенно очевиден. Подобные преимущества справедливы для дигидропиридинов 2–3 поколения пролонгированного действия или дигидропиридинов в лекарственных формах длительного высвобождения.

Роль блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении больных резистентной АГ

При повышении активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в силу различных причин (преимущественно с участием ангиотензина II) происходит вазоконстрикция, выведение натрия с мочой снижается в связи с увеличением его реабсорбции, и АД значительно повышается [18, 19]. Почки в этом процессе играют одну из центральных ролей, особенно при резистентных формах АГ, часто сочетающихся с ожирением, сахарным диабетом, нарушениями дыхания во время сна [20, 21]. В подобных ситуациях происходит истощение компенсаторных механизмов (гиперфильтрации, дилатации артериол в почках) и повреждается гломерулярный барьер, приводя в итоге к снижению клубочковой фильтрации и нарушению функции почек. Адекватная блокада РААС — один из ключевых механизмов преодоления резистентности к антигипертензивной терапии у больных АГ. Большинство таких пациентов требует применения высоких доз ИАПФ и БРА, а в ряде работ продемонстрирована возможность успешного их сочетанного применения.

Европейские рекомендации (2007) четко определили преимущественные показания для назначения ИАПФ в качестве антигипертензивных препаратов, подчеркивая их эффективность при сочетании АГ с перенесенным инфарктом миокарда, особенно в случаях дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, у больных с диабетической и недиабетической нефропатией, протеинурией и микроальбуминурией, а также при метаболическом синдроме [8]. Среди всех ИАПФ только рамиприл доказал эффективность в отношении снижения риска смерти, риска развития инфаркта миокарда и инсульта при всех клинических проявлениях атеросклероза: ишемической болезни сердца (ИБС), нарушениях мозгового кровообращения, поражении периферических артерий [22]. Рамиприл — единственный ИАПФ, который в исследовании SECURE показал прямой антисклеротический эффект [23]. Вот почему рамиприл — единственный ИАПФ, который в России и США имеет зарегистрированное показание «снижение риска инфаркта, инсульта и сердечной смерти у больных высокого сердечно-сосудистого

риска» [24]. В России рамиприл представлен препаратом под торговым названием Хартил (Эгис, Венгрия), который в исследованиях подтвердил терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату [25]. С позиций 2011 года, после выхода в свет последнего метаанализа [26], еще более укрепились позиции именно этого класса антигипертензивных препаратов в терапии пациентов с ИБС, а позиции БРА несколько ослабели.

Накапливается все больше данных о том, что комбинация длительно действующего дигидропиридинового АК и БРА эффективно снижает АД, в том числе и у пациентов с тяжелой АГ [27–29]. Однако исследований по применению этого класса препаратов у пациентов с резистентной АГ специально не проводилось и, по современным представлениям, наибольший эффект следует ожидать в отношении профилактики мозгового инсульта, но не коронарных событий.

Таким образом, по современным представлениям эффективная эмпирическая комбинированная антигипертензивная терапия резистентной АГ при отсутствии противопоказаний должна включать АК и блокатор РАС — препараты, обладающие прямым и опосредованным вазодилатирующим действием. Вместе с тем, как отмечено в обзоре Hirsch S. (2007), многие пациенты с рефрактерной АГ принимают несколько вазодилаторов, однако все равно не достигают целевого уровня АД, относясь, таким образом, к категории резистентных к вазодилаторам [30]. В данной клинической ситуации следует рассматривать необходимость присоединения или наращивания дозы диуретиков для снижения внутри- и внесосудистого объема плазмы, а также обеспечения адекватной β-адреноблокады и применения дополнительных препаратов.

Роль диуретиков в лечении резистентной АГ

Как уже упоминалось выше, в большинстве рекомендаций мочегонные средства рассматриваются в качестве обязательного компонента лечения рефрактерной к терапии АГ. Уже первое определение резистентной АГ, данное Gifford R. (1978), констатировало необходимость применения диуретиков в схемах лечения заболевания [31]. Эти рекомендации основаны на представлении о том, что одним из ведущих патогенетических механизмов резистентности АД к терапии является задержка натрия и жидкости и увеличение объема циркулирующей плазмы [32–33]. Такое видение проблемы было подтверждено и при исследовании гемодинамических показателей у больных резистентной АГ, проведенных в клинике Мейо [34].

