

## Рефрактерная артериальная гипертензия: особенности нейрогормонального и водно-солевого дисбаланса и подходы к повышению эффективности антигипертензивной медикаментозной терапии

Кузьмин О.Б.\*, Жежа В.В.

Оренбургский государственный медицинский университет. Россия, 460014, Оренбург, ул. Советская, 6

Рефрактерная артериальная гипертензия (АГ) характеризуется отсутствием контроля целевого АД, несмотря на длительное применение  $\geq 5$  разных по механизму гипотензивного действия лекарственных препаратов, включая диуретик длительного действия хлорталидон и антагонист минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон или эплеренон). В обзоре представлены результаты клинических исследований, посвященных выяснению особенностей нейрогормонального статуса и водно-солевого баланса у таких пациентов и разработке на их основе новых подходов к антигипертензивной лекарственной терапии. По данным этих исследований лица с рефрактерной АГ отличались от больных с резистентной АГ более высокой активностью симпатической нервной системы и отсутствием повышенного объема внутригрудной жидкости, что косвенно свидетельствует о значительном снижении у них объема внутрисосудистой жидкости. В связи с этим в обзоре особое внимание уделено результатам, полученным у пациентов с резистентной и рефрактерной АГ при оценке клинической эффективности симпатолитиков клонидина и резерпина, а также ингибиторов почечного натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, которые подавляют активность симпатической нервной системы и могут быть использованы для преодоления рефрактерной АГ у больных сахарным диабетом 2 типа.

**Ключевые слова:** рефрактерная артериальная гипертензия, нейрогормональный дисбаланс, почка, клонидин, резерпин, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа.

**Для цитирования:** Кузьмин О.Б., Жежа В.В. Рефрактерная артериальная гипертензия: особенности нейрогормонального и водно-солевого дисбаланса и подходы к повышению эффективности антигипертензивной медикаментозной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(4):467-472. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-14.

### Refractory Arterial Hypertension: Features of Neurohormonal and Water-salt Imbalance and Approaches to Antihypertensive Drug Therapy

Kuzmin O.B.\*, Zhezha V.V.

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Refractory arterial hypertension is characterized by a lack of control of target blood pressure, despite the prolonged use  $\geq 5$  antihypertensive drugs with different mechanisms of action, including longacting diuretic chlorthalidone and the mineralocorticoid receptor antagonists (spironolactone or eplerenone). The review presents the results of clinical studies devoted the elucidating peculiarities of the neurohormonal status and water-salt balance in such patients and developing new approaches to antihypertensive drug therapy based on them. According to these studies, individuals with refractory hypertension differ from patients with resistant hypertension with the higher of sympathetic nervous system activity and the absence of an increased of intrathoracic fluid volume, which indirectly indicates a significant decrease in the intravascular fluid volume. In this regard, the review focuses on the data obtained in assessing the clinical efficacy of sympatholytics clonidine and reserpine in patients with resistant and refractory hypertension, as well as renal sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors, which suppress the sympathetic nervous system activity and can be used to overcome refractory hypertension in patients with type 2 diabetes.

**Keywords:** refractory arterial hypertension, neurohormonal imbalance, kidney, clonidine, reserpine, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors.

**For citation:** Kuzmin O.B, Zhezha V.V. Refractory Arterial Hypertension: Features of Neurohormonal and Water-salt Imbalance and Approaches to Antihypertensive Drug Therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(4):467-472. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-14.

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kuzmin.orgma@mail.ru

### Введение

Рефрактерная артериальная гипертензия (АГ) представляет собой клинический фенотип неконтролируемой АГ, который отличается чрезвычайно низкой чувствительностью к антигипертензивной медикаментозной терапии. У лиц с этим фенотипом АГ не удается под-

держивать целевой уровень артериального давления (АД), несмотря на длительное применение  $\geq 5$  разных по механизму действия антигипертензивных препаратов, включая диуретик хлорталидон и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР) спиронолактон или эплеренон. Рефрактерная АГ существенно отличается от более «мягкой» резистентной АГ, при которой АД сохраняется выше целевого уровня, несмотря на длительное назначение 3 разных антигипертензивных пре-

Received/Поступила: 17.04.2021

Accepted/Принята в печать: 12.05.2021

паратов, включая диуретик, или целевое АД достигается при назначении 4 лекарственных средств [1-3].

