

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS RESISTANT HYPERTENSION IN THE PRACTICE OF FAMILY DOCTOR

S. V. Busel

Odessa National Medical University

Summary

Arterial hypertension (AH) is one the most extensive cardio-vascular risk factors all over the world. According to present day statistics 31.5% of Ukrainian adult population have arterial blood pressure (ABP) higher norm. Resistant AH is aa widely spread clinical problem and its faced by both general practioners and specialists. The presence of non-controlled AH increases cardio-vascular risk, promotes early and significant damage of target organs and tissues. Thus, the studies of resistant AH directed to optimization of pseudo-resistant AH differential diagnostics and resistant AH are of top urgency. The investigations done highlighted a lot of complaints, higher figures of ABP, decrease of quality of life, comorbid pathology was met more often.

Key words: resistant hypertension, pseudo-resistant hypertension.

Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) считается одним из самых распространенных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в мире. Данные статистики свидетельствуют, что у 31,5% взрослого населения Украины уровень артериального давления (АД) выше целевых значений. Резистентная АГ – распространенная клиническая проблема, с которой приходится сталкиваться как врачам общей практики, так и различным специалистам. Наличие неконтролируемой АГ резко увеличивает

кардиоваскулярный риск, способствует раннему и значительному поражению органов/тканей мишеней. Таким образом, представляется актуальным продолжение исследований, направленных на изучение резистентной АГ, оптимизацию подходов к дифференциальной диагностике псевдорезистентной артериальной гипертензии и резистентной артериальной гипертензии выявлено больше жалоб, более высокие значения артериального давления, значительное снижение качества жизни, чаще встречалась сопутствующая патология.

Ключевые слова: резистентная гипертензия, псевдорезистентная гипертензия.

Артериальная гипертензия (АГ) считается одним из самых распространенных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в мире. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения причиной 7,5 миллионов (12,8%) случаев смерти во всем мире является АГ. От АГ страдает около 25% взрослого населения мира, распространенность, по прогнозам, в 2025 году вырастет до 1,5 млрд человек [1,2,3]. Важными эпидемиологическими показателями наряду с распространенностью АГ являются: уровень осведомленности больных АГ о своем заболевании – процентная доля лиц, знающих о своем заболевании АГ, выявленным, уровень охвата больных АГ лечением – доля лиц с АГ, получающих специфическое антигипертензивное лечение, уровень контроля АГ – доля лиц с АГ, получающих антигипертензивное лечение и имеющих АД меньше 140/90 мм рт.ст. По данным Р. Kearney с соавторами [4], в экономически развитых странах имеются относительно высокие уровни осведомленности и охвата лечением больных АГ: от 1/2 до 2/3 больных АГ знают о своем заболевании, а от 1/3 до 1/2 из них получают антигипертензивное лечение. Уровень контроля АГ в экономически развитых странах составляет от 30% до 50% [4]. По данным К. Wolf-Maier с соавт., уровень контроля АГ в странах Западной Европы составляет в среднем 8%, а в странах Северной Америки – 23% [5]. Данные статистики свидетельствуют, что у 31,5% взрослого населения Украины уровень артериального давления (АД) выше целевых значений, при этом знают о наличии заболевания 60 % больных, из них 14% лечатся постоянно [6,7,8].

Несмотря на очевидные успехи в диагностике и лечении артериальной гипертензии, отмеченные в последние десятилетия во всем мире, у ряда пациентов, по-прежнему, возникают трудности в достижении целевого артериального давления (АД). Значительное количество данных пациентов ошибочно классифицируют как имеющих

резистентную АГ. Этот диагноз не всегда соответствует действительности и часто ошибочно устанавливается пациентам с псевдорезистентной АГ.

Согласно определению Американской ассоциации сердца, резистентная артериальная гипертензия (РАГ) обозначается как состояние, при котором показатели АД остаются выше целевого уровня несмотря на прием комбинации трех антигипертензивных препаратов (в идеале все эти препараты должны использоваться в оптимальных дозах и один из них должен относиться к диуретикам). Даже если АД удается контролировать, но лишь с помощью 4 и более антигипертензивных препаратов, такая гипертензия все равно считается резистентной [9,10].