В большинстве подобных случаев наиболее рациональным на первом этапе представляется применение тиазидных диуретиков. Безусловно, диуретики используются в составе комбинированной терапии, в том числе в составе фиксированных лекарственных комбинаций, что повышает приверженность к лечению. Чаще всего используются фиксированные комбинации ИАПФ и тиазидных диуретиков, суточная доза таких комбинированных препаратов может быть больше, чем стандартно используемая. Учитывая описанные выше преимущества

рамиприла, интересной представляется комбинация данного ИАПФ и гидрохлортиазида (Хартил Д, Эгис, Венгрия). ИАПФ и диуретик потенцируют антигипертензивное действие друг друга и снижают риск таких побочных эффектов, как гипер- или гипокалиемия.

Данные многочисленных клинических исследований свидетельствуют о более выраженной антигипертензивной эффективности комбинированной терапии, включающей тиазидные диуретики, которые заметно улучшают контроль АД при их сочетании с антигипертензивными препаратами большинства (если не всех) классов. В кооперативном исследовании ветеранов Veterans Affairs Single Drug Therapy Cooperative Study пациентам, у которых не удавалось достичь целевого уровня АД (диастолическое АД менее 90 мм рт. ст.) на фоне приема одного назначенного лекарственного средства (тиазидного диуретика, ИАПФ, β -АБ, АК, α -адреноблокатора или α -агониста центрального действия), рандомизированно назначали другой препарат [35]. Если после этого диастолическое АД было повышенным, применяли комбинированное лечение, добавляя ко второму препарату первый. Результаты анализа показали, что комбинация препаратов, включавшая тиазидный диуретик, была намного эффективнее таковой без диуретика.

Однако широкое применение тиазидов в клинической практике в конце 80-х годов прошлого столетия выявило проблему возможных побочных эффектов при длительной терапии — более высокой частоты гипокалиемии, гипергликемии и липидных нарушений [36]. По мнению других исследователей, негативные эффекты диуретиков в отношении метаболизма липидов, глюкозы и миокарда были преувеличенными [37, 38]. Данные представления согласовывались с результатами масштабных многоцентровых клинических исследований, таких как SHEP [39] и ALLHAT [6], продемонстрировавших снижение сердечно-сосудистого риска и частоты осложнений АГ в группах пациентов, получавших тиазидные диуретики. Сочетание ИАПФ с небольшими дозами диуретиков, как правило, нивелирует побочные эффекты последних. В частности, в исследовании ХАРИЗМА 2 было показано, что рамиприл способен уменьшать возможные неблагоприятные метаболические эффекты гидрохлортиазида [40].

У больных с резистентными формами АГ, особенно при значимом снижении почечной функции, применение тиазидных диуретиков может оказаться малоэффективным. В таких случаях, по данным Moser M. и Serato J. (2006), для пациентов с хронической болезнью почек (при клиренсе креатинина < 50 мл/мин) для эффективного снижения объема жидкости в организме и коррекции АД рекомендовано применение петлевых диуретиков [41]. Фуросемид является препаратом относительно короткого действия и должен назначаться не менее двух раз в сутки в суммарных дозах 20–80 мг. При однократном приеме фуросемида может наблюдаться реактивное снижение натрийуреза в связи со стимуляцией РААС. В качестве альтернативы рекомендовано использование петлевого диуретика более длительного действия — то-

расемида в дозах 2,5–5 мг в сутки, хотя это и сопряжено с увеличением стоимости лечения.

Особое значение в лечении резистентной АГ имеет антагонист минералкортикоидных рецепторов спиронолактон. Следует иметь в виду, что применение спиронолактона рассматривается в качестве четвертого препарата и не заменяет собой базовое назначение тиазидов. Эмпирические данные об эффективности верошпирона были получены в исследовании Ramsey L.E. et al. [32]. По современным представлениям, патогенетической основой эффекта спиронолактона является, с одной стороны, избыточная активация РААС при резистентных формах АГ, а, с другой стороны, высокая частота нераспознанного первичного альдостеронизма у данной категории пациентов [42].

