

Фармакотерапия резистентной артериальной гипертензии

Н.Е. ШЕПЕЛЕВА, А.В. РОДИОНОВ, В.В. ФОМИН

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Фармакотерапия резистентной артериальной гипертензии представляет серьезную проблему, поскольку на сегодняшний день не существует четких алгоритмов действия в этой клинической ситуации. В обзоре рассмотрены ключевые работы, в которых авторы предлагают решение данной проблемы. Обсуждаются варианты дифференцированного подхода к лечению на основании типа гемодинамики, активности ренина плазмы, а также ряд эмпирических стратегий, в том числе с преимущественным применением антагонистов минералокортикоидных рецепторов.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, лечение, фармакотерапия.

Pharmacotherapy of resistant arterial hypertension

N.E. SHEPELEVA, A.V. RODIONOV, V.V. FOMIN

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Pharmacotherapy of resistant arterial hypertension represents a serious problem, because today there are no clear algorithms of action in this clinical situation. The review discusses the key works in which the authors propose a solution to this problem. The variants of a differentiated approach to treatment based on hemodynamic type, plasma renin activity, as well as a number of empirical strategies, including the predominant use of mineralocorticoid receptor antagonists, are discussed.

Keywords: resistant arterial hypertension, treatment, pharmacotherapy.

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АК – антагонисты кальция
АМР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
БАБ – β-адреноблокаторы
БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину

ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ОЦК – объем циркулирующей крови
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РАГ – резистентная артериальная гипертензия
РАС – ренин-ангиотензиновая система
ТД – тиазидные диуретики

В последние десятилетия в клинической практике появилось несколько десятков высокоэффективных антигипертензивных препаратов, хорошо изучены и обоснованы схемы комбинированной фармакотерапии артериальной гипертензии (АГ), тем не менее сохраняется определенная доля пациентов, у которых традиционные подходы к лечению не позволяют достичь целевого артериального давления (АД). Изучение патогенеза резистентной артериальной гипертензии (РАГ) и попытка найти ключ к решению проблемы нормализации АД у этих пациентов представляется на сегодняшний день одной из актуальных задач клинической кардиологии [1].

РАГ – это клиническая ситуация, в которой одновременное назначение трех и более антигипертензивных препаратов, один из которых диуретик, в адекватных дозах не приводит к достижению целевого АД. Эпидемиологические данные о распространенности РАГ получить довольно сложно, однако большинство авторов сходятся во мнении, что доля таких пациентов среди всех больных с повышенным АД составляет примерно 10–15%. Известно, что пациенты с РАГ имеют существенно более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений – инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, инсульта, хронической болезни почек – по сравнению с пациентами, достигавшими целевого АД [2–7].

Среди очевидных причин резистентности к терапии немаловажную роль играют выбор врачом неоптимального режима лечения и назначение нерациональных комбинаций препаратов; кроме того, важным фактором становится низ-

кая приверженность пациентов терапии [8]. Однако нередки ситуации, когда вполне рациональная комбинированная терапия не приводит к достижению целевого АД.

Рассмотрим позиции ключевых рекомендательных документов в отношении комбинированной фармакотерапии АГ. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, базовая фармакотерапия предусматривает назначение препаратов из пяти основных групп: блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты кальция (АК), β-адреноблокаторы (БАБ) и тиазидные диуретики (ТД), при этом выбор базового препарата зависит от доминирующих факторов риска, поражения органов-мишеней или сопутствующих заболеваний. При неэффективности комбинации препаратов первой линии рекомендуется дополнительное назначение антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР), амилорида или α-адреноблокаторов [9].

Клинические рекомендации NICE (Великобритания) предлагают в качестве первой линии терапии применять ИАПФ/БРА (у пациентов до 55 лет) или АК (55 лет и старше), затем их комбинацию с последующим добавлением ТД, БАБ, α-адреноблокатора и АМР [10]. Эксперты АНА/АСС (Американского общества сердца и Американской коллегии кардиологов) также рекомендуют для усиления антигипертензивной терапии использовать БАБ или АМР [11]. Ключевые подходы к фармакотерапии АГ в основных клинических рекомендациях представлены в **таблице**.

