

Диагностика и лечение резистентной артериальной гипертонии

Ю. И. Гринштейн, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии

В. В. Шабалин, к.м.н., доцент кафедры терапии

Институт последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск

Diagnosis and treatment of resistant hypertension

Yu. I. Grinshtein, V. V. Shabalin

Krasnoyarsk State Medical University n.a. prof. V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

Резюме

Резистентная гипертония (РГ) представляет собой артериальную гипертонию, не контролируемую на комбинации оптимальных доз трех гипотензивных препаратов, одним из которых является диуретик, при условии изменения образа жизни. В обзорной статье обсуждаются современные подходы к классификации РГ, алгоритму диагностики, дифференциальной диагностики и лечению. Особое внимание уделяется необходимости постоянного мониторингирования артериального давления для выделения специфических форм РГ и псевдорезистентности. Представлены традиционные и новые подходы к оптимальной медикаментозной и интервенционной терапии. Подробно освещены спорные моменты применения новых интервенционных методик коррекции РГ в реальной клинической практике.

Ключевые слова: резистентная гипертония, диагностика, фармакотерапия, ренальная денервация.

Summary

Resistant hypertension (RH) can be defined as arterial hypertension not controlled by the use of three antihypertensive medicines (one being a diuretic) at optimal doses provided changed lifestyle. The present review summarizes the modern approaches to RH classification, diagnostic algorithm, differential diagnoses, and treatment. Special attention is paid to ambulatory blood pressure monitoring as essential tool for distinguishing specific hypertension types and pseudoresistance verification. Both traditional and new options of medicinal and interventional therapies are presented. Controversial issues of interventional techniques for RH correction are also discussed.

Key words: resistant hypertension, diagnosis, pharmacotherapy, renal denervation.

Артериальная гипертония является ведущим фактором риска, приводящим к поражению органов мишеней с развитием клинической картины ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, хронической болезни почек, цереброваскулярной патологии. Согласно общемировой статистике, 13 % всех смертей связаны с повышенным артериальным давлением (АД), тогда как вклад других факторов риска составляет меньший процент (9 % — курение; по 6 % — низкая физическая активность и гипергликемия, и 5 % смертей ассоциированы с ожирением) [1]. В целом распространенность АГ среди взрослого населения от 18 лет составляет 30–45 % и резко повышается с возрастом [2]. В крупном регионе Восточной Сибири — Красноярском крае — распространенность АГ составила 49,4 % [3, 4]. Особого внимания заслуживает резистентная артериальная гипертония (РГ). Под резистентной АГ понимают состояние, при котором изменение образа жизни

и адекватная антигипертензивная терапия, включающая применение трех препаратов, один из которых диуретик, не приводят к достижению целевого АД, а САД остается выше 140 мм рт. ст., ДАД — выше 90 мм рт. ст. Резистентная гипертония чаще встречается у лиц старшего возраста и мужского пола, страдающих сахарным диабетом II типа, ожирением, хронической болезнью почек [5]. В целом распространенность АГ составляет до 10 % [2]. Показано, что пациенты с РГ по сравнению с таковыми, контролирующими АД, имеют более высокие показатели смертности, частоты инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, инсульта и хронической болезни почек в среднем в два раза [6]. Вполне ожидаемым фактом является и выявление при РГ (по сравнению с нерезистентной АГ) достоверно большей частоты таких субклинических признаков поражения органов-мишеней, как гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), увеличение толщины стенки сонных артерий,

микроальбуминурия [7]. Следует помнить, что за РГ может выдавать себя псевдорезистентная гипертония, среди основных причин которой фигурируют технические погрешности при измерении АД (в том числе малый размер плечевой манжетки), низкая приверженность к терапии, гипертония «белого халата» [8], а также псевдогипертония, которая обусловлена атеросклеротическим процессом с гипертрофией среднего слоя артерий, развивающаяся главным образом у лиц преклонного возраста. В этом случае при измерении АД традиционными методами требуются чрезмерные усилия для сжатия плечевой манжетки, что естественным образом приводит к завышению истинных показателей АД (в подобных ситуациях наиболее точным является внутриартериальный способ измерения АД). По данным Klemm M. и соавт. [9], на долю больных с псевдогипертонией может приходиться около 7 % среди лиц с резистентной гипертонией. После исключения псевдоре-