Резистентная АГ является одной из распространенных клинических проблем, с которой приходится сталкиваться как врачам общей практики, так и различным специалистам (кардиологам, эндокринологам, хирургам). Вне зависимости от причин, обуславливающих резистентность гипертензии к лечению, наличие неконтролируемой АГ резко увеличивает кардиоваскулярный риск, способствует раннему и значительному поражению органов/тканей мишеней [3, 10, 11, 12]. Точная заболеваемость резистентной АГ неизвестна. Однако эпидемиологические исследования, как «поперечного среза», так и прогностические, свидетельствуют о том, что это достаточно частая патология. Недавний анализ программы NHANES показал, что лишь 53% больных, получающих лечение по поводу АГ, имеют уровень АД менее 140/90 мм рт.ст. [13]. По данным Фрамингемского исследования, лишь 48% участвующих имели целевой уровень АД менее 140/90 мм рт.ст.[3,14].

В другом исследовании, проведенном кардиологами США, было установлено, что доля больных АГ с «истинной» резистентностью к гипотензивной терапии, в выборке из более чем 600 пациентов составила 19,3%[24]. У пациентов с АГ, обращающихся в поликлинику, рефрактерная АГ встречается в 5–10% случаев, у «госпитальных» пациентов значительно чаще – 25–30% случаев [15,16,17].

В Украине, по данным Ю. Сиренко, насчитывается около 60 тыс. пациентов с истинно резистентной артериальной гипертензией [6,7].

На сегодняшний день единственным большим исследованием, в котором изучали РАГ, остается ALLHAT. Исследование ALLHAT впервые подчеркнуло проблему резистентной АГ у пациентов, наблюдавшихся врачами общей практики. Данное исследование можно считать одним из наиболее релевантных, поскольку оно включило большое количество участников (более 33 тыс.) разного пола и различных рас, а продолжительность наблюдения в этом исследовании составила 5 лет. К концу

исследования оказалось, что более чем половине участников требовалось 3 и более антигипертензивных средств для контроля АД (только 49% успешно лечились 1 или 2 препаратами) [2,18, 19].

Причины резистентности к медикаментозному лечению у больных с первичной артериальной гипертензией до конца не выяснены.

В 2013 г. Европейское общество по гипертензии (ESH) и Европейское общество кардиологов (ESC) опубликовали рекомендации по диагностике и лечению АД, в которых отмечено, что основными факторами риска развития резистентности к терапии являются ожирение и недостаток физической активности, избыточное потребление натрия и злоупотребление алкоголем, гиперальдостеронизм, сахарный диабет, а также недиагностированные необратимые поражения органов-мишеней [11,20]. При анализе данных Фрамингемского исследования наиболее сильным предиктором плохого ответа на терапию был возраст: больные старше 75 лет на четверть реже достигали целевого АД, чем лица моложе 60 лет. Следующими по значимости факторами выступали наличие гипертрофии левого желудочка и ожирение (ИМТ более 30 кг/м²) [14,21].

Среди основных механизмов развития резистентной АД исследователи чаще всего называют ишемию мозгового вещества почек, с последующей активацией ренин-ангиотензиновой и симпато-адреналовой систем почек, декомпенсацией простагландин-синтетической функции пораженной почки [22].

По мнению S.Benchetrik, у большинства пациентов с резистентной АД наблюдается альдостеронизм [23,24]. Некоторые исследователи считают, что альдостерону принадлежит автономная роль в формировании механизма лекарственной резистентности у больных АД. По мнению M. Nishizaka D. Calhoun, при резистентной АД наблюдается первичный альдостеронизм, но он отличается от классического синдрома первичного альдостеронизма, впервые описанного Дж. Конном [25]. В последние годы интерес к альдостерону вновь возрос. Это обусловлено двумя обстоятельствами. Во-первых, частота первичного гиперальдостеронизма, вызывающего повышение АД, значительно выше, чем это предполагалось ранее. Во-вторых, установлено, что альдостерон оказывает патологическое действие на сердце, сосуды и почки, не зависящее от степени повышения АД [21,25, 26]. В последние годы появилась гипотеза, согласно которой ожирение приводит к развитию гиперальдостеронизма. Установлено, что ожирение нередко сочетается с активацией системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Кроме того, существует предположение, что

адипоциты могут синтезировать вещества, стимулирующие высвобождение альдостерона, не зависящее от ангиотензина II [26,27].