Рефрактерная АГ встречается относительно редко. В общей популяции больных с повышенным АД, получающих медикаментозную терапию, частота ее выявления колеблется в пределах 0,5-1,4%, возрастая до 3,6-7,9% у лиц с резистентной АГ [3-5]. В большинстве случаев рефрактерная АГ выявляется у пациентов с резистентной АГ после неэффективной диуретической терапии с использованием длительно действующего тиазидоподобного диуретика хлорталидона (отечественный аналог – оксодолин) и АМР спиронолактона. Риск перехода резистентной в рефрактерную форму АГ возрастает в 1,42-2,09 раза у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа [3,6], в 2,22 раза у пациентов с альбуминурией (отношение альбумин/креатинин мочи  $\geq 30$  мг/г креатинина) [3] и в 3,36 раза у лиц с коморбидным синдромом обструктивного апноэ во время сна [6].

Сейчас становится все более очевидным, что в основе перехода резистентной в рефрактерную АГ ключевую роль играет прогрессирующее на фоне неконтролируемой АГ нарушение нейрогормонального баланса и функции почек, регулирующих водно-солевой гомеостаз и системное АД в организме. В обзоре представлены результаты клинических исследований, посвященных выяснению участия нейрогормонального и почечного механизмов в формировании рефрактерной АГ и разработке новых подходов к повышению клинической эффективности антигипертензивной терапии в этой популяции пациентов.

### Особенности нейрогормонального и водно-солевого баланса у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией

Рефрактерная форма АГ обычно развивается у лиц с неконтролируемой резистентной АГ, у которых повышенное АД сохраняется, несмотря на длительный прием тиазидоподобного диуретика хлорталидона и АМР спиронолактона, угнетающих реабсорбцию натрия в дистальных сегментах нефрона [3].

Клинические наблюдения показывают, что пациенты с рефрактерной АГ отличаются от больных солечувствительной резистентной АГ с низкой активностью ренина плазмы крови не только по эпидемиологическим, но и по некоторым клиническим и лабораторным показателям. Этот фенотип неконтролируемой АГ чаще встречается у мужчин и ассоциируется со значительно более частым выявлением ожирения, СД 2 типа, хронической болезни почек (ХБП) и, особенно, синдрома обструктивного апноэ во время сна (табл. 1).

Для разработки подходов к медикаментозной терапии рефрактерной АГ существенное значение имеют

результаты клинических исследований, посвященных сравнению нейрогормонального статуса и водно-солевого баланса у больных резистентной и рефрактерной АГ. Сейчас установлено, что лица с рефрактерной АГ характеризуются, так же, как и пациенты с солечувствительной резистентной АГ, низкой активностью ренина плазмы крови, избыточным содержанием в ней альдостерона, увеличенной потерей этого гормона с мочой, но отличаются повышенным уровнем выделения почками норметанефрина, одного из неактивных метаболитов норадреналина. Для таких пациентов характерна повышенная частота сердечных сокращений, более высокая скорость пульсовой волны и более высокий уровень общего периферического сопротивления сосудов, что косвенно подтверждает сохранение у них повышенной активности периферического отдела симпатической нервной системы (СНС). Лица с резистентной и рефрактерной АГ не отличаются по величине внутригрудного объема крови, отражающего объем внутрисосудистой жидкости, но у пациентов с рефрактерной АГ выявляется значительно более низкий уровень выделения с мочой натрия, указывающий на сохранение его задержки в организме [11]. Косвенные данные, подтверждающие отсутствие у больных рефрактерной АГ повышенного объема внутрисосудистой жидкости, получены также с помощью компьютерной магнитно-резонансной томографии толщины стенок и объемов левого предсердия и левого желудочка сердца [13].

Результаты этих наблюдений предполагают, что нейрогормональный статус у лиц с рефрактерной АГ, получающих максимально возможные дозы диуретиков и АМР, отличается от пациентов с резистентной АГ более высокой активностью СНС. На это указывает повышенное выделение почками норметанефрина, более высокие значения частоты сердечных сокращений и другие признаки гиперактивности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Такие пациенты также отличаются от больных с резистентной АГ отсутствием повышенного объема внутригрудной жидкости, что косвенно свидетельствует о значительном снижении у них под влиянием интенсивной диуретической терапии объема внутрисосудистой жидкости. Тем не менее, пациенты с рефрактерной АГ имеют достоверно более низкий уровень 24-часовой экскреции натрия, что прямо говорит о сохранении у них повышенной реабсорбции натрия в почках.