Таблица 1
Возможные причины истинной резистентной гипертонии

Факторы образа жизни
• Ожирение • Избыточное потребление соли • Злоупотребление алкоголем
Медикаментозные средства и другие субстанции, обладающие свойством повышать АД
• Нестероидные противовоспалительные препараты • Симпатомиметики (эфедрин, деконгестанты) • Стимуляторы (амфетамин, метамфетамин, модафинил) • Пероральные контрацептивы • Глюкокортикоиды • Циклоспорин • Эритропоэтин • Солодка • Кокаин • Ингибиторы тирозин-киназы [20], итраконазол [21]
Вторичные АГ
• Почечные паренхиматозные заболевания • Вазоренальная гипертония • Первичный гиперальдостеронизм • Феохромоцитомы • Синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) • Болезнь Кушинга • Гипертиреозидизм • Гиперпаратиреозидизм • Коарктация аорты • Опухоли головного мозга

зистентного характера гипертонии принципиально важным является выявление потенциально обратимых причин истинной РГ. К таковым могут относиться неблагоприятные факторы образа жизни, прием ряда медикаментов и субстанций (при этом список препаратов постоянно пополняется, как, например, за счет ингибиторов тирозинкиназы [10], итраконазола [11]), а также вторичные варианты гипертонии, в обязательном скрининге на наличие которых нуждаются больные с диагнозом РГ (табл. 1).

Накопленные к настоящему времени убедительные доказательства того, что результаты суточного мониторирования АД (СМАД) имеют более высокую прогностическую ценность по сравнению с офисными показателями АД, привели к необходимости введения понятия «истинной РГ».

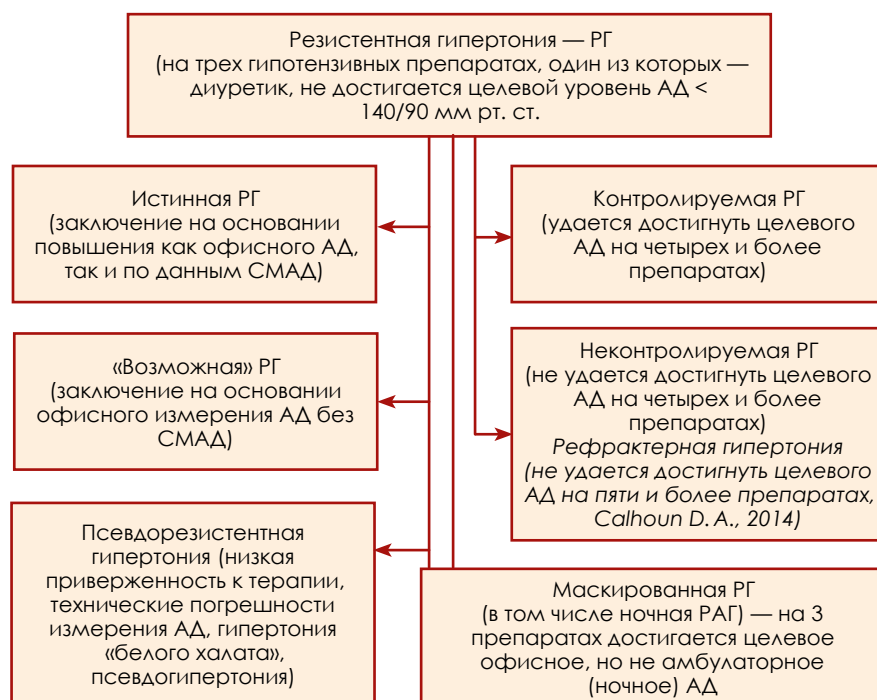


Рисунок 1. Разновидности резистентной гипертонии.