В развитии резистентной АГ важную роль играют генетические факторы. Однако данные о генетических детерминантах резистентной АГ крайне ограничены. В одном из немногих исследований, посвященных резистентной АГ, проведенном в Финляндии, 347 больных с резистентной АГ были исследованы на предмет наличия мутации бета- и гамма- субъединиц эпителиального натриевого канала (ENaC) [28]. По сравнению с лицами, имеющими АД в пределах нормы, у больных с резистентной АГ чаще встречался вариант гена 2β ENaC и γ ENaC. Наличие этих вариантов ассоциировалось с более интенсивным выведением калия с мочой и повышенным уровнем ренина в плазме крови. Фермент CYP3A5 (11 β -гидроксистероиддегидрогеназа типа 2) играет важную роль в метаболизме кортизола и кортикостерона, особенно в почках. В популяции афроамериканцев аллель CYP3A5*1 ассоциируется с более высоким систолическим АД у лиц, имеющих нормальное АД, и более высокой степенью резистентности к терапии у пациентов с АГ [28,29]. Выявление генетических детерминант резистентности к имеющимся лекарственным препаратам также может вести к разработке новых мишеней терапии [29].

При диагностике резистентной АГ необходимо исключить так называемую псевдорезистентную АГ. Один из существенных моментов в формировании псевдорезистентной АГ – неадекватный терапевтический режим (назначение низких доз препаратов, недостаточная кратность их приема, лечение несовместимыми антигипертензивными средствами), внезапная отмена препарата. Детальный анализ причин “псевдорезистентности” АГ был проведен в исследовании северо-американских авторов Garg J.P. и соавт. [16]. Оценив эффективность лечения у 1281 больных с резистентной АГ, направленных для обследования и подбора гипотензивной терапии в отделение артериальных гипертензий стационара, исследователи установили, что доля больных с “истинной” резистентностью составила в выборке 11% (141 больной), при этом у половины из них (53%) - удалось добиться эффективного контроля АД, путем оптимизации гипотензивной терапии. Большая часть исследованных больных – 58%, исходно не получали терапию, адекватную тяжести АГ, еще четверть больных (25%) или не принимали гипотензивные средства, или лечились эпизодически. Вторичный характер АГ был выявлен у 64 больных – у 45% больных с “истинной” резистентностью [16].

При отсутствии достижения целевого уровня АД немаловажное значение имеет совместное применение различных лекарственных и других веществ, повышающих АД. В рекомендациях Национального комитета США по предупреждению, контролю, ведению и лечению высокого АД представлен список таких веществ: кортизол, глюко- и минералокортикоиды, аденокортикотропный гормон; эстрогены (особенно контрацептивы с высоким содержанием эстрогенов); нестероидные противовоспалительные препараты; сибутрамин; кетамин; карбамазепин; метоклопрамид; антидепрессанты и т.д. К повышающим АД средствам относятся и так называемые «уличные лекарства» и другие «натуральные продукты»: кокаин; «травяное экстази» и другие аналоги, никотин; анаболические стероиды; наркотики; метилфенидат; фенциклидин; натрия хлорид; этанол; ликорис; продукты, содержащие тирамин; ртуть, свинец [30,31,32,33].

Имеет место псевдорезистентная АГ вследствие атеросклероза плечевых артерий. Кажущееся значительное повышение АД обусловлено тем, что кальцифицированные артерии трудно поддаются сдавлению манжеткой при непрямой регистрации АД. В таких случаях отсутствует поражение органов-мишеней. Для исключения «гипертензии белого халата» необходимо у больных с резистентной АГ проводить амбулаторное мониторирование АД. Неправильное измерение АД также может привести к постановке диагноза резистентной АГ. Две наиболее распространенные ошибки, такие как измерение АД до того, как пациент успокоится, и использование слишком маленькой манжетки, приводят к ложному определению высокого АД [1,7,28].

Кроме того, диагностический алгоритм в случае резистентной АГ должен включать поиск причин вторичного повышения АД или недостаточного ответа на антигипертензивные препараты. К частым причинам такого рода относятся синдром обструктивного ночного апноэ, паренхиматозные заболевания почек, стеноз почечных артерий, первичный альдостеронизм; к более редким – феохромоцитоме, болезни или синдрому Кушинга и т.д.

