



*Ионин В.А.

РЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ТАК ЛИ ЭТО НА САМОМ ДЕЛЕ ИЛИ МЫ ЧТО-ТО УПУСТИЛИ?

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Льва Толстого, д.6/8, г. Санкт-Петербург 197022, Российская Федерация

Сведения об авторе:

*Автор, ответственный за связь с редакцией: Ионин Валерий Александрович, к.м.н., доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, ст.н.с. НИИССЗ НКИЦа ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, ул. Льва Толстого, д.6/8, г. Санкт-Петербург 197022, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0001-7293-1144>, Scopus Author ID: 57147881300

РЕЗЮМЕ

В данной публикации обсуждается актуальность проблемы контроля артериального давления у пациентов с резистентностью к медикаментозной терапии в реальной клинической практике. Представлены данные по распространенности истинной резистентной артериальной гипертензии и клинические особенности пациентов. В то же время, с учетом более широкой распространенности пациентов с псевдорезистентной артериальной гипертензией особое внимание в публикации уделено алгоритмам диагностики, подробно разобраны критерии исключения псевдорезистентной артериальной гипертензии. Представленные современные представления о наиболее частых вторичных причинах артериальной гипертензии, таких как синдром обструктивного апноэ сна, возможности коррекции этого состояния и выбора

медикаментозной терапии. Для данной публикации использовались современные рекомендации в стратегии выбора оптимальной антигипертензивной терапии с учетом фармакокинетических свойств и возможности персонализированного выбора в различных клинических ситуациях. Проанализированы данные о преимуществах антигипертензивной терапии с использованием фиксированных комбинаций для повышения приверженности терапии с стратегии контроля артериального давления и снижении риска сердечно-сосудистых рисков. Для поиска данных и материала использованы различные поисковые системы: PubMed, Google академия, Elsevier, информационные ресурсы Российского кардиологического общества и Европейского общества кардиологов.

Ключевые слова: резистентная, псевдорезистентная, артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия.

Конфликт интересов и финансирование статьи. Публикация подготовлена при информационной и финансовой поддержке

фармацевтической компании Сервье, что не повлияло на мнение автора.

✉ IONIN.V.A@GMAIL.COM

Для цитирования: Ионин В.А. Резистентная артериальная гипертензия: так ли это на самом деле или мы что-то упустили? Евразийский кардиологический журнал. 2022;(2):80-85, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-2-80-85>

Рукопись получена: 15.03.2022 | Рецензия получена: 31.03.2022 | Принята к публикации: 11.04.2022



© «ИнтерМедсервис», 2022

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



*Valerij A. Ionin

RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION: IS IT REALLY SO OR HAVE WE MISSED SOMETHING?

*Pavlov St–Petersburg State Medical University, 6/8 st. Leo Tolstoy,
St. Petersburg 197022, Russian Federation*

Information about authors:

*Corresponding author: Valerij A. Ionin, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Faculty Therapy, senior researcher of Pavlov St-Petersburg State Medical University, st. Lev Tolstoy, 6/8, St. Petersburg 197022, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7293-1144>, Scopus Author ID: 57147881300

SUMMARY

This publication discusses the relevance of the problem of blood pressure control in patients with resistance to drug therapy in real clinical practice. Data on the prevalence of true resistant arterial hypertension and clinical features of patients are presented. At the same time, taking into account the wider prevalence of patients with pseudo resistant arterial hypertension, special attention is paid to diagnostic algorithms in the publication, and the criteria for excluding pseudo resistant arterial hypertension are analyzed in detail. Presented are modern ideas about the most common secondary causes of arterial hypertension, such as obstructive sleep apnea syndrome, the possibility of correct-

ing this condition and the choice of drug therapy. For this publication, modern recommendations were used in the strategy for choosing the optimal antihypertensive therapy, taking into account the pharmacokinetic properties and the possibility of personalized choice in various clinical situations. We analyzed data on the benefits of antihypertensive therapy using fixed combinations to increase adherence to therapy with a blood pressure control strategy and reduce the risk of cardiovascular risks. Various search engines were used to search for data and material: PubMed, Google Academy, Elsevier, information resources of the Russian Society of Cardiology and the European Society of Cardiology. **Key words:** resistant, pseudo-resistant, arterial hypertension, antihypertensive therapy.