В 2003 году были опубликованы результаты открытого клинического исследования 76 пациентов специализированной клиники с неконтролируемой АГ. Назначение спиронолактона в дозе 12,5–50 мг/сутки на фоне тройной терапии приводило к дополнительному снижению АД в среднем на 25/12 мм рт. ст. [43]. У исследователей сформировалась гипотеза о том, что спиронолактон может быть особенно эффективным у больных АГ с высоким уровнем альдостерона и низкой активностью ренина плазмы. Для проверки данного предположения было проведено исследование RENALDO [44]. Оказалось, что антигипертензивный эффект спиронолактона не зависел от исходного уровня альдостерона в крови или в суточной моче, активности ренина или соотношения альдостерон/ренин в плазме.

Эффекты низких доз спиронолактона были подтверждены в англо-скандинавском исследовании сердечных исходов (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm — ASCOT — BPLA). В нем при назначении спиронолактона в дозе 25 мг в сутки пациентам с резистентной АГ в качестве препарата 4-й линии было отмечено снижение уровня офисного АД в среднем на 22/9 мм рт. ст. [45].

Еще больший интерес представляет исследование de Souza F. et al. (2010), в которое были включены 236 пациентов с неконтролируемой АГ. Истинная резистентность к терапии была выявлена у 178 участников, которым в дополнение к тройной антигипертензивной терапии назначался спиронолактон в дозе 25 мг в сутки [46]. Титрация дозы до 100 мг в сутки происходила на протяжении 2–6 месяцев лечения под контролем уровня офисного АД и показателей суточного мониторирования АД. На фоне комбинации со спиронолактоном зарегистрировано достоверное снижение среднесуточных показателей АД в среднем на 16/9 мм рт. ст. Однако увеличение дозы более 50 мг не имело смысла [47, 48].

Аналогичные данные были получены в ходе двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ASPIRANT по оценке эффекта применения спиронолактона у больных резистентной АГ [49]. Дополнительное назначение спиронолактона ($n = 59$) в течение 8 недель сопровождалось достоверным снижением среднесуточного систолического АД на

9,8 мм рт. ст. по сравнению с приемом плацебо. При этом достоверных различий по уровню диастолического АД между группами вмешательства и плацебо ($n = 58$) выявлено не было.

Еще одним представителем класса диуретиков, потенциально эффективных при лечении резистентной АГ, является амилорид, блокирующий эпителиальные натриевые каналы и являющийся непрямым антагонистом альдостерона [50]. В исследовании небольшой группы пациентов с низкорениновой АГ [51], у которых не удавалось контролировать АД на фоне приема нескольких препаратов, включая тиазидный диуретик, переход на комбинацию амилорида (2,5 мг/сутки) с гидрохлортиазидом (25 мг/сутки) привел к выраженному снижению АД на 31/15 мм рт. ст.

Значение β -АБ в терапии резистентных форм АГ

Несмотря на активные попытки скомпрометировать β -АБ как антигипертензивные препараты в последние годы, они по-прежнему остаются основой терапии пациентов с сопутствующей ИБС, после перенесенного ИМ и при ХСН. Очевидно, что при резистентной АГ назначение β -АБ должно иметь свою «нишу», особенно у больных с высоким сердечным выбросом. В этой связи заслуживает упоминания работа Taler S. et al. (2002) [34]. У включенных в исследование пациентов с резистентной АГ ($n = 117$) использовались «гемодинамический» ($n = 52$) и эмпирический ($n = 52$) подходы к назначению и коррекции лечения. Первый основывался на исходной неинвазивной оценке сердечного индекса, общего периферического сопротивления сосудов. При определении повышенного сердечного индекса к терапии присоединялись β -АБ или их доза увеличивалась. В конце 3-го месяца наблюдения оказалось, что доля назначения β -АБ в этой группе пациентов выросла с 66 до 80 % и существенно превышала аналогичный показатель при использовании эмпирического подхода, основанного на интуитивном изменении лечения (52 %) [34].