В связи с этим имеются основания полагать, что сохранение повышенной активности СНС, характерной для больных с рефрактерной АГ, может быть одной из причин, препятствующих нормализации АД в этой популяции пациентов, несмотря на интенсивную антигипертензивную терапию, включающую блокаду диуретиками транспорта натрия в дистальных канальцах

**Table 1. Comparative characteristics of patients with resistant and refractory arterial hypertension**

**Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с резистентной и рефрактерной артериальной гипертензией**

Параметр	Резистентная гипертензия [ссылка]	Рефрактерная гипертензия [ссылка]
Распространенность, %		
• Общая популяция пациентов с АГ	15,3-16,9 [3,5]	0,5-1,4 [3-5]
• Пациенты с резистентной АГ	–	3,6-7,9 [3-5]
Возраст, лет	64,9-67,6 [3,5]	63,9-66,0 [3,5]
Мужской пол, %	48,8-51,3 [3,5]	53,8-56,3 [3,5]
Синдром обструктивного апноэ сна, %	63 [7]	73 [7]
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> ), %	51,4 [5]	59,6 [5]
Сахарный диабет 2 типа, %	33,5-45,1 [3,5]	48,1-67,4 [3,5]
Хроническая болезнь почек (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), %	23,6-27,3 [3,5]	32,1-35,1 [3,5]
Альбуминурия (отношение альбумин/креатинин мочи ≥ 30 мг/г), %	24,5-32,8 [3,5]	38,3-54,5 [3,5]
Гипертрофия левого желудочка сердца, %	14,9-18,3 [3,5]	23,1-27,6 [3,5]
Предыдущие сердечно-сосудистые заболевания, %	14,7 [5]	20,5 [5]
Риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов	Высокий [8,9]	Выше в 1,54-2,14 раза [10]
Выделение норметанефрина с мочой, мкг/24 ч	309,8 [11]	464,4 (p=0,039) [11]
Активность ренина в плазме крови	Снижена [11, 12]	Снижена [11]
Содержание альдостерона в крови	Повышено [11, 12]	Повышено [11]
Выделение натрия с мочой, мэкв/24 ч	186,0 [11]	122,7 (p=0,024) [11]
Объем внутригрудной жидкости	Повышен [11]	Нет [11]
АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации		

почек. В этих условиях одним из механизмов, поддерживающих АД на высоком уровне, может быть сохраняющаяся у лиц с рефрактерной АГ избыточная симпатическая стимуляция реабсорбции натрия в проксимальном сегменте нефрона, которая, подавляя прессорный натрийурез, препятствует сдвигу функциональной кривой перфузионное давление/натрийурез в сторону снижения АД [14-16]. В формировании этого симпатического эффекта в почках может включаться стимуляция в клетках проксимальных канальцев активности чувствительного к катехоламинам натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2), который не только регулирует транспорт натрия и глюкозы в этом сегменте нефрона, но и, по-видимому, участвует в контроле системного АД в организме [17, 18].

### Подходы к антигипертензивной терапии пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией

Данные, полученные в крупномасштабных исследованиях PATHWAY-2 и PATHWAY-3, выявили клиническую эффективность спиронолактона, диуретика амилорида и, в меньшей степени, β<sub>1</sub>-адреноблокатора бисопролола и α<sub>1</sub>-адреноблокатора доксазозина в улучшении контроля целевого АД у лиц с резистентной АГ, хотя их способность контролировать АД в этой популяции больных оказалась достаточно ограниченной [19-21]. Между тем, подходы к антигипертензивной медикаментозной терапии пациентов с рефрактерной

АГ остаются неясными. Результаты исследований, посвященных сравнению нейрогормонального статуса больных с резистентной и рефрактерной АГ, свидетельствуют о том, что причиной сохранения высокого АД при рефрактерной АГ является не столько задержка жидкости в организме, сколько избыточная активация СНС, возникающая в ответ на снижение объема циркулирующей крови [12, 13, 22]. В связи с этим следует полагать, что главной целью антигипертензивной терапии таких пациентов, получающих длительное время диуретик хлорталидон и АМР (спиронолактон или эплеренон), должна быть не дальнейшая интенсификация диуретической терапии, а подавление сохраняющейся избыточной активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Одним из вариантов такого подхода к лечению больных с рефрактерной АГ может быть использование максимально возможных доз лекарственных средств, подавляющих активность центральных структур СНС.