Что следует понимать под истинной РГ? Под ней подразумевают недостижение целевого уровня АД как по данным офисного, так и 24-часового амбулаторного измерения АД, при условии подтвержденной приверженности к терапии. В противовес «истинной» РГ (true resistant hypertension) для тех исследований, где нельзя исключить псевдорезистентный характер гипертонии (по причине отсутствия 24-часового мониторирования АД), предлагается термин «кажущаяся», «возможная» резистентная гипертония (apparent resistant hypertension) [12]. Схематичная классификация разновидностей РГ представлена на рис. 1.

Хорошо известно, что вторичные формы АГ чаще встречаются среди лиц с РГ по сравнению с общей популяцией больных АГ, поэтому сам факт наличия РГ является основанием для обследования на предмет вторичной гипертонии. Понятие вторичной гипертонии порой трактуется весьма широко и включает в себя, помимо традиционных форм (ренопаренхиматозная АГ, реноваскулярная АГ, первичный гиперальдостеронизм и т. д.), пациентов с обструктивным апноэ во сне (СОАС), ожирением, метаболическим синдромом (МС) [13]. Вместе с тем не исключено, что сопутствующая коморбидная патология способ-

на утяжелять течение первичной АГ и придавать ей свойства резистентности. Патогенетическая взаимосвязь РГ с ожирением, СОАС, МС, гиперальдостеронизмом свидетельствует о важности детального обследования пациентов РГ с применением таких методик, как полисомнография, определение плазменного уровня альдостерона и, по-видимому, соотношения альдостерон / ренин плазмы. По данным полисомнографии, СОАС может выявляться у 70–90 % больных с РГ (у мужчин чаще), а у 50 % носить умеренный или тяжелый характер [13, 14].

Каковы возможности медикаментозной коррекции истинной РГ? Исходя из определения РГ, для достижения должного снижения АД требуется комбинация из трех и более препаратов. Помимо ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БРА), обычно в схему гипотензивной терапии включают антагонисты кальция (АК), диуретики, бета-блокаторы. В одном из крупнейших ретроспективных когортных исследований Hansel M. R. и соавт. [12] среди 140 126 пациентов с РГ наиболее часто назначаемыми группами препаратов за период 2008–2009 годов оказались ИАПФ/БРА (96,2 %), диуретики (93,2 %),

АК (83 %) и бета-блокаторы (80,0%). Обязательным компонентом комбинированной терапии РГ являются диуретики. При этом наряду с точкой зрения ряда последних рекомендаций, в которых предпочтение среди тиазидных и тиазидоподобных препаратов следует отдавать хлорталидону или индапамиду (Британские рекомендации по гипертензии, 2011; Рекомендации Американского общества по гипертензии и Международного общества по гипертензии, 2014) [13, 14], более взвешенным представляется мнение экспертов Европейского общества по гипертензии Европейского кардиологического общества (2013), которые на основании отсутствия крупных рандомизированных исследований, напрямую сравнивающих гидрохлортиазид и хлорталидон в сопоставимых дозах при АГ, считают недостаточно обоснованным делать вывод о более низкой эффективности гидрохлортиазида [15]. В случаях наличия хронической болезни почек (ХБП) IV–V стадии при расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) менее 30 мл/мин./1,73 м² более оправданно применение петлевых диуретиков (фуросемид, торасемид), при этом, в отличие от фуросемида, требующего минимум двухкратного назначения в сутки, явными преимуществами обладает торасемид, особенно пролонгированные его формы, в силу не только большей продолжительности действия последнего и способности оказывать антиальдостероновый эффект, но также более благоприятного профиля безопасности [16]. Общепринятым подходом, получившим отражение практически во всех последних рекомендациях, становится включение в схему лечения РГ антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) — спиронолактона или эплеренона (наибольшая доказательная база при этом имеется у спиронолактона в дозе 25–50 мг в сутки) [17]. Продemonстрирована высокая эффективность АМКР в исследовании ASCOT, где спиронолактон назначался четвертым препаратом в дозе 25 мг в сутки, что приводило к дополнительному снижению АД на 22/10 мм рт. ст. после среднего периода наблюдения 1,3 года. Данный эффект объясняется