Conflict of Interest and funding for the article. Manuscript was prepared with the Servier pharmaceutical company informational

and financial support that didn't impact on author's opinion.

✉ IONIN.V.A@GMAIL.COM

For citation: Valerij A. Ionin. Resistant arterial hypertension: is it really so or have we missed something? Eurasian heart journal. 2022;(2):80-85 (In Russ.)). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-2-80-85>

Received: 15.03.2022 | **Revision Received:** 31.03.2022 | **Accepted:** 11.04.2022



© LLC «InterMedservis», 2022

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) – ведущая причина смертности во всем мире и является важнейшей социально-экономической проблемой в структуре современного здравоохранения [1]. Снижение преждевременной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний является приоритетной задачей для Всемирной организации здравоохранения, в цели которой входит снижение на 25 % заболеваемости АГ в ближайшие годы [2].

Рекомендации по ведению пациентов с АГ Европейского общества кардиологов (2018) и Российские национальные рекомендации «АГ у взрослых» (2020) поддерживают раннюю интенсификацию антигипертензивной терапии (АГТ) [1,3]. В исследовании SPRINT было продемонстрировано, что в группе пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском без сахарного диабета и инсульта в анамнезе, в группе пациентов с интенсивным режимом АГТ с достижением систолического артериального давления (САД) < 120 мм рт. ст. на 27 % реже наступали события первичной конечной точки, включавшей инфаркт миокарда, инсульт, острый коронарный синдром, декомпенсация хронической сердечной недостаточности и сердечно-сосудистая смерть (ОР = 0,73, 95 % ДИ 0,63–0,86, $p < 0,001$). В исследовании SPRINT достижение целевого АД в группе интенсивного контроля потребовало использования в среднем 2,8 антигипертензивных препарата [4]. Данная стратегия в последующем вошла в рекомендации в виде необходимости старта АГТ у большинства пациентов с двух антигипертензивных препаратов, преимущественно в фиксированной комбинации с целью раннего снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1]. Среди классов антигипертензивных препаратов (АГП) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) рассматриваются в качестве терапии первой линии не случайно, так как в стратегии лечения пациентов с АГ важно не только снижение АД с достижением целевого уровня, но и снижение риска ССО. По данным метаанализа с участием более 108 тыс. пациентов установлено, что снижение риска инфаркта миокарда, новых случаев сердечной недостаточности и смерти от любой причины статистически значимо было больше в группе пациентов, получавших иАПФ, в сравнении с пациентами на терапии антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА) [5]. Комбинированная терапия с применением антагонистов кальция (АК) также необходима не только для усиления антигипертензивного эффекта, но и дополнительного снижения риска ССО, что было продемонстрировано в ходе многочисленных исследований, в частности, для амлодипина [6]. На первом этапе выбора АГТ комбинация иАПФ возможна не только с АК, но и с диуретиками, среди которых наибольшей доказательной базой в отношении снижения риска инсульта, сердечно-сосудистой и общей смертности, в том числе у пожилых пациентов и пациентов с сахарным диабетом (СД), согласно исследованиям HVERT и ADVANCE, продемонстрировал индапамид [7,8]. В случае отсутствия эффективного контроля АД и не достижении целевых значений АД следует перейти на следующую ступень и рассмотреть тройную терапию из выше указанных классов, при возможности, с использованием фиксированной комбинации. И только в случае резистентности АГ к терапии тремя препаратами в максимально переносимых дозах с использованием диуретика пациент представляется, как резистентный к АГТ с рекомендацией добавления к терапии антагонистов минералокортикоидных рецепторов, петлевых диуретиков, бета- или альфа-адреноблокаторов и агонистов имидазолиновых рецепторов в качестве третьей ступени терапии, согласно ESC рекомендациям по ведению пациентов с АГ (2018) [1].