### Агонисты α<sub>2</sub>-адренорецепторов/ I<sub>1</sub>-имидазолиновых рецепторов головного мозга

В эту группу лекарственных средств входят клонидин (клофелин) и гуанфацин, обладающий менее выраженным, но более продолжительным действием. Оба препарата оказывают умеренный гипотензивный эффект благодаря подавлению активности симпатических структур ростральной вентролатеральной области про-

долговатого мозга и ослаблению потока симпатической импульсации к сердцу, сосудистой системе и почкам [23,24].

В исследовании ReHOT проведена сравнительная оценка клинической эффективности клонидина и спиронолактона у 187 пациентов с неконтролируемой резистентной АГ, принимавших ранее эналаприл/лозартан, амлодипин и диуретик хлорталидон. С этой целью больные были разделены на группу (n=95), получавшую в течение 12 нед спиронолактон (12,5-50 мг/сут), и группу (n=92), принимавшую клонидин (0,2-0,6 мг/сут). Основная конечная точка – достижение целевого значения офисного АД < 140/90 мм рт.ст. или 24-часового амбулаторного АД < 130/80 мм рт.ст. Анализ гипотензивного эффекта этих лекарственных препаратов показал, что они примерно одинаково снижали офисное АД, но клонидин уступал спиронолактону по способности снижать систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) 24-часовое амбулаторное АД: -3,9 против -6,3 мм рт.ст. (p=0,045) и -7,3 против -11,8 мм рт.ст. (p=0,030) соответственно. К концу наблюдения в группах клонидина и спиронолактона было также выявлено примерно одинаковое количество пациентов, достигших первичной конечной точки как при использовании в качестве показателя офисного АД (29,3% и 33,3%), так и 24-часового амбулаторного АД (44,0% и 46,2%). По мнению авторов оба лекарственных препарата обладают примерно одинаковой клинической эффективностью, которая позволяет им обеспечивать адекватный контроль АД у значительной части пациентов с резистентной АГ [25]. Поэтому вполне возможно, что клонидин при назначении в максимально переносимых дозах может оказывать достаточно выраженный гипотензивный эффект и у лиц с рефрактерной АГ [26].

### Резерпин

Резерпин, алкалоид растения *Rauwolfia serpentine*, ранее широко использовался в качестве препарата второго ряда для лечения артериальной гипертензии различного происхождения. По своим фармакологическим свойствам он является симпатолитиком, подавляющим продукцию и выделение норадреналина из нервных окончаний в адренергических синапсах центральной и периферической нервной системы. При длительном применении резерпин оказывает умеренный гипотензивный эффект, который обусловлен торможением активности структур заднего симпатического гипоталамуса и адренергических синапсов периферических сосудов [27].

Недавно опубликованы результаты небольшого исследования, посвященного выяснению клинической эффективности этого препарата у 7 больных с неконтролируемой рефрактерной АГ, из схемы лечения ко-

торых были исключены клонидин или гуанфацин. Резерпин назначался в дозе 0,1 мг/сут в течение 4 нед. В результате установлено, что включение симпатолитика в медикаментозную терапию таких пациентов оказывало к концу наблюдения выраженный гипотензивный эффект, который проявлялся снижением среднего офисного САД и ДАД на 29,3 и 22,0 мм рт.ст. Снижение среднего 24-часового амбулаторного САД и ДАД составило в этих условиях 21,8 и 15,3 мм рт.ст., а среднего ночного САД и ДАД – 25,1 и 13,7 мм рт.ст. соответственно. Эти данные не только подтверждают участие повышенного тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы в формировании рефрактерной АГ, но и прямо указывают на возможность использования этого препарата для контроля АД при этой форме АГ [28].

### Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа

Канаглифлозин, эмпаглифлозин и другие ингибиторы почечного натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (SGLT2) являются препаратами нового класса антигипергликемических средств, которые недавно внедрены в клиническую практику для лечения больных СД 2 типа. Препараты этого класса избирательно ингибируют активность белка-переносчика SGLT2 в клетках проксимальных канальцев почек и увеличивают у пациентов с СД 2 типа выделения с мочой натрия и глюкозы, которое сопровождается диуретической реакцией, умеренным антигипергликемическим эффектом и снижением АД [29,30].

В исследовании SACRA изучена антигипертензивная активность ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина у 132 больных СД 2 типа с неконтролируемой АГ, принимавших ранее не менее 3 антигипертензивных препаратов. Пациенты были рандомизированы в группу плацебо (n=64) и группу активной терапии, пациенты которой получали эмпаглифлозин в дозе 10 мг/сут в течение 12 нед (n=68). Первичная конечная точка – динамика изменения ночного систолического АД. К концу наблюдения установлено, что эмпаглифлозин по сравнению с плацебо снижал этот показатель на 6,3 мм рт.ст. (p=0,004). В группе эмпаглифлозина к этому времени отмечено также снижение по сравнению с группой плацебо исходной величины дневного, 24-часового амбулаторного и утреннего домашнего САД на 9,5, 7,7 и 7,5 мм рт.ст. соответственно (для всех значений p≤0,002) [31].

Похожие данные получены при ретроспективном анализе результатов лечения эмпаглифлозином больных СД 2 типа с резистентной АГ, выделенных из 7020 участников исследования EMPA-REG OUTCOME. Включение этого препарата (10-25 мг/сут) в антигипертензивную терапию таких пациентов (n=1579) сопро-

вождалось спустя 12 нед лечения клинически значимым по сравнению с группой плацебо ( $n=516$ ) снижением исходного офисного САД. Средняя разница в величине этого показателя между группами эмпаглифлозина и плацебо составила  $-4,5$  мм рт.ст. ( $p<0,001$ ). К концу наблюдения в группе эмпаглифлозина также отмечено более значительное количество пациентов (38%), достигших целевой уровень систолического АД  $<130/80$  мм рт. ст., чем в группе плацебо (26%) [32].

Ингибиторы SGLT2 сохраняют высокую агипотензивную активность у гипертензивных больных СД 2 типа с нарушенной функцией почек. В одном из исследований проведен ретроспективный анализ клинической эффективности эмпаглифлозина по сравнению с плацебо у 2286 таких пациентов, из которых были выделены группы со средней скоростью клубочковой фильтрации  $76,2$  ( $n=518$ ),  $46,8$  ( $n=234$ ) и  $24,0$  ( $n=49$ ) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, соответствующим С2, С3 и С4 стадиям ХБП. Эмпаглифлозин назначался в дозе 25 мг/сут в течение 24 нед в дополнение к антигипертензивной терапии, включавшей ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, диуретики и другие препараты. Степень снижения 24-часового амбулаторного САД в группах эмпаглифлозина по окончании наблюдения была значимо выше по сравнению с плацебо и составила у диабетических больных с С2, С3 и С4 стадиями ХБП соответственно 4,0, 5,5 и 6,6 мм рт.ст. [33].

Снижение САД, наблюдавшееся у гипертензивных пациентов с СД 2 типа спустя 6 мес после назначения ингибиторов SGLT2, умеренно коррелировало с величиной натрийуреза ( $R=-0,60$ ,  $p=0,014$ ), что прямо указывает на участие угнетения активности натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа клеток проксимальных канальцев в механизме гипотензивного действия этих лекарственных средств [34]. Ингибиторы SGLT2 подавляют также избыточную активность СНС, характерную для большинства больных СД 2 типа

[35,36], что позволяет рассматривать их как лекарственные препараты, которые могут оказаться эффективными для преодоления рефрактерной АГ в этой популяции пациентов, включая лиц с диабетической нефропатией.