тем, что у весьма внушительной части больных с РГ выявляется повышенный уровень альдостерона крови (и не только в рамках нераспознанного первичного гиперальдостеронизма), корригируемый на терапии АМКР [18]. Успешность комбинации нескольких диуретиков и АМКР в лечении РГ была продемонстрирована французскими авторами, которые назвали свой подход «последовательной блокадой нефрона». В рандомизированном исследовании одной из групп пациентов с неэффективностью комбинации ирбесартан + гидрохлортиазид + амлодипин последовательно добавлялись спиронолактон, затем фуросемид (20 мг, 40 мг), а на заключительном этапе при отсутствии желаемого снижения АД — амилодипид. Эффективность, оцениваемая по данным СМАД через 12 недель наблюдения, оказалась довольно высокой (достижение целевого уровня АД у 58 % по сравнению с 20 % в контрольной группе) с предельно малым количеством случаев прерывания лечения вследствие побочных эффектов (лишь у 1 из 85 пациентов) [19, 20]. Препаратами резерва могут быть альфа-блокаторы, препараты центрального действия, периферические вазодилаторы.

Активно изучается ренальная денервация как метод лечения РГ. Первое клиническое исследование по оценке чрескожной ренальной симпатической денервации, известное как Symplicity HTN-1, было опубликовано в 2009 году. Это исследование носило неконтролируемый характер и включало в себя 45 пациентов с резистентной гипертензией. В результате процедуры среднее снижение офисного АД составило 14/10 мм рт. ст. через один месяц, 24/11 через шесть месяцев и 27/18 мм рт. ст. через 12 месяцев по сравнению с исходным уровнем при одном лишь случае значимого осложнения — диссекции почечной артерии [21]. В настоящее время уже имеются данные о сохраняющемся гипотензивном эффекте и через три года наблюдения за этой когортой больной (32/14 мм рт. ст.) при очень хорошем профиле безопасности процедуры [22]. Вторым важным, носившим уже рандомизированный характер

(но без ослепления), исследованием явилось Symplicity HTN-2, в котором приняли участие 106 пациентов с резистентной гипертензией [23]. Уровень офисного АД в группе РСД снизился на 20/7 мм рт. ст. через один месяц и на 32/12 мм рт. ст. через шесть месяцев после процедуры по сравнению с исходными показателями (в группе контроля динамика отсутствовала — 1/0 мм рт. ст.). Достигнутые впечатляющие результаты сохранялись и через три года наблюдения, более того, в контрольной группе изначально консервативной терапии через шесть месяцев наблюдения была также произведена РСД, систолическое АД снижалось аналогичным и сопоставимым по величине образом [24]. Первые успехи РСД привели к тому, что указанная процедура к 2014 году получила распространение более чем в 80 странах мира (несмотря на то что экспертами FDA РДН не была одобрена к применению в широкой клинической практике), а количество осуществленных вмешательств к настоящему времени уже превысило 10 тысяч (цитируется по Bhatt D., 2014). В июле 2013 года были опубликованы систематический обзор и мета-анализ, включавший в себя два рандомизированных и 10 обсервационных исследований, демонстрирующих эффективность и безопасность РДН при РГ [25]. В том же 2013 году метод нашел отражение в Консенсусе экспертов ESC по катетерной ренальной денервации и Международном консенсусе экспертов по чрескожной транслюминальной ренальной денервации [26–28].

Были сформулированы основные показания и противопоказания к проведению РДН.

Показания к РДН

Тяжелая РГ — офисное систолическое АД выше 160 мм рт. ст. (выше 150 мм рт. ст. при сахарном диабете II типа), несмотря на лечение тремя и более антигипертензивными препаратами в адекватных дозах, один из которых диуретик, при этом у пациента должны быть исключены псевдорезистентность (с применением СМАД), а также вторичные причины АГ. На предварительном этапе рекомендуются изменение образа жизни,

детальная оценка приверженности к медикаментозной терапии, оптимизация схем лечения, в том числе назначение, если нет противопоказаний, АМКР.