Таким образом, в арсенале современного врача более 5 классов АГП. Однако по данным эпидемиологического исследования ЭССЭ-РФ, на территории России 44 % страдают АГ, 51 % из них получают лечение и только 23 % пациентов достигают целевого уровня АД среди всех пациентов [9]. Таким образом, встает вопрос, почему в реальной клинической практике врачам не удается достигнуть более высоких результатов при назначении АГТ? Нередко на амбулаторный прием обращаются пациенты, которые уже принимают АГТ и высокие значения АД при самостоятельных измерениях создают ощущение у врача о резистентности АГ у данного пациента к назначенной терапии, но так ли это или на этапе выбора рациональной АГТ был сделан неправильный выбор и у пациента псевдорезистентная АГ?

Целью данной публикации является разбор основных критериев резистентности к АГТ и выявления причин псевдорезистентности и пути их своевременной коррекции.

ЧТО ТАКОЕ РЕЗИСТЕНТНАЯ АГ?

Резистентная к терапии АГ (РАГ) устанавливается на основании следующих критериев:

- соблюдение мероприятий по изменению образа жизни и лечение с использованием оптимальных (или максимальных переносимых) доз трех и более лекарственных препаратов, включая иАПФ или БРА, АК и диуретик не приводит к снижению САД и диастолического АД (ДАД) до значений < 140 мм рт. ст. и/или < 90 мм рт. ст., соответственно;

- неадекватность контроля АД подтверждена с помощью суточного мониторирования АД (СМАД) и/или домашнего мониторирования (ДМАД);

- подтверждена приверженность пациента к лечению;

- исключены причины псевдорезистентности и причины вторичной АГ.

По данным наиболее крупного систематического обзора и метаанализа, посвященного оценке глобальной распространенности устойчивости АГ к терапии (2018 г.) в объединенной выборке из 3,2 млн. пациентов с леченной АГ совместная распространенность истинной, кажущейся и псевдорезистентной АГ составила 10,3 % (95 % ДИ, 7,6–13,2 %), 14,7 % (95 % ДИ, 13,1–16,3 %) и 10,3 % (95 % ДИ, 6,0–15,5 %). Распространенность истинной РАГ была значительно выше: 22,9 % (95 % ДИ, 19,1–27,0 %), 56,0 % (95 % ДИ, 52,7–59,3 %) и 12,3 % (95 % ДИ, 1,7–30,5 %) при хронической болезни почек (ХБП), трансплантации почки и у пожилых людей, соответственно [10]. Однако, встречаемость истинной РАГ, для диагностики которой требуется в первую очередь исключение вторичных причин АГ, псевдорезистентной АГ и рационального выбора АГТ, относительная не велика, а значит с точки зрения реальной клинической практики требуется большее внимание диагностическим и терапевтическим подходам в ведении пациентов с АГ [11].

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА РЕЗИСТЕНТНУЮ АГ

Модификация образа жизни играет важную роль в снижении резистентности АГ к терапии и, в первую очередь, снижение веса у пациентов с ожирением, ограничение чрезмерного употребления алкоголя и поваренной соли. Ожирение и метаболический синдром – наиболее частые факторы риска РАГ с учетом множественных механизмов, лежащих в нарушении регуляции АД. С одной стороны, гиперактивация симпатической нервной системы (СНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) приводят к повышению преимущественно САД, с другой стороны, нагрузка объемом и задержка жидкости способствуют увеличению пред- и постнагрузки на миокард с последующим ремоделированием левого желу-