Лечение резистентной АГ должно включать: проведение соответствующих мероприятий по модификации образа жизни и использование эффективных комбинированных стратегий терапии, используя пять основных классов препаратов.

К модифицируемым факторам риска резистентной АГ относятся ожирение, избыточное потребление поваренной соли, злоупотребление алкоголем [10]. Ожирение,

как показано в ряде исследований, ассоциировано с более выраженной гипертензией и с ухудшением контроля АД (увеличением потребности в количестве антигипертензивных препаратов, возрастанием риска недостижения целевых цифр АД). Соответственно, снижение веса положительно сказывается и на уровне АД, и на количестве препаратов, необходимых для его контроля. Например, в исследовании L. Aucott et al. было показано, что снижение массы тела на 10 кг у лиц с ожирением приводит к уменьшению систолического АД в среднем на 6 мм рт. ст. и диастолического – на 4,6 мм рт. ст. Ранее проведенный метаанализ J.E. Neter et al. продемонстрировал, что наибольшие преимущества от снижения массы тела получают пациенты, которые уже получают антигипертензивную терапию [34].

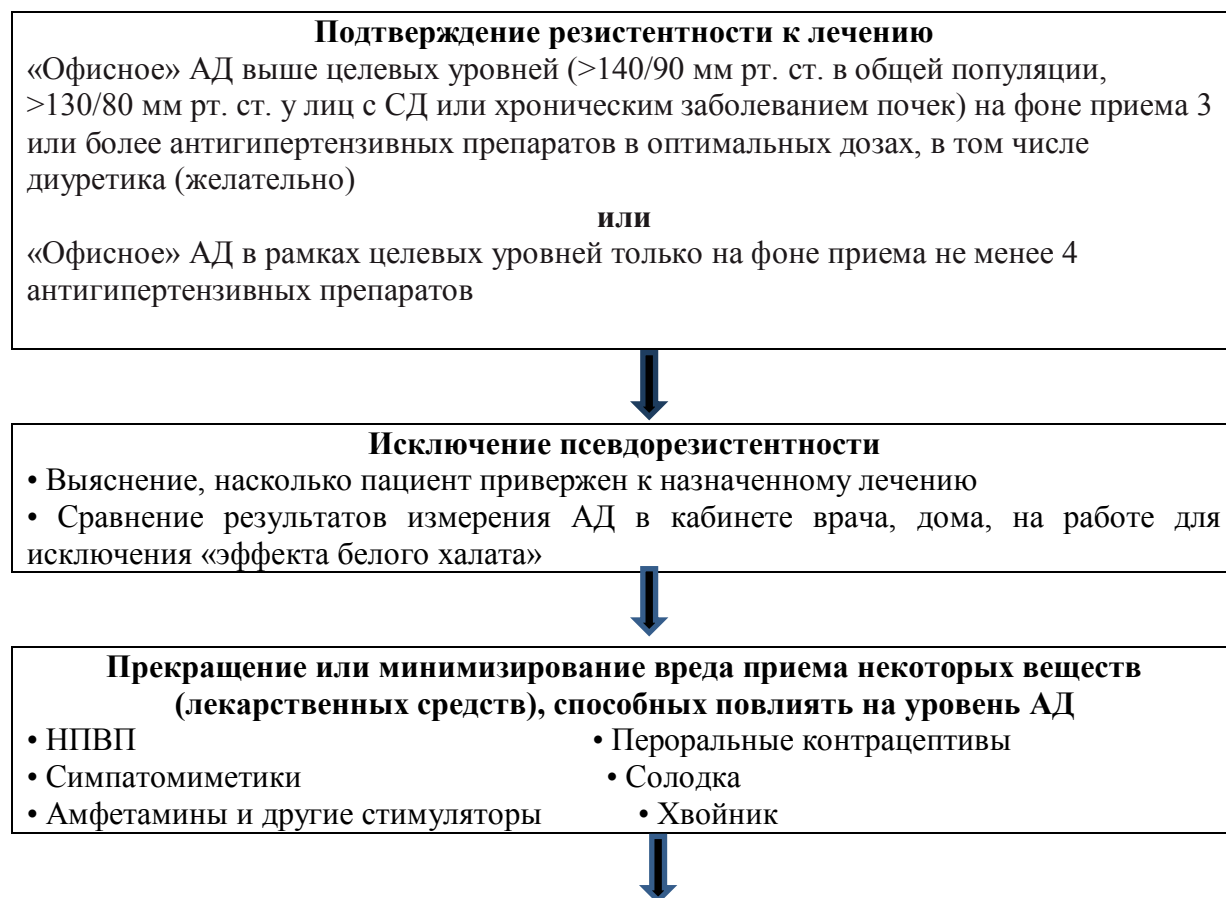
Чрезмерное потребление поваренной соли обуславливает непосредственное повышение АД за счет увеличения концентрации натрия и задержки жидкости в организме, а также снижение эффекта большинства используемых в современной клинической практике антигипертензивных препаратов. Отказ от избытка соли в пище способствует снижению как систолического, так и диастолического АД (в среднем на 5-10 и 2-6 мм рт. ст. соответственно), причем лица с солечувствительностью получают от этого простого изменения в своем питании наибольшие преимущества [26,35].