Основные клинические рекомендации, касающиеся фармакотерапии АГ

	Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC-ESH, 2013)	Национальные Британские рекомендации (BHS/NICE, 2011)	Рекомендации АНА/АСС (2017)
Стандартная терапия	<ul style="list-style-type: none"> • ИАПФ/БРА • АК • БАБ • ТД 	<ul style="list-style-type: none"> • ИАПФ/БРА • АК • ТД 	<ul style="list-style-type: none"> • ИАПФ/БРА • АК • ТД
Лечение РАГ	Добавить: <ul style="list-style-type: none"> • АМР • амилорид • α-адреноблокатор 	Добавить: <ul style="list-style-type: none"> • АМР • α-адреноблокатор • БАБ 	Добавить: <ul style="list-style-type: none"> • АМР • БАБ

Таким образом, несмотря на некоторое различие подходов к фармакотерапии АГ в разных странах, принципы лечения во многом сходные: в качестве первой линии назначают блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС), АК и ТД, при неэффективности их комбинации добавляют АМР, α -адреноблокаторы и БАБ. Существуют также рекомендации по замене ТД на низкие дозы петлевых диуретиков (торасемид) [12]. Кроме того, возможно применение у этих пациентов препаратов центрального действия, как правило, из группы агонистов имидазолиновых рецепторов [13].

Следует отметить, что у пациентов с РАГ, получающих базовую трехкомпонентную схему, выбор препарата для четвертой-пятой линии терапии осуществляется эмпирически, поскольку до настоящего времени практически отсутствуют крупные исследования, направленные на выявление предикторов эффективности лечения.

Тем не менее рядом авторов предприняты попытки создания алгоритмов лечения РАГ на основе изучения патогенетических механизмов формирования АГ, а также небольших клинических исследований.

S. Taleg и соавт. [14] предложили индивидуализированный «гемодинамический подход» к лечению РАГ. В исследовании включено 104 пациента с РАГ, которые были разделены на две группы. В первой группе ($n=50$) коррекцию антигипертензивной терапии проводили с учетом гемодинамических показателей: периферического сосудистого сопротивления, сердечного выброса, ортостатического изменения внутригрудного объема крови, – расчет которых был произведен с использованием метода грудного электрического биоимпеданса. Подбор терапии осуществляли следующим образом: если сердечный выброс был ниже нормы, а периферическое сосудистое сопротивление выше нормы, к лечению добавляли дигидропиридиновые АК, ИАПФ, БРА или прямой вазодилататор (гидралазин) либо увеличивали их дозы, при этом уменьшали дозу БАБ; при отсутствии изменения внутригрудного объема крови в ортостазе – добавляли или увеличивали дозу диуретика. При высоком сердечном выбросе и низком периферическом сосудистом сопротивлении пациентам добавляли БАБ или препарат центрального действия, а также уменьшали дозу вазодилататоров, при отсутствии изменения внутригрудного объема крови в ортостазе – добавляли или увеличивали дозу диуретика. При нормальных показателях сердечного

выброса и периферического сосудистого сопротивления терапию корректировали за счет назначения диуретиков. Пациентам из второй группы ($n=54$) подбор оптимальной терапии проводился врачом эмпирически. Через 3 мес более значимое снижение АД отмечено в группе, где был использован гемодинамический подход ($139 \pm 2/72 \pm 1$ мм рт. ст. по сравнению с $147 \pm 2/79 \pm 1$ мм рт. ст.; $p < 0,01$). В группе, где терапию подбирали эмпирически, целевого АД достигли 33% пациентов, в то время как в группе с гемодинамическим подходом – 56% ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что на фоне лечения показатели периферического сосудистого сопротивления были существенно ниже в группе с гемодинамическим подходом, по сравнению с группой эмпирической терапии. В группе с гемодинамическим подходом чаще назначали БАБ и прямые вазодилататоры, в то время как в эмпирической группе – α - и β -адреноблокаторы [14].

Достаточно простой и интуитивно понятный алгоритм подбора терапии предложен S. Hirsch и соавт. [15]. Выбор препаратов для усиления терапии основывали на физикальном обследовании с оценкой доступных гемодинамических показателей. Пациентам с частотой сердечных сокращений >84 уд/мин, т. е. с повышенной симпатической активностью, дополнительно назначали БАБ или АК недигидропиридинового ряда (верапамил, дилтиазем). Пациентам с периферическими отеками и другими маркерами задержки жидкости к терапии добавляли диуретик. Большим с тахикардией и периферическими отеками назначали комбинацию диуретика и БАБ. При отсутствии тахикардии и периферических отеков предполагали высокое системное сосудистое сопротивление и назначали вазодилататоры. Необходимо отметить, что высокое системное сосудистое сопротивление у пациентов со сниженной функцией почек клинически может не проявляться периферическими отеками. В таком случае рассматривали возможность увеличения дозы диуретиков в дополнение к вазодилататору или вместо него [16, 17].