### **Заключение**

Рефрактерная АГ является клиническим фенотипом неконтролируемой АГ, который характеризуется экстремально низкой чувствительностью к антигипертензивной лекарственной терапии. По данным клинических исследований пациенты с рефрактерной АГ отличаются от больных с резистентной АГ более высокой активностью СНС и отсутствием повышенного объема внутригрудной жидкости. В связи с этим имеются основания полагать, что главной целью антигипертензивной терапии таких пациентов, получающих длительное время диуретик хлорталидон и АМР спиронолактон или эплеренон, должна быть не дальнейшая интенсификация диуретической терапии, а подавление повышенной активности периферического отдела СНС. Результаты, полученные при оценке клинической эффективности некоторых антиадренергических препаратов у пациентов с резистентной и рефрактерной АГ, предполагают возможность применения с этой целью симпатолитиков клонидина и резерпина. У больных СД 2 типа для преодоления рефрактерной АГ могут быть использованы ингибиторы SGLT2, которые не только тормозят реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах почек, но и подавляют активность СНС. Для выяснения клинической эффективности и безопасности применения симпатолитиков клонидина, резерпина и ингибиторов SGLT2 в популяции пациентов с рефрактерной АГ, необходимы дополнительные плацебо-контролируемые клинические исследования.