Очень важна также борьба с гиподинамией. Ряд клинических исследований подтверждает, что регулярная физическая активность сама по себе способствует некоторому снижению повышенного АД, в том числе в случае тяжелой и плохо контролируемой АГ. Согласно общепринятым подходам к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, пациентам необходимо рекомендовать активную физическую нагрузку на протяжении не менее 30 минут в день, по возможности ежедневно [34,35].

Одной из первых задач врача при корригировании схемы лечения в случае недостаточного контроля АД должно быть выяснение следующих вопросов: получает ли пациент диуретик, в достаточной ли дозе тот назначен и не следует ли заменить тиазидный диуретик на петлевой, если обнаруживается, что функция почек снижена в значительной степени (клиренс креатинина <30 мл/мин) [21,22]. Отсутствие или неэффективное использование диуретической терапии – одна из наиболее распространенных ошибок в лечении АГ и, соответственно, важная причина плохого контроля АД. В различных ситуациях плохого контроля АГ в большинстве случаев добавление диуретика в схему терапии или увеличение его дозы приводило к существенному улучшению контроля АД.

Кроме стандартных антигипертензивных препаратов, в случае истинной резистентной АГ нередко показаны и другие средства, воздействующие на дополнительные патофизиологические механизмы [35]. Так, совсем недавно были доказаны преимущества блокаторов рецепторов минералокортикоидов для таких больных (спиронолактон, амилорид, эплеренон). Даже если у пациента с резистентной АГ нет первичного альдостеронизма, препараты группы антагонистов альдостерона все же могут оказаться полезными для него. В исследовании С. Saha et al. пациентам, у которых АГ не контролировалась двумя антигипертензивными препаратами (один из которых был диуретиком), были дополнительно назначены амилорид 10 мг, спиронолактон 25 мг или комбинация обоих препаратов; в результате было достигнуто дополнительное снижение АД на 12,2/4,8 мм рт. ст. в группе амилорида, 7,3/3,3 мм рт. ст. – спиронолактона и 14,1/5,1 мм рт. ст. в группе комбинации амилорида и спиронолактона [23,24,36].

Суммируя вышесказанное, эксперты АНА рекомендуют следовать такому алгоритму ведения больного с резистентной АГ на первичном уровне оказания врачебной помощи:



Скрининг на возможные причины АГ (в скобках указаны признаки, при наличии которых следует подозревать патологию)

- Обструктивное ночное апноэ (храп, подтвержденное апноэ во время сна, сонливость днем)
- Первичный альдостеронизм (повышенное соотношение альдостерон/ренин в крови)
- Хроническое заболевание почек (клиренс креатинина <30 мл/мин)
- Стеноз почечных артерий (молодые женщины с подтвержденным атеросклерозом сосудов при наличии признаков ухудшения функции почек)
- Феохромоцитома (эпизоды значительного повышения АД, сопровождающиеся дрожью, обильным потоотделением, головной болью)
- Синдром (болезнь) Кушинга («лунообразное» лицо, ожирение по центральному типу, стрии, межлопаточное отложение жира и др.)
- Коарктация аорты (различный пульс на плечевой и бедренной артериях, выраженный систолический шум)