Противопоказания к РДН

Расчетная СКФ (по формуле MDRD) ниже 45 мл/мин./1,73 м²; менее шести месяцев тому назад перенесенный острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, цереброваскулярные события, беременность, кормление грудью, женщины детородного возраста, признаки атеросклеротического стеноза почечной артерии выше 50 %, аневризмы почечной артерии (в том числе вследствие фибромускулярной дисплазии), диаметр главной почечной артерии менее 4 мм, длина подлежащего радиочастотному воздействию участка почечной артерии менее 20 мм, наличие добавочных почечных артерий диаметром более 2 мм.

Вместе с тем следует добавить, что появились сообщения об успешном применении РСД при ХБП III и IV стадии. При этом АД снижалось не менее эффективно и без ухудшения функционального состояния почек и даже у диализных больных [29], а также у больных с предшествующим стентированием почечной артерии по поводу вазоренальной гипертензии атеросклеротического генеза [30]. Общепринятым показателем успешности процедуры является снижение уровня офисного систолического АД через шесть месяцев не менее чем на 10 мм рт. ст. от исходного, при этом количество респондеров составляет около 80 % [28].

Настоящим громом среди ясного неба явились результаты первого рандомизированного контролируемого исследования Symplicity HTN-3, важнейшей характеристикой которого явилось применение в группе сравнения симуляции интервенционного вмешательства (под маской которой производилась ангиография почечных артерий) — аналог плацебо-группы. Оказалось, что при более скромной динамике через шесть месяцев после РСД как со стороны офисного систолического АД (–14,13 против –11,74 мм рт. ст.), так и среднесуточ-

ного систолического АД по данным СМАД (–6,75 против –4,79 мм рт. ст.), достоверной разницы по сравнению с контрольной группой выявлено не было [31]. Но значит ли это, что РДН лишена какой-либо эффективности и сама процедура оказывает лишь плацебо-эффект?

С одной стороны, будоражащие воображение результаты двух первых неконтролируемых исследований (Symplicity HTN-1 и Symplicity HTN-2) критикуются за то, что СМАД не была обязательной процедурой на предварительном этапе скрининга (что могло явиться причиной попадания в исследуемую группу больных с гипертензией «белого халата»). Величина снижения АД также оценивалась главным образом по данным офисного измерения АД, а в той небольшой группе больных из Symplicity HTN-2, у которых определялись показатели суточного мониторирования, динамика оказалась существенно менее выраженной (11/7 мм рт. ст.). Напротив, дизайн Symplicity HTN-3 предполагал обязательное проведение СМАД, и одним из критериев включения являлось среднесуточное САД более 135 мм рт. ст. Кроме того, сама процедура ренальной денервации способна уменьшать проявления феномена «белого халата» у пациентов с истинной РГ, в связи с чем разница между данными офисного измерения и суточного мониторирования оказывается столь внушительной после РДН по сравнению с чисто медикаментозными исследованиями [32].

По мнению одного из главных соисследователей D. Bhatt (2014), в качестве возможных причин отрицательного результата исследования называется высокая приверженность к лечению в контрольной группе Symplicity HTN-3 (так называемый «эффект Hawthorne» — термин, пришедший в медицину из теории управления в бизнесе и получивший свое название от населенного пункта недалеко от Чикаго, характеризующий в медицине благоприятные поведенческие сдвиги у пациентов при тщательном медицинском контроле), что способствовало более выраженному, чем в реальной жизни, эффекту консервативной гипотензивной терапии.

Кроме того, качество и количество назначенной медикаментозной терапии были очень высокими, что также превосходит аналогичные показатели в рутинной практике.