**Отношения и Деятельность.** Нет.  
**Relationships and Activities.** None.

## References / Литература

- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269-324. DOI:10.1161/0000000000000066
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339
- Calhoun DA, Booth JN, Oparil S, et al. Refractory hypertension: determination, prevalence, risk factors, and comorbidities in a large population-based cohort. *Hypertension*. 2014;63(3):451-58. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02026
- Buhnerkempe MG, Botchway A, Prakash V, et al. Prevalence of refractory hypertension in the United States from 1999 to 2014. *J Hypertens*. 2019;37(9):1797-804. DOI:10.1097/HJH.0000000000002103.
- Armario P, Calhoun DA, Oliveras A, et al. Prevalence and clinical characteristics of refractory hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):e007365. DOI:10.1161/JAHA.117.007365.
- Navarro-Sariano K, Martinez-Garcia MA, Torres G, et al. Factors associated with the changes from a resistant to refractory phenotype in a hypertensive patients: a pragmatic longitudinal study. *Hypertens Res*. 2019;42(11):1708-15. DOI:10.1038/s41440-019-0285-8
- Oscullo G, Torres G, Campos-Rodriguez F, et al. Resistant/refractory hypertension and sleep apnoe: current knowledge and future challenges. *J Clin Med*. 2019;8(11):1872. DOI:10.3390/jcm8111872.
- Kasiolias A, Tsioufis C, Dimitriadis K, et al. Cardiovascular morbidity of severe resistant hypertension among treated uncontrolled hypertensives: a 4-year follow-up study. *J Hum Hypertens*. 2018;32(7):487-93. DOI:10.1038/s41371-018-0065-y.
- Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, et al. Incident ERSD and treatment-resistant hypertension: the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(5):781-88. DOI:10.1053/j.ajkd.2013.11.016.
- Cardoso CR, Salles JF. Refractory hypertension and risk of adverse cardiovascular events and mortality in patients with resistant hypertension: a prospective cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(17):e017634. DOI:10.1161/JAHA.120.017634.
- Dudenbostel T, Acelajado MC, Pisoni R, et al. Refractory hypertension: evidence of heightened sympathetic activity as a cause of antihypertensive treatment failure. *Hypertension*. 2015;66(1):126-33. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05449.
- Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubanama MN, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med*. 2008;168(11):1159-64. DOI:10.1001/archinte.168.11.1159.
- Velasco A, Siddiqui M, Kreps E, et al. Refractory hypertension is not attributable to intravascular fluid retention as determined by intracardiavolumes. *Hypertension*. 2018;72(2):343-49. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10965
- Guyton AC. Renal function curves and control of body fluid and arterial pressure. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1990;591:107-13
- Kuzmin O.B., Pugaeva M.O. Neurohumoral imbalance as a cause of renal dysfunction in primary arterial hypertension. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2004;8(1):29-35 (In Russ.) [Кузьмин О.Б., Пугаева М.О. Нейрогуморальный дисбаланс как причина дисфункции почек при первичной артериальной гипертензии. *Нефрология*. 2004;8(1):29-35].
- Ivy JR, Bailey VA. Pressure natriuresis and the renal control of arterial blood pressure. *J Physiol*. 2014;592(18):3955-67. DOI:10.1113/jphysiol.2014.271676.
- Matthews VB, Elliot RH, Rudnicka C, et al. Role of the sympathetic nervous system in regulation of sodium-glucose cotransporter 2. *J Hypertens*. 2017;35(10):2059-68. DOI:10.1097/HJH.0000000000001434.
- Herat LY, Magno AL, Rudnicka C, et al. SGLT2 inhibitor-induced sympathoinhibition; a novel mechanism of cardiorenal protection. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(2):169-79. DOI:10.1016/j.jacbs.2019.11.007.
- 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 randomized, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059-68. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00257-3.
- Williams B, MacDonald TM, Morant SV, et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride. The PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(6):464-75. DOI:10.1016/S2213-8587(18)30071-8.
- Brown MJ, Williams B, Morant SV, et al. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel group, double-blind, randomized phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(2):136-47. DOI:10.1016/S2213-8587(15)00377-0.
- Siddiqui M, Calhoun DA. Refractory versus resistant hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26(1):14-9. DOI:10.1097/MNH.0000000000000286.
- Yasei R, Saadabadi A. Clonidine. *Stat Pearls [Internet] Publishing 2020*:NBK459124 [cited 2021 Mar 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459124>.
- Head GA, Jackson KL, Gueguen C. Potential therapeutic use of neurosteroids for hypertension. *Front Physiol*. 2019;10:1477. DOI:10.3389/fphys.2019.01477.
- Krieger EM, Drager LF, Giorgi DM, et al. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension: the ReHOT randomized study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension*. 2018;71(4):681-90. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10662.
- Kuzmin OB, Buchneva NV, Zhezha VV, Serdyuk SV. Uncontrolled arterial hypertension: kidney, neurohormonal imbalance, and approaches to antihypertensive drug therapy. *Kardiologia* 2019;59(12):64-71 (In Russ.) [Кузьмин О.Б., Бучнева Н.В., Жежа В.В., Сердюк С.В. Неконтролируемая артериальная гипертензия: почка, нейрогормональный дисбаланс и подходы к антигипертензивной лекарственной терапии. *Кардиология*. 2019;59(12):64-71]. DOI:10.18087/cardio.2019.n547.
- Shamon SD, Perez MI. Blood pressure-lowering efficacy of reserpine for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):CD007655. DOI:10.1002/14651858.CD007655.pub3.
- Siddiqui M, Bhatt H, Judd EK, et al. Reserpine substantially lowers blood pressure in patients with refractory hypertension: a proof of concept study. *Am J Hypertens*. 2020;33(8):741-7. DOI:10.1093/ajh/hpaa042.
- Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015;75(1):33-59. DOI:10.1007/s40265-014-0337-y.
- Eickhoff MK, Dekkers CJ, Kramers BJ, et al. Effect of dapagliflozin on volume status when added to renin-angiotensin system inhibitors. *J Clin Med*. 2019;8(6):pii:E779. DOI:10.3390/jcm8060779.
- Kario K, Okada K, Kato M, et al. 24-hour blood pressure-lowering effect of an SGLT2 inhibitor in patients with diabetes and uncontrolled nocturnal hypertension: results from the randomized, placebo-controlled SACRA study. *Circulation*. 2019;139(18):2089-97. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037076.
- Ferreira JH, Fitchett D, Ofstad AP, Kraus BJ, Wanner C, Zwiener I et al. Empagliflozin for patients with presumed resistant hypertension: a post hoc analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Am J Hypertens*. 2020;33(12):1092-101. DOI:10.1093/ajh/hpaa073.
- Cherney DZI, Cooper ME, Tikkanen I, et al. Pooled analysis of phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reduction with empagliflozin. *Kidney Int*. 2018;93(1):231-44. DOI:10.1016/j.kint.2017.06.017.
- Kawaso S, Maruguchi Y, Kajiya S, et al. Mechanism of the blood-lowering effect of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in obese patients with type 2 diabetes. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017;18(1):23. DOI:10.1186/s40360-017-0125-x.
- Sano M. A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. *J Cardiol*. 2018;71(5):471-76. DOI:10.1016/j.jcc.2017.12.004.
- Scheen AJ. Effect of SGLT2 inhibitors on the sympathetic nervous system and blood pressure. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(8):70. DOI:10.1007/s11886-019-1165-1.

About the Authors / Сведения об Авторах:

**Кузьмин Олег Борисович [Oleg B. Kuzmin]**  
ORCID 0000-0003-3730-3665

**Жежа Владислав Викторович [Vladislav V. Zhezha]**  
ORCID 0000-0003-1321-2101