По мнению ряда экспертов, кардиоселективные пролонгированные β -АБ — метопролол (Эгилок Ретард, Эгис, Венгрия), бисопролол, небиволол — рассматриваются в качестве основных препаратов 4-й линии после блокаторов РААС, АК и диуретиков, назначаемых в максимально переносимых дозах [52]. Hirsch S. (2007) представил удобный в практическом отношении алгоритм назначения β -АБ больным резистентной АГ [30]. В случае рефрактерности АД, отсутствия у пациента периферических отеков и повышенной при врачебном осмотре частоты сердечных сокращений в покое (более 84 в минуту) целесообразно назначение кардиоселективных β -АБ. Следует, разумеется, учитывать, что перечисленные препараты обладают метаболической нейтральностью, а их длительная терапия не сопровождается значимыми изменениями параметров метаболизма [53]. В целом, если для лечения мягкой и умеренной АГ сегодня еще можно ставить под сомнение целесообразность применения β -АБ, то лечение пациентов с резистентной АГ практически всегда требует подключения данного класса,

причем в высоких дозах, если нет противопоказаний. Если говорить о метопрололе, то доза препарата может достигать 200 мг в сутки, особенно для ретардированных форм при условии хорошей переносимости. Современные таблетные формы метопролола с контролируемым высвобождением, такие как, например, Эгилок Ретард (Эгис, Венгрия), обеспечивают надежный 24-часовой контроль АД при однократном приеме в день и могут быть рекомендованы для лечения резистентной АГ и в целях повышения не только эффективности терапии, но и приверженности к ней.

Лечение резистентной АГ: взгляд в будущее

В качестве пятого, шестого (и далее) препаратов сегодня мы можем использовать активно классы препаратов, не входящие в разряд основных антигипертензивных средств. У пациентов с гиперсимпатикотонией чрезвычайно эффективно применение центральных симпатолитиков, например рилменидина (Альбарел, Эгис, Венгрия), при высоком периферическом сопротивлении — дополнительных вазодилататоров, в том числе альфа-блокаторов и гидралазина (при сочетанном использовании больших доз диуретиков), в ряде случаев оправдано использование клонидина и даже препаратов раувольфии. Показано, что тактика достижения целевого АД «любой ценой» оправдывает себя и приводит к двукратному сокращению доли больных с недостижимым целевым АД.

Оставшейся части пациентов остается ожидать разработки альтернативных подходов. В настоящее время исследователи и клиницисты обсуждают проблемы лечения резистентной АГ прежде всего с точки зрения внедрения в практику новых классов антигипертензивных препаратов (например, антагониста рецепторов к эндотелину — дарусентана) [54] и инвазивных способов коррекции АД — симпатической ренальной денервации [55], хронической электрической стимуляции барорефлекса [56]. Первые результаты исследований по этим направлениям уже опубликованы и являются весьма обнадеживающими, но окончательные выводы делать было бы преждевременным. Можно надеяться, что внедрение таких подходов для лечения наших пациентов — дело недалекого будущего. У больных с синдромом апноэ во сне эффективным является применение так называемой CPAP-терапии (от англ. continuous positive airway pressure — лечение постоянным положительным давлением в дыхательных путях).

Сегодня очевидно, что для значительного улучшения ситуации с резистентной АГ прежде всего необходимы оптимизация лекарственной терапии, повышение приверженности пациентов к лечению и преодоление терапевтической инертности, то есть улучшение взаимодействия в системе «врач-пациент». Рациональная комбинированная терапия препаратами с доказанными протективными свойствами для развития осложнений еще долгие годы будет служить основой успешного снижения АД, несмотря на возможность различных нестандартных подходов и комбинаций у данной категории пациентов.