Среди других еще более важных потенциальных причин разочаровывающих результатов исследования Symplicity HTN-3 эксперты называют высокую долю афроамериканцев (около четверти от включенных пациентов), у которых отмечается несколько иная патофизиология гипертензии, а также более выраженный ответ на симуляционные процедуры; высокий процент неопытных операторов (31 % из них до начала исследования выполнили всего лишь по одному вмешательству), что неизбежно приводило техническим погрешностям и неполноте симпатической денервации. И хотя каких-либо специфических интраоперационных исследований биомаркеров успешности процедуры не проводилось, тот факт, что ЧСС после катетерного вмешательства оставалась неизменной, косвенно свидетельствует о неидеальном качестве денервации (принимая во внимание закономерное снижение ЧСС в большинстве публикаций по РДН, даже в тех из них, в которых гипотензивный эффект оказался ограниченным) [33]. Полученным в Symplicity HTN-3 отрицательным результатам по снижению АД при РГ оппонируют начальные результаты крупнейшего регистра Global Symplicity Registry, дизайн которого подразумевает включение в общей сложности до 5 тысяч пациентов с длительностью наблюдения по меньшей мере три года (в идеале до пяти лет) [34]. Предварительные результаты регистра показывают, что у 1 тысячи пациентов через шесть месяцев после РДН достоверно понижается офисное систолическое АД на 11,9 мм рт. ст. в общей группе и на 19,8 мм рт. ст. среди тех, у кого уровень базального систолического АД составил более 160 мм рт. ст. Применительно к уровню домашнего САД снижение достигало 7,9 мм рт. ст. в общей группе с исходным уровнем САД более 140 мм рт. ст. и 9,2 мм рт. ст. среди лиц с исходным САД более 160 мм рт. ст. [33]. Вместе с тем следует отметить, что в этих ис-

следованиях и регистрах отсутствовала контрольная группа с имитацией РЭД, что также значительно снижает клиническую ценность полученных результатов.

Несмотря на неоднозначные результаты, исследования по оценке эффективности РЭД должны быть продолжены. Не исключено, что благоприятный долгосрочный эффект РДН по снижению АД во многом определяется качеством проведенной денервации. Успешности и полноте последней может способствовать внедрение более совершенных катетерных систем новых поколений (в частности, мультиэлектродных), а также возможное применение иных механизмов денервации — не только радиочастотных, но и ультразвуковых посредством криоабляции и др. [35]. Как выясняется, наличие добавочных почечных артерий также представляет собой важную проблему, поскольку на долю таких пациентов может приходиться до 27 % от всей популяции с РГ, а снижение АД после РДН в этой группе больных существенно ниже, если денервация в добавочных артериях не проводится [36]. Большой результативности РДН, несомненно, способствовал бы интраоперационный контроль полноты денервации, основанный на применении валидированных биомаркеров. Ну и, конечно, проведение хорошо спланированных контролируемых исследований с наличием имитации РЭД в группе сравнения (плацебо-группы).

Следует добавить, что в небольших пилотных исследованиях накапливаются клинические данные о способности РДН оказывать не только гипотензивный эффект, но и улучшать углеводный обмен, инсулиночувствительность тканей, снижать альбуминурию, тяжесть проявления СОАС, уменьшать степень выраженности гипертрофии левого желудочка и даже увеличивать фракцию выброса левого желудочка [35, 37, 38]. Эти результаты требуют более убедительного подтверждения.

Таким образом, на данный момент метод РДН нуждается в дальнейших исследованиях, способных более убедительно подтвердить эффек-

тивность данной процедуры при РГ, поиске новых технических решений при проведении РЭД. Клиническое применение РЭД возможно у тяжелых больных истинной РГ, не отвечающих адекватно на оптимальную программу медикаментозной терапии, при условии изменения образа жизни. Необходимы тщательный отбор пациентов с обязательным использованием СМАД на этапе скрининга, а также scrupulous соблюдение техники самой денервации. Вместе с тем разработка эффективных подходов РДН ни в коей мере не исключает оптимальной медикаментозной терапии РГ. Что касается метода электрической стимуляции каротидных барорецепторов, то попытки его применения пока носят лишь исследовательский характер.

Заключение

В настоящее время существенно расширились возможности комбинированной гипотензивной терапии РГ, включающей ИАПФ/БРА, тиазидные и петлевые диуретики, АМКР, АК и бета-блокаторы. При необходимости усилить терапию могут альфа-блокаторы, препараты центрального действия, периферические вазодилататоры. Появившаяся в последние годы катетерная ренальная денервация почечных артерий представляет собой резервный, относительно безопасный и весьма перспективный инвазивный метод преодоления лекарственной резистентности у больных истинной резистентной гипертензией при условии адекватной селекции больных и тщательного соблюдения техники проводимой процедуры. Разрабатываемые катетерные устройства новых поколений для РДН дают надежду на то, что данные устройства докажут свою антигипертензивную эффективность в планируемых плацебо-контролируемых клинических исследованиях у больных с истинной резистентной гипертензией, не отвечающих на оптимальную медикаментозную терапию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Список литературы