Разновидностью предыдущего подхода можно считать алгоритм S. Mann и соавт. [18, 19]. В основе принципа выбора дополнительных препаратов лежит их воздействие на те или иные прессорные механизмы: увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК), активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) или симпатической нервной системы. В основе этого алгоритма лежит предположение, что пациент уже получает лечение по крайней

Сведения об авторах:

Шепелева Надежда Евгеньевна – врач-терапевт лечебно-диагностического отделения Университетской клинической больницы №1

Родионов Антон Владимирович – врач-кардиолог лечебно-диагностического отделения Университетской клинической больницы №1

Контактная информация:

Фомин Виктор Викторович – член-корр. РАН, проректор по научно-исследовательской и лечебной работе, д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета; e-mail: fomin_vic@mail.ru

мере одним препаратом, действие которого направлено на снижение ОЦК (диуретик), и одним блокатором РААС (ИАПФ, БРА, прямой ингибитор ренина или БАБ). Усиление базовой терапии предполагает одну из двух стратегий: снижение ОЦК путем усиления мочегонной терапии, часто с добавлением АМР, либо снижение симпатической активности путем комбинированной α - β -блокады. Стратегию лечения определяли исходя из клинических симптомов: в случае перегрузки объемом (избыточное потребление соли, отечный синдром, низкий в ряде случаев) добавляли АМР (спиронолактон). При повышении симпатической активности (синусовая тахикардия, в том числе у больных с синдромом обструктивного апноэ во сне, алкоголизмом, лабильной АГ) усиливали терапию α -адреноблокатором и/или БАБ. По результатам этого ретроспективного исследования у 24 из 27 пациентов (89%) был достигнут целевой уровень АД, при этом у 13 (54%) был усилен диуретический режим, у 6 (25%) к лечению добавлены α -адреноблокаторы, у 5 (21%) были использованы обе лечебные опции. В качестве дополнительной антигипертензивной терапии чаще назначали АМР (67%) и доксазозин (37,5%).

Одним из популярных индикаторов для выбора дифференцированной тактики многокомпонентной терапии АГ служит активность ренина плазмы. Первые попытки деления АГ на «низкорениновую» и «высокорениновую» предпринимали еще в 80-х годах прошлого века. До сих пор ряд исследователей используют классификацию В. Egan и соавт. [20], где пациентов с активностью ренина $<0,65$ нг/мл/ч расценивали как «объем-зависимых», у которых оправдано назначение диуретиков, спиронолактона, антагонистов кальция или α -блокаторов, а пациентов с активностью ренина $\geq 0,65$ нг/мл/ч – как «резистивных» и назначали препараты с вазодилатирующим эффектом: ИАПФ, БРА или БАБ.

По мнению С. Furberg [21], при активности ренина $<0,65$ нг/мл/ч можно предполагать отсутствие полной блокады РААС, что требует отмены вазодилатора. В случае недостижения целевого АД возможно назначение второго диуретика. Пациенты с активностью ренина $>6,5$ нг/мл/ч могут быть чрезмерно дегидратированы, следовательно, необходимо отменить диуретик. Если целевой уровень АД не достигнут, к лечению нужно добавить второй вазодилатор. Активность ренина $0,65$ – $6,5$ нг/мл/ч свидетельствует о полной блокаде РААС. В подобных случаях при отсутствии контроля АД терапию можно дополнить вторым диуретиком, в дальнейшем, при нормализации АД, – попробовать отменить вазодилатор.

Следует отметить, что большинство перечисленных работ направлено в принципе на создание алгоритмов комбинированной антигипертензивной терапии и не во все перечисленные исследования включали пациентов с РАГ в ее нынешнем определении; в частности, это касается схем терапии без применения диуретиков.