дочка и развитием нарушения диастолической функции. Снижение массы тела более чем на 5–10 % способствует снижению АД на 5–10 мм рт. ст. и снижению сердечно-сосудистого риска [12]. Выбор АГТ у пациентов с ожирением требует персонализированного подхода с учетом фармакокинетических особенностей и необходимости снижения негативного влияния на метаболический профиль этих пациентов. Одним из важнейших критерием при выборе препарата является его высокая липофильность и длительность действия в течение 24-х часов. В классе иАПФ наибольшей липофильностью обладает периндоприл, которая в значительной мере превышает липофильность эналаприла и лизиноприла, а также представителей класса АРА, таких как валсартан и лозартан [13]. Отношение остаточного антигипертензивного действия препарата к пиковому действию у периндоприла составляет от 80 до 100 %, что позволяет назначать его однократно в день с 24-х часовым контролем АД [14]. В стратегии персонализации выбора АГТ у пациентов с АГ и ожирением следует рассмотреть комбинацию диуретиков с иАПФ, в особенности, у пациентов с тенденцией к задержке жидкости или сочувствительных с избыточным употреблением натрия в рационе питания. Избыточное потребление соли может играть существенную неблагоприятную роль в развитии РАГ. Стандартное потребление соли во многих странах составляет от 9 до 12 г/сутки (80 % потребляемой соли приходится на так называемую «скрытую соль»), уменьшение ее потребления до 5 г/сутки у пациентов АГ ведет к снижению САД на 4–5 мм рт. ст. [15]. Влияние ограничения натрия более выражено у пациентов пожилого и старческого возраста, у пациентов с СД, метаболическим синдромом (МС) и ХБП [16]. В тоже время выбор диуретика у пациентов с ожирением и МС следует рассматривать с позиции эффективного антигипертензивного действия, доказательной базы в снижении риска ССО и метаболической нейтральности. Диуретиком, который был создан для лечения АГ, по праву можно считать индапамид, так как его антигипертензивное действие имеет 2 механизма: увеличение экскреции натрия и повышение продукции простагландинов, способствующих вазодилатации, что способствует наиболее выраженному снижению САД по сравнению с гидрохлортиазидом [17]. Исследования HYVET и PATS продемонстрировали снижение риска фатального и нефатального инсульта на фоне применения индапамида [7,18]. Высокую липофильность индапамида также можно рассматривать в качестве дополнительного обоснования выбора у пациентов с ожирением, а отсутствие влияния на метаболический профиль пациентов усиливает этот персонализированный подход при выборе АГТ [17]. Терапия фиксированной комбинацией периндоприла и индапамида у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в исследовании PROGRESS продемонстрировала дополнительное снижение риска инфаркта миокарда и инсульта на 31 %, что подчеркивает данный выбор АГТ у пациентов с ожирением [19].

Среди вторичных причин АГ с клинической картиной резистентности к АГТ наиболее часто встречается синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). Распространенность СОАС при АГ, по данным различных исследований, составляет 5–10 % и увеличивается до 71 % среди пациентов с резистентной АГ. Более того СОАС, согласно Европейским рекомендациям по ведению пациентов с АГ, является наиболее распространенной причиной вторичной АГ [1].

В последние два десятилетия различные исследования были сосредоточены на поиске патогенетических механизмов влияния СОАС на риск сердечно-сосудистых заболеваний. Ранее было установлено, что наиболее значимым фак-

тором влияния СОАС на риск ССЗ заключается в развитии и прогрессировании АГ [20]. Влияние обструкции верхних дыхательных путей и последующая гипоксия, гиперкапния, колебания отрицательного внутригрудного давления и микропробуждения головного мозга — все это приводит к резкому усилению периферической вазоконстрикции с повышением АД [21]. Активация СНС также увеличивается, что, скорее всего, вызвано синергетическим влиянием гипоксии и гиперкапнии, а стимуляция центральных гиперкапнических хеморецепторов — мощный стимул для вентилиации и СНС. Также усиливается гипоксическая стимуляция периферических хеморецепторов вентилиации и вызывает системное сужение сосудов. При возобновлении вентилиации после повторного открытия дыхательных путей, часто совпадающее с пробуждением головного мозга от сна, наблюдается значительное увеличение ЧСС, которое на фоне периферической вазоконстрикции, вызванной гипоксией, приводит к еще большему повышению АД [22].