Литература

1. Rayner M., Petersen S. European cardiovascular disease statistics. British Heart Foundation: London. — Available from: <http://www.heartstats.org/homepage.asp> [accessed on 12 February 2008].
2. Egan B.M., Zhao Y., Axon R.N. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988–2008 // *J. Am. Med. Assoc.* — 2010. — Vol. 303, № 20. — P. 2043–2050.
3. Colhoun 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. — Vol. 117, № 25. — P. e510–e526.
4. Шальнова С.А. Проблемы лечения артериальной гипертензии // *Кардиоваск. терапия и профилактика.* — 2003. — № 3. — С. 17–21.
5. Garg J.P., Elliott W.J., Folker A., Izhar M., Black H.R. RUSH University Hypertension Service. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts // *Am. J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 18, № 5, Pt. 1. — P. 619–626.
6. Cushman W.C., Ford C.E., Cutler J.A. et al., for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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) // *J. Clin. Hypertens.* — 2002. — Vol. 4, № 6. — P. 393–404.
7. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27, № 11. — P. 2121–2158.
8. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25, № 6. — P. 1105–1187.
9. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. et al., for the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension // *Lancet.* — 1997. — Vol. 350, № 9080. — P. 757–764.
10. Liu L., Wang J.L., Gong L., Liu G., Staessen J.A. For the Syst-China Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension // *J. Hypertens.* — 1998. — Vol. 16, № 12, Pt. 1. — P. 1823–1829.
11. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. Principal results of Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial // *Lancet.* — 1998. — Vol. 351, № 9118. — P. 1755–1762.
12. Dahlöf D., Sever P.S., Poulter N.R. et al., for the ASCOT investigators. 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 // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366, № 9489. — P. 895–906.
13. 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. — Vol. 29, № 1. — P. 4–16.
14. Jameson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359, № 23. — P. 2417–2428.
15. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.В., Алимова Е.В., Семенова Ю.Э. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертензией. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования // *Рос. кардиол. журн.* — 2004. — Т. 48, № 4. — С. 53–56.
16. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium channel blocker or diuretic in the international nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) // *Lancet.* — 2000. — Vol. 356, № 9227. — P. 366–372.
17. Kolloch R.E. INVEST: Results of combined strategies to control blood pressure // *Clin. Cardiol.* — 2001. — Vol. 24, Suppl. V. — P. V12–V13.
18. Hall J.E., Guyton A.C., Smith M.J. Jr, Coleman T.G. Blood pressure and renal function during chronic changes in sodium intake: role of angiotensin // *Am. J. Physiol.* — 1980. — Vol. 239, № 3. — P. F271–F280.
19. Hall J.E. Control of sodium excretion by angiotensin: intrarenal mechanisms and blood pressure regulation // *Am. J. Physiol.* — 1986. — Vol. 250, № 6, Pt. 2. — P. R960–R972.
20. Hall J.E., Brands M.W., Shek E.W. Central role of the kidney and abnormal fluid volume control in hypertension // *J. Hum. Hypertens.* — 1996. — Vol. 10, № 10. — P. 633–639.
21. Hall J.E., Crook E.D., Jones D.W., Wofford M.R., Dubbert P.M. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease // *Am. J. Med. Sci.* — 2002. — Vol. 324, № 3. — P. 127–137.
22. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342, № 3. — P. 145–153.
23. Lonn E.M., Yusuf S., Dzavik V. et al. Effects of Ramipril and Vitamin E on Atherosclerosis The Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated With Ramipril and Vitamin E (SECURE) // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103, № 7. — P. 919–925.
24. Furberg C.D., Psaty B.M. Should evidence-based proof of drug efficacy be extrapolated to a «class of agents»? // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108, № 21. — P. 2608–2610.
25. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Дмитриева Н.А. и др. Сравнение нового дженерика и оригинального препарата рамиприла у больных артериальной гипертензией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений // *Рацион. фармакотер. кард.* — 2010. — Т. 6, № 1. — С. 20–28.
26. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // *Br. Med. J.* — 2009. — Vol. 338. — P. b1665.
27. Sanford M., Keam S.J. Olmesartan modoximil/amlodipine // *Drugs.* — 2009. — Vol. 69, № 6. — P. 717–729.
28. Poldermans D., Glazer R., Karagiannis G. et al. Tolerability and blood pressure lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension // *Clin. Ther.* — 2007. — Vol. 29. — P. 279–289.
29. Alleman Y., Fraile B., Lambert M. et al. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients uncontrolled with monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (Ex-FAST) Study // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* — 2008. — Vol. 10, № 3. — P. 185–194.
30. Hirsch S. A different approach to resistant hypertension // *Cleveland Clin. J. Med.* — 2007. — Vol. 74, № 6. — P. 449–455.
31. Gifford R., Tarazi R. Resistant hypertension: diagnosis and management // *Ann. Intern. Med.* — 1978. — Vol. 88, № 5. — P. 661–665.
32. Ramsey L.E., Silas J.E., Freestone S. Diuretic treatment of resistant hypertension // *Br. Med. J.* — 1980. — Vol. 281, № 6248. — P. 1101–1103.
33. Graves G.W., Bloomfield R.L., Bukalew V.M. Jr. Plasma volume in resistant hypertension: guide to pathophysiology and therapy // *Am. J. Med. Sci.* — 1989. — Vol. 298, № 6. — P. 361–365.
34. Taler S.J., Textor S.C., Augustine J.E. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care // *Hypertension.* — 2002. — Vol. 39, № 5. — P. 982–988.
35. Materson B.J., Reda D.J., Cushman W.C., Henderson W.G. Results of combination anti-hypertensive therapy after failure of each of the components. Department of veterans affairs cooperative study group on antihypertensive agents // *J. Hum. Hypertens.* — 1995. — Vol. 9, № 10. — P. 791–796.
36. Moser M. Suppositions and speculations — their possible effects on treatment decisions in the management of hypertension // *Am. Heart. J.* — 1989. — Vol. 118, № 6. — P. 1362–1369.
37. McInnes G.T., Yeo W.W., Ramsay L.E., Moser M. Cardiotoxicity and diuretics: much speculation, little substance // *J. Hypertens.* — 1992. — Vol. 10, № 4. — P. 317–335.
38. Freis E.D. The efficacy and safety of diuretics in treating hypertension // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 122, № 3. — P. 223–226.
39. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // *J. Am. Med. Assoc.* — 1991. — Vol. 265, № 24. — P. 3255–3264.
40. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Небиеридзе Д.В. и др. Сравнительная эффективность лечения фиксированными комбинациями