Задержка жидкости и гиперсекреция катехоламинов представляют собой важные факторы формирования и поддержания резистентности к терапии у больных АГ [18]. Еще в 1971 г. F. Fipnerty сформулирована важная позиция, актуальная и поныне: «Увеличение дозы антигипертензивных средств при избыточном объеме внеклеточной жидкости не влияет на артериальное давление». В работах [14, 22] у пациентов с тяжелой АГ на фоне хронической болезни почек добавление или увеличение дозы тиазидных или петлевых диуретиков приводило к снижению систолического АД на 20–35 мм рт. ст. Избыточная задержка жидкости может быть вызвана непосредственным применением вазодилаторов, а также повышенным уровнем альдостерона, что характерно для пациентов с РАГ [23–27].

На сегодняшний день отсутствие диуретиков в схеме терапии или назначение этих препаратов в неадекватных дозах рассматривают как одну из классических причин недостижения целевого АД. Интенсификации диуретической терапии (в том числе с применением АМР) как главной стратегии лечения пациентов с РАГ посвящены такие исследования, как PHARES, ASPIRANT и PATHWAY-2.

Большой интерес представляет исследование PHARES, в котором проведен сравнительный анализ двух лечебных режимов: «последовательная блокада нефрона» и «последовательная блокада РААС». В исследовании принимали участие пациенты с РАГ, получающие базовую терапию комбинацией: ирбесартан 300 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг + амлодипин 5 мг – и не достигшие целевого АД. Стратегия блокады нефрона включала дополнительное назначение спиронолактона 25 мг с последовательным добавлением 20–40 мг фуросемида и 5 мг амилорида. Стратегия последовательной блокады РААС подразумевала последовательное назначение 5–10 мг рамиприла и 5–10 мг бисопролола. Более значимое снижение АД отмечено в группе пациентов, получавших комбинированную диуретическую терапию [28].

Оценке эффективности применения спиронолактона при лечении РАГ посвящено исследование ASPIRANT. В исследовании принимал участие 161 пациент, больные рандомизированы в две группы. Пациентам первой группы ($n=81$) дополнительно к стандартной терапии блокатором РАС, АК и ТД назначали спиронолактон, в то время как во второй группе ($n=80$) пациенты принимали плацебо. Результаты, полученные через 8 нед, показали более значимое снижение уровня среднесуточного систолического АД на фоне приема спиронолактона по сравнению с плацебо (в группе спиронолактона отмечено дополнительное снижение среднесуточного АД на 10,5/3,5 мм рт. ст.) [29].

Ключевая работа последних лет, посвященная выбору дополнительного препарата для лечения РАГ, – исследование PATHWAY-2. В исследование включены пациенты с АД ≥ 140 мм рт. ст. на фоне приема максимальных/максимально переносимых доз комбинации ИАПФ/БРА+АК+диуретик. В рамках исследования к стандартной трехкомпонентной терапии попеременно (на 12 нед) добавляли один из следующих препаратов: спиронолактон, бисопролол, доксазозин и плацебо. Цикл терапии со спиронолактоном продемонстрировал более значимое снижение АД по сравнению с плацебо (-10 [–11,7; –8,74] мм рт. ст.; $p<0,001$), доксазозином ($-5,64$ [–69,1; –4,36] мм рт. ст.; $p<0,001$) и бисопрололом ($-5,98$ [–7,45; –4,51] мм рт. ст.; $p<0,0001$). Важно отметить, что максимальная эффективность спиронолактона отмечена в группе с низкой активностью ренина плазмы крови [30, 31].

