



Роль мозгового натрийуретического пептида в патогенезе резистентной артериальной гипертензии

Николаев К. Ю.^{1,2}, Шилова А. В.², Ковалева А. Я.³, Лифшиц Г. И.^{2,3}

Современная медицина успешно использует N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического гормона (В-типа) (NT-proBNP) в качестве биомаркера многих сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно ряду исследований, NT-proBNP также может играть роль в развитии резистентной артериальной гипертензии (РАГ), но существующие работы касаются этого вопроса лишь косвенно. В свою очередь, РАГ наносит серьёзный ущерб экономической и социальной сферам жизни общества, ухудшая качество жизни пациентов. Таким образом, сложность верификации и лечения РАГ, противоречивость описанных ассоциаций NT-proBNP и РАГ делает эту тему как никогда актуальной.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, натрийуретический пептид, BNP, антигипертензивная терапия.

Отношения и деятельность: нет.

¹НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск; ²ФГАОУ ВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск; ³ФГБНУ Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

Николаев К. Ю. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией неотложной терапии, профессор кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-4601-6203, Шилова А. В. — студентка 6 курса медицинского факультета, ORCID: 0000-0002-6356-348X, Ковалева А. Я.* — м.н.с. лаборатории персонализированной

медицины, ORCID: 0000-0002-7041-5071, Лифшиц Г. И. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией персонализированной медицины, профессор кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-9048-7710.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): a.kovaleva@inbox.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, РАГ — резистентная артериальная гипертензия, НУП — натрийуретический пептид, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ANP — предсердный натрийуретический пептид, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NBD — последовательная блокада нефронов, NT-proBNP — N-концевой фрагмент промозгового натрийуретического пептида.

Рукопись получена 13.08.2022

Рецензия получена 30.09.2022

Принята к публикации 24.10.2022



Для цитирования: Николаев К. Ю., Шилова А. В., Ковалева А. Я., Лифшиц Г. И. Роль мозгового натрийуретического пептида в патогенезе резистентной артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5188. doi:10.15829/1560-4071-2023-5188. EDN SCOROR

Role of brain natriuretic peptide in the pathogenesis of resistant hypertension

Nikolaev K. Yu.^{1,2}, Shilova A. V.², Kovaleva A. Ya.³, Lifshits G. I.^{2,3}

Modern medicine has successfully used the N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) as a biomarker for many cardiovascular diseases (CVDs). According to a number of studies, NT-proBNP may also play a role in the development of resistant hypertension (RH), but the existing work addresses this issue only indirectly. In turn, RH causes serious damage to the economic and social spheres, worsening the quality of life of patients. Thus, the complexity of verification and treatment of RH, the inconsistency of the described associations of NT-proBNP and RH makes this topic more relevant than ever.

Keywords: resistant hypertension, natriuretic peptide, BNP, antihypertensive therapy.

Relationships and Activities: none.

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk; ²Novosibirsk

National Research State University, Novosibirsk; ³Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russia.

Nikolaev K. Yu. ORCID: 0000-0003-4601-6203, Shilova A. V. ORCID: 0000-0002-6356-348X, Kovaleva A. Ya.* ORCID: 0000-0002-7041-5071, Lifshits G. I. ORCID: 0000-0001-9048-7710.

*Corresponding author:

a.kovaleva@inbox.ru

Received: 13.08.2022 **Revision Received:** 30.09.2022 **Accepted:** 24.10.2022

For citation: Nikolaev K. Yu., Shilova A. V., Kovaleva A. Ya., Lifshits G. I. Role of brain natriuretic peptide in the pathogenesis of resistant hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5188. doi:10.15829/1560-4071-2023-5188. EDN SCOROR

Резистентной артериальной гипертензией (РАГ) называют состояние, при котором, несмотря на адекватную комбинированную терапию из минимум трёх типов антигипертензивных препаратов, один из которых диуретик, пациенту не удаётся достичь целевого уровня артериального давления (АД)

(<140/90 мм рт.ст.) в течение более чем одного месяца, либо АД может контролироваться лишь при использовании четырёх или более типов антигипертензивных препаратов [1].

По данным литературы, число случаев заболевания РАГ колеблется между 5% и 30% от общего на-

Ключевые моменты

- Рассмотрена роль N-концевого фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в качестве маркера сердечно-сосудистых заболеваний в ассоциации, объясняющей механизм патогенеза резистентной артериальной гипертензии (РАГ).
- Повышенное высвобождение мозгового натрийуретического пептида является компенсаторной реакцией, направленной на снижение артериального давления и адаптацию организма, поэтому использование NT-proBNP может быть перспективным для определения прогноза РАГ.
- Согласно данным последних клинических исследований, перспективным видится применение двойного ингибирования активности неприлизина и сакубитрила/валсартана для снижения уровня NT-proBNP и эффективного контроля артериального давления у пациентов с РАГ.