различных доз рамиприла и гидрохлортиазида // Кардиоваск. тер. и профилактика. — 2010. — Т. 9, № 4. — С. 25–31.

41. Moser M., Setaro J. Resistant or difficult-to-control hypertension // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 355, № 4. — P. 385–392.

42. Calhoun D.A., Nishizaka M.K., Zaman M.A., Thakkar R.B., Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension // Hypertension. — 2002. — Vol. 40, № 6. — P. 892–896.

43. Nishizaka M.K., Zaman M.A., Calhoun D.A. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension // Am. J. Hypertens. — 2003. — Vol. 16, № 11, Pt. 1. — P. 925–930.

44. Parthasarathy K.H., Alhashmi K., McMahon A.D. Does the aldosterone:renin ratio predict the efficacy of spironolactone over bendroflumethiazide in hypertension? A clinical trial protocol for RENALDO (RENin-ALDOsterone) study // BMC Cardiovasc. Disorders. — 2007. — Vol. 7. — P. 14.

45. Chapman N., Dobson J., Wilson S. et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension // Hypertension. — 2007. — Vol. 49, № 4. — P. 839–845.

46. de Souza F., Muxfeldt E., Fiszman R., Salles G. Efficacy of spironolactone therapy in patients with true resistant hypertension // Hypertension. — 2010. — Vol. 55, № 1. — P. 147–152.

47. Sharabi Y., Adler E., Shamis A., Nussinovitch N., Markovitz A., Grossman E. Efficacy of add-on aldosterone receptor blocker in uncontrolled hypertension // Am. J. Hypertens. — 2006. — Vol. 19, № 7. — P. 750–755.

48. Lane D.A., Shah S., Beevers D.G. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study // J. Hypertens. — 2007. — Vol. 25, № 4. — P. 891–894.

49. Václavík J., Sedlák R., Plachý M. et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT), a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Hypertension. — 2011. — Vol. 57, № 6. — P. 1069–1075.

50. Eide I.K., Torjesen P.A., Drolsum A., Babovic A., Lilledahl N.P. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment // J. Hypertens. — 2004. — Vol. 22, № 11. — P. 2217–2226.

51. Saha C., Eckert G.J., Ambrosius W.T. et al. Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension // Hypertension. — 2005. — Vol. 46, № 3. — P. 481–487.

52. Sarafidis P., Bakris G.L. Resistant hypertension. An overview of evaluation and treatment // J. Am. Coll. Cardiol. — 2008. — Vol. 52, № 22. — P. 1749–1757.

53. Bangalore S., Parkar S., Grossman E., Messerli F.H. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus // Am. J. Cardiol. — 2007. — Vol. 100, № 8. — P. 1254–1262.

54. Bakris G.L., Lindholm L.H., Black H.L. et al. Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures report of a Darusentan-Resistant Hypertension Trial // Hypertension. — 2010. — Vol. 56, № 5. — P. 824–830.

55. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months // Hypertension. — 2011. — Vol. 57, № 5. — P. 911–917.

56. Bisognano J.D., Bakris G., Nadim M.K. et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled Rheos Pivotal Trial // J. Am. Coll. Cardiol. — 2011. — Vol. 58, № 7. — P. 765–773.