1. de Oliveira C., Marmot M. G., Demakakos P., de Melo Mambini J. V., Peixoto S. V., Viana S., Lima-Costa M. F. Mortality risk attributable to smoking, hypertension and diabetes among English and Brazilian older adults (The ELISA and Bambui cohort ageing studies) // Eur J Public Health. — 2015. — Dec, 14. — pii: ckv225.
2. 2016 European Guidelines On Cardiovascular Disease Prevention In Clinical Practice // Eur Heart J. — 2016. — 37. — P. 2315–2381.
3. Гринштейн Ю. И., Петрова М. М., Шабалин В. В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в Красноярском крае по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ// Артериальная гипертензия. — 2016. — Том 22, № 6. — С. 551–559.
4. Artyukhov I. P., Grinshtein Yu. I., Petrova M. M., Shabalin V. V., Ruf R. R. Prevalence of arterial hypertension in the Krasnoyarsk Krai (Siberia, Russia) // BMS Cardiovascular Disorders. — 2017: 138 DOI 10.1186/s12872-017-0559-5.
5. Sim J. J., Bhandari S. K., Shi J. et al. Characteristics of resistant hypertension in a large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system // Mayo Clin. Proc. — 2013. — Vol. 88, № 10. — P. 1099–1107.
6. Dudenbostel T. Resistant hypertension — complex mix of secondary causes and comorbidities // J. Hum. Hypertens. — 2014. — Vol. 28, № 1. — P. 1–2.
7. Muxfeldt E. S., de Souza F., Margallo V. S. et al. Cardiovascular and renal complications in patients with resistant hypertension // Curr. Hypertens. Rep. — 2014. — Vol. 16, № 9. — P. 471.
8. de la Sierra A., Segura J., Banegas J. R. et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring // Hypertension. — 2011. — Vol. 57, № 5. — P. 898–902.
9. Kleman M., Dhaniyarnaji S., Difillippo W. Prevalence and characteristics of pseudohypertension in patients with "resistant Hypertension" // J. Am. Soc. Hypertens. — 2013. — Vol. 7, № 6. — P. 467–470.
10. Weber F., Anlauf M. Treatment resistant hypertension — investigation and conservative management // Dtsch. Arztebl. Int. — 2014. — Vol. 111, № 25. — P. 425–431.
11. Denolle T., Azizi M., Massart C. et al. Itraconazole: a new drug-related cause of hypertension // Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris). — 2014. — Vol. 63, № 3. — P. 213–215.
12. Judd E., Calhorne D. A. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes // J. Hum. Hypertens. — 2014. — Vol. 28, № 8. — P. 463–468.
13. Dudenbostel T. Resistant hypertension — complex mix of secondary causes and comorbidities // J. Hum. Hypertens. — 2014. — Vol. 28, № 1. — P. 1–2.
14. Muxfeldt E. S., Margallo V. S., Guimaraes G. M. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension // Am. J. Hypertens. — 2014. — Vol. 27, № 8. — P. 1069–1078.
15. Daugherty S. L., Powers J. D., Magid D. J. et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients // Circulation. — 2012. — Vol. 125, № 13. — P. 1635–1642.
16. Mancia G., Fagard R., Narkieicz K. et al. 2013 practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of cardiology (ESC):

- ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension // J. Hypertens.— 2013.— Vol. 31, № 10.— P. 1925–1938.
17. Okawa T., Obara T., Ohkubo T. et al. Characteristics of resistant hypertension determined by self-measured blood pressure at home and office blood pressure measurements: the J-HOME study // J. Hypertens.— 2006.— Vol. 24, № 9.— P. 1737–1743.
 18. Guichard J. L., Clark D. 3rd, Calhoun D. A. et al. Aldosterone receptor antagonists: current perspectives and therapies // Vasc Health Risk Manag.— 2013.— 9.— P. 321–31.
 19. 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.— 30, № 8.— P. 1656–64.
 20. Beaussier H., Boutouyrie, Bobrie G. et al. True antihypertensive efficacy of sequential nephron blockade in patients with resistant hypertension and confirmed medication adherence // J Hypertens.— 2015.— 33, № 12.— P. 2526–33.
 21. Krum H., Schlaich M., Whitbourn R. et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study // Lancet 2009.— 373 (9671).— P. 1275–81.
 22. Krum H., Schlaich M. P., Sobotka P. A. et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study // Lancet 2014.— 383 (9917).— P. 622–29.
 23. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler M. D., Krum H., Sobotka P. A. et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial // Lancet 2010.— 376 (9756).— P. 1903–09.
 24. Esler M. D., Bohm M., Sievert H. et al. Catheter-based renal denervation for the treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SIMPLICITY HTN-2 randomized clinical trial // Eur Heart J 2014.— 35 (26).— P. 1752–59.
 25. Davis M. I., Filion K. B., Zhang D. et al. Effectiveness of renal denervation therapy for resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis // J Am Coll Cardiol 2013.— 62 (3).— P. 231–41.
 26. Mahfoud F., Luscher T. F., Andersson B. et al. Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation // Eur Heart J 2013.— 34 (28).— P. 2149–57.
 27. Schlaich M. P., Schmieder R. E., Bakris G. et al. International expert consensus statement: Percutaneous transluminal renal denervation for the treatment of resistant hypertension // J Am Coll Cardiol 2013.— 62 (22).— P. 2031–45.
 28. Tsioufis C., Mahfoud F., Mancica G. et al. What the interventionalist should know about renal denervation in hypertensive patients: a position paper by the ESH WG on the interventional treatment of hypertension // Euro-Intervention 2014.— 9 (9).— P. 1027–35.
 29. Hering D., Esler M. D., Schlaich M. P. et al. Chronic kidney disease: role of sympathetic nervous system activation and potential benefits of renal denervation // EuroIntervention 2013.— 9 Suppl.— P. 127–35.
 30. Ziegler A. K., Franke J., Bertog S. C. Renal denervation in a patient with prior renal artery stenting // Catheter Cardiovasc Interv 2013.— 81 (2).— P. 342–45.
 31. Bhatt D. L., Kandzari D. E., O'Neill W. W. et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension // N Engl J Med 2014.— 370 (15).— P. 1393–401.
 32. Schlaich M. P., Esler M. D., Fink G. D. et al. Targeting the sympathetic nervous system: critical issues in patient selection, efficacy, and safety of renal denervation // Hypertension 2014.— 63 (3).— P. 426–32.
 33. Pathak A., Ewen S., Fajadet J. et al. From Symplicity HTN-3 to the Renal Denervation Global Registry: where do we stand and where should we go? // EuroIntervention 2014.— 10 (1).— P. 21–3.
 34. Bohm M., Mahfoud F., Ukena C. et al. Rationale and design of a large registry on renal denervation: the Global SYMPPLICITY registry // Euro Intervention 2013.— 9 (4).— P. 484–92.
 35. Ariyanon W., Mao H., Adybelli Z. et al. Renal denervation: intractable hypertension and beyond // CardioRenal Med 2014.— 4 (1).— P. 22–3.
 36. Mendelsohn F. O. Does complete renal denervation translate into superior clinical outcomes? Lessons learned from denervation of accessory renal arteries // Clin Res Cardiol 2014.— 103 (9).— P. 681–3.
 37. Ott C., Mahfoud F., Schmid A. et al. Improvement of albuminuria after renal denervation // Int J Cardiol 2014.— 173 (2).— P. 311–5.
 38. Mahfoud F., Urban D., Teller D. et al. Effect of renal denervation on left ventricular mass and function in patients with resistant hypertension: data from a multi-centre cardiovascular magnetic resonance imaging trial // Eur Heart J 2014.— 35 (33).— 2224–31.



**44-я межрегиональная специализированная
ВЫСТАВКА**

**ЗДРАВООХРАНЕНИЕ
2018**

**14-16
марта 2018**

Информация о выставке:
www.veta.ru

+7/473/2-512-012