Активация РААС — еще один потенциальный механизм развития АГ при СОАС. РААС — сложная система регуляции АД. Известный факт, что ангиотензин II является сильнодействующим сосудосуживающим средством, которое также стимулирует секрецию гормона альдостерона, участвующего в реабсорбции натрия, что приводит к задержке жидкости и повышению АД. В ряде исследований установлено повышение уровня ангиотензина II и альдостерона в плазме у пациентов с СОАС по сравнению с обследованными без этого синдрома, в то же время установлено, что повышение АД вследствие апноэ/гипопноэ снижается на фоне применения препаратов, блокирующих продукцию ангиотензина II [23]. Это предполагает роль РААС в патофизиологии АГ, связанной с СОАС. Эпизоды апноэ при СОАС могут также способствовать развитию АГ за счет активации оксидативного стресса. Окислительный стресс приводит к образованию активных форм кислорода и снижает содержание циркулирующего оксида азота — ключевой молекулы эндотелия, которая опосредует контроль сосудистого тонуса. Нарушение высвобождения NO из эндотелиальных клеток приводит к сужению сосудов и считается инициатором и промотором ССЗ у пациентов с СОАС. Полагают, что эндотелиальная дисфункция играет фундаментальную роль при развитии атеросклероза и АГ, а также часто предшествует сердечно-сосудистым заболеваниям. В персонализированном подходе к ведению пациентов с АГ, в первую очередь, следует исключать СОАС в качестве вторичной причины РАГ и при выявлении СОАС средней и тяжелой степени тяжести следует рассмотреть проведение неинвазивной респираторной поддержки — CPAP-терапии для улучшения качества жизни и дополнительного контроля АД. Ранее, по данным многочисленных исследований и мета-анализов было установлено, что CPAP-терапия позволяет снижать повышенное САД на 5,06 мм рт. ст. (95 % ДИ –7,98, –2,13, $p < 0,001$) и ДАД — на 4,21 мм рт. ст. (95 % ДИ –6,5 и –1,93, $p < 0,001$) [24]. В то же время, АГТ препаратами из классов иАПФ, влияющих на снижение выработки ангиотензина II и увеличение продукции оксида азота в наибольшей степени важны для снижения АД у пациентов с СОАС. С учетом наиболее частого сочетания СОАС с ожирением и повышением АД в ночное время, выбор периндоприла в классе иАПФ с учетом липофильности и длительности действия представляется разумным [25]. Однако у пациентов с СОАС АГ резистентная к терапии требует использования чаще более 2-х препаратов, однако возможность назначения фиксированных комбинаций с АК амлодипином и диуретиком, преимущественно индапамидом, следует рассматривать в качестве наиболее эффективной комбинации,

которая к тому же пациенту с АГ и СОАС необходима не только для контроля АД, но и для снижения риска ССЗ [1]. Использование эффективной СРАР-терапии и медикаментозной комбинированной АГТ позволяет за более короткий промежуток времени у большего количества пациентов достигнуть целевого АД [26]. Назначение бета-адреноблокаторов на ночь пациентам с СОАС и не обследованных на предмет исключения брадикардии и нарушений проводимости во время сна, клинически представляется не целесообразным.