Медикаментозное лечение

- Добавление или усиление диуретической терапии, в том числе по возможности использование антагонистов рецепторов минералокортикоидов (спиронолактон, амилорид, эплеренон)
- Использование петлевых диуретиков при хроническом заболевании почек и/или у пациентов, принимающих сильные вазодилататоры (например, миноксидил)
- Комбинирование антигипертензивных препаратов



Направление к специалисту

- При выявлении основной причины повышения АД или наличии обоснованных подозрений в этом отношении направить пациента к соответствующему узкому специалисту (эндокринологу, хирургу и др.)
- Если при соблюдении всех приведенных выше рекомендаций АД не удается контролировать на протяжении 6 мес, пациент должен быть направлен к специалисту, непосредственно занимающемуся проблемами гипертензии (гипертензиологу, кардиологу)

К сожалению, доказательные данные о резистентной АГ ограничены, поскольку эту категорию пациентов обычно не рассматривают в качестве самостоятельной подгруппы в клинических исследованиях.

Нами было обследовано 43 больных с псевдорезистентной и истинно резистентной артериальной гипертензией. Проведенное нами исследование показало, что у больных с резистентной АГ отмечается более тяжелое течение АГ, значительное снижение качества жизни. Большинство пациентов с резистентной АГ имеют сопутствующую патологию: ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность, сахарный диабет, которая отягощает течение заболевания.

Таким образом, представляется актуальным продолжение исследований, направленных на изучение резистентной АГ, оптимизацию подходов к

дифференциальной диагностике псевдорезистентной артериальной гипертензии и резистентной артериальной гипертензии, адекватному индивидуальному подбору антигипертензивных препаратов.

Bibliography:

1. 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)/ G.Mancia, R.Fagard, K.Narkiewicz et al. // J. Hypertens.– 2013.– Vol. 31.– P. 1281–1357.

2. 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/A.C. David, J. Daniel, T. Stephen // Hypertension. – 2008, Apr. – P. 1403–1419.

3. Pimenta E. Resistant Hypertension: Incidence, Prevalence, and Prognosis/ E.Pimenta, D. A. Calhoun// Circulation.- 2012.- №125(13).- P.1594-96.

4. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review /Kearney P., Whelton M., Reynolds K., et al. //J. of Hypertens. -2004. -Vol.22. -P.11-19.

5. Hypertension prevalence and blood pressure levels in European countries, Canada and the United States/ Wolf-Maier K., Cooper R.S., Banegas J.R., et al. //JAMA. -2003. - Vol.289. -P.2363-2369.

6. Sirenko Yu.M. Arterialna gipertenziya ta suputnya patologiya.– Doneck_ Vidavec Zaslavskii O.Yu.- 2010.– 383 s.

7. Obertinska O.G. Klinichni aspekti rezistentnoï arterialnoï gipertenzii/ O.G. Obertinska // Ukr. kard. jurn.– 2014.– № 4.– S. 30–36.

8. Obertinska O.G. Rezistentna arterialna gipertenziya_ poshuk optimalnoï kombinovanoï terapii./O.G. Obertinska//Ukraïnskii kardiologichnii jurnal.-2015.- № 6.-S.113-123.

9. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure / Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al // Hypertension.- 2003.- № 42.- P.1206-1252.

10. Roberie D.R. What is the prevalence of resistant hypertension in the United States/ Roberie D.R., Elliott W.J.// Curr Opin Cardiol.- 2012.-№ 27(4).-P. 386-91.