Таким образом, на сегодняшний день не существует общепринятых рекомендаций в отношении многокомпонентной антигипертензивной терапии у пациентов с РАГ. Выбор препарата четвертой-пятой линии терапии в реальной клинической практике чаще всего осуществляется эмпирически, на основании собственного клинического опыта. На данный момент наибольшую доказательную базу имеет добавление к стандартной трехкомпонентной терапии препарата из группы АМР. Остальные стратегии терапии изучены существенно меньше. Одной из актуальных задач современной гипертензиологии представляется выявление предикторов эффективности различных схем антигипертензивной терапии, что позволит разработать персонализированный подход к лечению пациентов с РАГ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;380(9859):2224–60. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8
2. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635–42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064
3. Smith SM, Gong Y, Handberg E, Messerli FH, Bakris GL, Ahmed A, et al. Predictors and outcomes of resistant hypertension among patients with coronary artery disease and hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(3):635–43. doi: 10.1097/HJH.0000000000000051
4. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension*. 2011;57(6):1076–80. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.170308
5. De la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, Juan J, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57(5):898–902. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168948
6. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Liu ILA, Calhoun DA, McGlynn EA, et al. Characteristics of resistant hypertension in a large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system. Elsevier; 2013. P. 1099–107.
7. Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *Am J Hypertens*. 2015;28(3):355–61. doi: 10.1093/ajh/hpu151
8. Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR. RUSH University Hypertension Service. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens*. 2005;18(5, Pt. 1):619–26. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.11.021
9. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–219. doi: 10.1093/eurheartj/ehf151
10. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, Mc Cormack T, Williams B. Guideline Development Group. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2011;25:343:d4891.
11. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2017 Nov 13.
12. Moser M, Setaro JF. Clinical practice. Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med*. 2006 Jul 27;355(4):385–92. doi: 10.1056/NEJMc041698
13. Chazova I, Schlaich MP. Improved Hypertension Control with the Imidazoline Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERSY Study. *Intern J Hypertens*. 2013;2013:541689. doi: 10.1155/2013/541689
14. Taler S, Textor S, Augustine J. Resistant hypertension. Comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension*. 2002;39:982–8. doi: 10.1161/01.HYP.00000116176.16042.2F
15. Hirsch S. A different approach to resistant hypertension. *Cleve Clin J Med*. 2007 Jun;74(6):449–56. doi: 10.3949/ccjm.74.6.449
16. Graves J, Bloomfield R, Buckalew V. Plasma volume in resistant hypertension: Guide to pathophysiology and therapy. *Am J Med Sci*. 1989;298:361–5. doi: 10.1097/0000441-198912000-00001
17. Ramsey L, Silas J, Freestone S. Diuretic treatment of resistant hypertension. *BMJ*. 1980;281:1101–3. doi: 10.1136/bmj.281.6248.1101
18. Mann SJ. Drug therapy for resistant hypertension: a simplified, mechanistic approach. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13:120–30. doi: 10.1111/j.1751-7176.2010.00387.x
19. Mann SJ, Parikh NS. A simplified mechanistic algorithm for treating resistant hypertension: efficacy in a retrospective study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14:191–7. doi: 10.1111/j.1751-7176.2012.00605.x
20. Egan BM, Basile JN, Rehman SU, et al. Plasma Renin Test – Guided Drug Treatment Algorithm for Correcting Patients With Treated but Uncontrolled Hypertension: A Randomized Controlled Trial. *J Hypertens*. 2009 Jul 1;22(7):792–801. doi: 10.1038/ajh.2009.63
21. Furberg CD. Renin Test-Guided Drug Treatment of Hypertension: The Need For Clinical Trials. *Am J Hypertens*. 2011;24(11):1158–63. doi: 10.1038/ajh.2011.170
22. Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens*. 2005;18:619–26. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.11.021
23. Calhoun D. Aldosteronism and hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:1039–45. doi: 10.2215/CJN.01060306
24. Minutolo R, De Nicola L, Zamboli P, et al. Management of hypertension in patients with CKD: Differences between primary and tertiary care settings. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:18–25. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.03.019
25. De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, et al. Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: Reality and opportunities for intervention. *Kidney Int*. 2006;69:538–45. doi: 10.1038/sj.ki.5000085
26. The African American Study of Kidney Disease and Hypertension Group (AASK). Successful blood pressure control in the African American study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med*. 2002;162:1636–43. doi: 10.1001/archinte.162.14.1636
27. Brenner B, Cooper M, De Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with Type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861–9. doi: 10.1056/NEJMoa011161
28. Bobrie G, Frank M, Azizi M, et al. Sequential nephron blockade versus sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. *J Hypertens*. 2012 Aug;30(8):1656–64. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283551e98
29. Václavík J, Sedláč R, Jarkovský J, Kociánová E, Táborský M. Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ASPIRANT-EXT). *Medicine (Baltimore)*. 2014 Dec;93(27):e162. doi: 10.1097/MD.0000000000000162
30. Williams B, MacDonald TM, Caulfield M, Cruickshank JK, McInnes G, Sever P, Webb DJ, Salsbury J, Morant S, Ford I, Brown MJ. Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based therapy (PATHWAY) number 2: protocol for a randomised crossover trial to determine optimal treatment for drug-resistant hypertension. *BMJ Open*. 2015 Aug 7;5(8):e008951. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008951
31. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059–68. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3

Поступила 18.02.2018