Прежде чем диагностировать резистентную АГ, согласно Клиническим рекомендациям по артериальной гипертензии у взрослых, одобренных Минздравом России (2020), необходимо исключить причины псевдорезистентности:

– низкая приверженность к назначенной терапии является частой причиной псевдорезистентности, она выявляется у ≤50 % пациентов, которых обследовали с помощью методов прямого мониторинга контроля приема препаратов, этот показатель прямо зависит от количества назначенных таблеток [27];

– феномен «белого халата» (при котором АД, измеренное в медицинском учреждении, повышено, но по данным СМАД или ДМАД уровень АД контролируется) встречается нередко, в связи с чем рекомендуется подтвердить наличие АГ с помощью СМАД или ДМАД до установления диагноза резистентной АГ;

– нарушение правил измерения АД в медицинском учреждении, включая использование манжеты меньшего размера, может привести к ложному выявлению повышенного АД;

– выраженный кальциноз плечевой артерии, особенно у пожилых пациентов;

– клиническая инертность, приводящая к назначению нерациональных комбинаций и неадекватных доз АГП.

В действительности сложный режим лечения – один из основных факторов низкой приверженности пациентов лечению. Ретроспективное исследование более 8 тыс. пациентов с АГ, кому в терапию добавлены АГП и/или липидснижающие препараты, при наличии 3 и более разных препаратов снижалась приверженность терапии [28]. С другой стороны, использование фиксированных комбинаций приводит к увеличению приверженности лечению на 29 % по сравнению с использованием тех же компонентов в виде свободной комбинации, что безусловно связано с удобством для пациента, снижением вероятности забыть прием препаратов или редуцировать число лекарственных средств [29]. Для пациентов с РАГ использование фиксированных комбинаций — наиболее верная стратегия на пути оптимизации и повышения эффективности АГТ, с учетом необходимости назначения 3-х и более антигипертензивных препаратов, выбор которых следует рассмотреть с точки зрения персонализированного подхода в различных клинических ситуациях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Истинная резистентная АГ встречается достаточно редко, при условии исключения вторичных причин АГ и псевдорезистентности (при ожирении, повышении употребления соли, увеличении сосудистой жесткости в пожилом возрасте и низкая комплаентность пациентов АГТ).

Медикаментозная АГТ должна быть выбрана в соответствии с рекомендациями и персонализирована в соответствии с механизмами действия и особенностями фармакокинетики препаратов.

Фиксированные комбинации и уменьшение кратности приема антигипертензивных препаратов повышают приверженность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* 2018;39:3021–104. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHY339>
2. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573631/>
3. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и соавт. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский Кардиологический Журнал* 2020;25:3786. [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda S V., Shlyakhto E V., Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
4. CE L, LJ F, S B, AK C, WC C, JA C, et al. Final Report of a Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2021;384:1921–30. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1901281>
5. Savarese G, Costanzo P, Cleland JGF, Vassallo E, Ruggiero D, Rosano G, et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:131–42. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2012.10.011>
6. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213–25. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496>
7. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–98. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA0801369>
8. Kaplan NM. Vascular outcome in type 2 diabetes: an ADVANCE? *Lancet* 2007;370:804–5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61304-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61304-X)
9. Бойцов СА, Баланова ЮА, Шальнова СА, Деев АД, Артамонова ГВ, Гагагонова ТМ и соавт. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2014;13:4–14. [Boyctov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>
10. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, Sime PS, Francis I, Bigna JJ. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart* 2019;105:98–105. <https://doi.org/10.1136/HEARTJNL-2018-313599>
11. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, 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. *Hypertension* 2008;51:1403–19. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.189141>
12. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013;309:71–82. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2012.113905>
13. Ferrari R. Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2005;3:15–29. <https://doi.org/10.1586/14779072.3.1.15>
14. Myers MG. A dose-response study of perindopril in hypertension: effects on blood pressure 6 and 24 h after dosing. *Perindopril Multicentre Dose-*