11. Rezistentnaya arterialnaya gipertenziya_ Epidemiologiya i faktori riska/ I.E. Deneka_ A.A. Svetankova_ A.V. Rodionov//Racionalnaya farmakoterapiya v kardiologiyuyu.-2016.-№12-S.459-464.
12. Mathers C., Stevens G., Mascarenhas M. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009.
13. Hajjar I. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000 / I.Hajjar, T.A. Kotchen // JAMA. – 2003. – V.290. – P. 199–206.
14. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community/ Lloyd-Jones D.M., Evans J.C., Larson M.G. et al. // Hypertens. –2000. – V. 36. – P. 594 –599.
15. Farmakoepidemiologiya arterialnoi gipertonii v Rossii _po rezultatam farmakoepidemiologicheskogo issledovaniya PIFAGOR III/ Leonova M.V., Belousov Yu.B., Shteinberg L.L. i dr. // Ros. kardiolog. jurn.– 2011.– № 2.–S. 9–17.
16. Oganov RG, Timofeev TN, Koltunov IE Epidemiology of arterial hypertension in Russia. The federal monitoring results of 2003-2010. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika 2011; 10 (1): 9-13.
17. Livenceva M.M. Vidi refrakternosti k antigipertenzivnoi terapii i vozmozhnie puti ee preodoleniya/ M.M.Livenceva, T.A.Nechesova //Mejdunarodnie obzori: klinicheskaya praktika i zdorovey.-2013.-№ 5.-S.88-99.
18. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)// JAMA.– 2002.– Vol. 288.– P. 2981–2997.
19. 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. – V. 4. – P. 393–404.
20. Boytsov SA, Balanova JA, Shalnova SA. Arterial hypertension among people aged 25-64: prevalence, awareness, treatment and control. According to studies essay. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika 2014; 14 (4): 4-14.

21. Gonzaga C.C. Resistant hypertension and hyperaldosteronism/ C.C. Gonzaga, D.A. Calhoun // *Curr. Hyperten. Rep.*– 2008.– Vol. 10 (6).– P. 496–503.
22. Sequential nephron blockade vs. sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study/ Bobrie G., Frank M., Azizi M. et al. // *J. Hypertens.*– 2012.– Vol. 30.– P. 1656–1664.
23. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors/ Ehrhart-Bornstein M., Lamounier-Zepter V., Schraven A. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2003. – V.100. – P. 14211–14216.
24. Weight loss and the renin-angiotensinaldosterone system/ Engeli S., Bohnke J., Gorzelniak K. et al.// *Hypertens.* – 2005. – V. 45. – P. 356–362.
25. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion / Gaddam K.K., Nishizaka M.K., Pratt-Ubunama M.N. et al. // *Arch. Intern. Med.*– 2008.– Vol. 168.– P. 1159–1164.
26. Belovol A. N. Patofiziologicheskie mehanizmi razvitiya arterialnoi gipertenzii na fone ojireniya /A. N. Belovol_ V. V. Shkolnik // *Naukovii jurnal MOZ Ukraïni.*-2012.-№1.- S.142-153.
27. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors/ Ehrhart-Bornstein M., Lamounier-Zepter V., Schraven A. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*– 2003.– Vol. 100.– P. 14211–14216.
28. Polyanskaya A. V. Diagnostika i lechenie rezistentnoi arterialnoi gipertenzii / Polyanskaya A. V. // *Medicinskii jurnal.* – 2015. – № 2. - S. 28-34.
29. Schastlivceva E.O. Geneticheskie aspekti individualizacii terapii beta_adrenoblokatorami /E.O.Schastlivceva // *Kremlevskaya medicina: Klinicheskii vestnik.*- 2010.-№ 3.-S.79-83.
30. Nonnarcotic analgesic use and the risk of hypertension in US women/D J.edier, M.J.Stampfer, S.E.Hankinson et al. // *Hypertension.* – 2002. – V. 40. – P. 604–608.
31. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women/ J.P.For man, M.J.Stampfer, G.C.Curhan // *Hypertens.* – 2005. – V. 46. – P. 500–507.
32. Modafinil elicits sympatho-medullary activation/ I.Taneja, A. Diedrich, B.K.Black et al. // *Hypertens.* – 2005. – V. 45. –P. 612 – 618.
33. Donosteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis/ A.G.Johnson, T.V.Nguyen, R.O.Day // *Ann. Intern. Med.* – 1994. – V. 121. – P. 289 –300.

34. Joint statement of the European Association for the study of obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension./ Jordan J., Yumuk V., Schlaich M. et al.// J Hypertens.- 2012.-№30.-C. 1047-55.

35. Cibulkin N.A. Rezistentnaya gipertoniya_ ot sindroma k diagnozu/ N.A. Cibulkin// Prakticheskaya medicina.-2013.-№37.-C.7-11.

36. Blokada aldosterona — novaya strategiya lecheniya rezistentnoi arterialnoi gipertenzii /E.I. Baranova_ O.O. Bolshakova_ O.A. Berkovich//Arterialnaya gipertenziya.- 2008.-Tom 14, № 3.-S.203-210.