- Response Study Group. *Can J Cardiol* 1996;12:1191–6. <https://doi.org/10.21608/zjps.2005.177781>
15. Afshin A, Sur PJ, Fay KA, Cornaby L, Ferrara G, Salama JS, et al. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2019;393:1958–72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30041-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30041-8)
 16. Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review). *Am J Hypertens* 2011;24:843–53. <https://doi.org/10.1038/AJH.2011.115>
 17. Roush GC, Sica DA. Diuretics for Hypertension: A Review and Update. *Am J Hypertens* 2016;29:1130–7. <https://doi.org/10.1093/AJH/HPW030>
 18. Akram J, Sheikh UE, Mahmood M, Donnelly R. Antihypertensive efficacy of indapamide SR in hypertensive patients uncontrolled with a background therapy: The NATIVE study. *Current Medical Research and Opinion* 2007;23:2929–36. <https://doi.org/10.1185/030079907X242674>
 19. Czernichow S, Ninomiya T, Huxley R, Kengne AP, Batty GD, Grobbee DE, et al. Impact of blood pressure lowering on cardiovascular outcomes in normal weight, overweight, and obese individuals: the Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study trial. *Hypertension* 2010;55:1193–8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140624>
 20. Дубинина ЕА, Коростовцева ЛС, Ротарь ОП, Кравченко СО, Бояринова МА, Орлов АВ, et al. Взаимосвязь риска нарушений дыхания во сне и сердечно-сосудистого риска. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2016;15:46–52. [Dubinina E.A., Korostovtseva L.S., Rotar O.P., Kravchenko S.O., Boyarinova M.A., Orlov A.V., Solntsev V.N., Sviryaev Yu.V., Alyokhin A.N., Konradi A.O. the relation of sleep respiration disorders and cardiovascular risk. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(6):46-52. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-6-46-52>
 21. McNicholas WT, Bonsignore MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007;29:156–78. <https://doi.org/10.1183/09031936.00027406>
 22. Deflandre E, Gerdom A, Lamarque C, Bertrand B. Understanding Pathophysiological Concepts Leading to Obstructive Apnea. *Obesity Surgery* 2018;28:2560–71. <https://doi.org/10.1007/S11695-018-3325-6>
 23. Pimenta E, Calhoun DA, Oparil S. Sleep apnea, aldosterone, and resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;51:371–80. <https://doi.org/10.1016/J.PCAD.2008.02.004>
 24. Labarca G, Schmidt A, Dreyse J, Jorquera J, Enos D, Torres G, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) in patients with obstructive sleep apnea (OSA) and resistant hypertension (RH): Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2021;58. <https://doi.org/10.1016/J.SMRV.2021.101446>
 25. Ferrari R, Pasanisi G, Notarstefano P, Campo G, Gardini E, Ceconi C. Specific properties and effect of perindopril in controlling the renin-angiotensin system. *Am J Hypertens* 2005;18:142–54. <https://doi.org/10.1016/J.AMJHYPER.2005.05.037>
 26. Свирияев Ю., Звартау Н., Ротарь О., Коростовцева Л., Конради А., Калинкин А. Использование CPAP-терапии на фоне медикаментозного лечения артериальной гипертензии у больных с синдромом апноэ во сне. *Артериальная гипертензия*. 2008;14(3):264-269. [Sviryaev Y v., Zvartau N, Rotar O, Korostovtceva L, Konradi A, Kalinkin A. CPAP-therapy in pharmacologically-treated hypertensive patients with sleep apnea. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension") 2008;14:264–9. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2008-14-3-264-269>
 27. Gupta P, Patel P, Štrauch B, Lai FY, Akbarov A, Gulsin GS, et al. Biochemical Screening for Nonadherence Is Associated With Blood Pressure Reduction and Improvement in Adherence. *Hypertension* 2017;70:1042–8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09631>
 28. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, Tierce JC, Collins SR, Battleman DS, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med* 2005;165:1147–52. <https://doi.org/10.1001/ARCHINTE.165.10.1147>
 29. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55:399–407. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816>