Key messages

- The role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) as a cardiovascular marker in an association with resistant hypertension was considered.
- Increased release of brain natriuretic peptide is a compensatory response aimed at lowering blood pressure and adapting the body; so the use of NT-proBNP may be promising for determining the prognosis of resistant hypertension.
- According to recent clinical trials, the use of dual neprilysin inhibition and sacubitril/valsartan seems promising to reduce the NT-proBNP level and effectively control blood pressure in patients with resistant hypertension.

Биохимия НУП и его роль в регулировании АД

Группа НУП состоит из трёх биологически активных пептидов: предсердного НУП (atrial natriuretic peptide, ANP), BNP и натрийуретического пептида С-типа (C-type natriuretic peptide, CNP). ANP и BNP секретируются сердцем и оказывают аналогичные эффекты за счет увеличения внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата в тканях-мишенях [6].

Согласно данным литературы, система НУП играет важную роль в регулировании АД и объёма жидкости в организме благодаря своему плейотропному эффекту. ANP и BNP секретируются кардиомиоцитами в ответ на растяжение миокарда [6, 7]. В результате циркуляции этих пептидов происходит снижение сосудистого тонуса и немедленное увеличение экскреции электролитов и воды почками. Данные пептиды также вызывают антифибротические и антигипертрофические эффекты в сердце, которые функционально противодействуют ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) [6] и ослабляют активность симпатической нервной системы посредством взаимодействия с центральными путями вазопрессина [8].

Роль BNP и NT-proBNP в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний

В последние годы в мировом научном сообществе возник интерес к BNP как маркеру сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). На определенном этапе развития ССЗ их дальнейшее прогрессирование зависит от изменений в структурно-функциональном состоянии левых отделов сердца, наличия гипертрофии миокарда и дилатации камер сердца, функционального состояния эндотелия, концентрации в плазме предсердного и мозгового НУП [9]. Таким образом, повышение уровня данного пептида может

селекция, в зависимости от страны и исследователя [2-4]. Однако, как отмечает ряд авторов в большинстве случаев, когда артериальная гипертензия (АГ) не отвечает на терапию, имеет место ложная РАГ [5]. По некоторым исследованиям, истинная распространенность РАГ составляет 10% [2].

Методология поиска источников

В нашей статье представлен обзор актуальных публикаций, посвященных мозговому натрийуретическому пептиду (brain natriuretic peptide, BNP) и N-концевому фрагменту мозгового натрийуретического гормона (В-типа) (NT-proBNP). Анализ источников литературы проводился с помощью электронных библиографических баз данных — PubMed, РИНЦ, MedLine, GoogleScholar, ScienceDirect. Рассматривались зарубежные и отечественные статьи. Поиск проводился по следующим ключевым словам: натрийуретический пептид (НУП), N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического гормона (В-типа) (NT-proBNP), биологические маркеры, резистентная артериальная гипертензия, N terminal pro B type natriuretic peptide (NT-proBNP/BNP), biological markers, resistant arterial hypertension. Наш обзор включает описание крупномасштабных рандомизированных исследований, проведенных за последние 5 лет. Результаты различных исследований показывают, что существует огромный научный интерес к роли NT-proBNP как маркера сердечно-сосудистой патологии, в частности, РАГ.

указывать на хроническую сердечную недостаточность (ХСН), ишемию миокарда, легочную гипертензию и АГ [7, 10-12]. NT-proBNP так же, как и BNP признают независимым предиктором ССЗ. Важное преимущество NT-proBNP в качестве маркера перед BNP в том, что NT-proBNP циркулирует в крови намного дольше, чем BNP [11, 13]. Ряд исследований продемонстрировали ассоциацию снижения плазменного уровня NT-proBNP с повышением степени АГ [14-16]. В то же время анализ данных, полученных в ходе другого крупного исследования, показал, что уровень NT-proBNP в сыворотке крови прогрессивно повышался вместе с увеличением тяжести АГ, что особенно проявлялось при наличии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [9, 10]. Авторы этого исследования отмечают, что NT-proBNP обратно ассоциирован со средним АД и пульсовым давлением [9]. Определен ряд ССЗ, для которых BNP является ценным прогностическим биомаркером [11]. Отмечено, что при ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, инфаркте миокарда, хронической почечной недостаточности наблюдается повышение уровня натрийуретических гормонов в сыворотке крови, а при систолической дисфункции левого желудочка — повышение уровня НУП в моче. Известно, что уровень BNP ассоциирован с тяжестью ХСН. Согласно международным клиническим рекомендациям, NT-proBNP и BNP используются для прогноза и определения тяжести СН [17]. Однако необходимо понимать, что NT-proBNP не является универсальным маркером заболеваний сердечно-сосудистой системы человека. Отмечена недостаточная сила связи NT-proBNP с гемодинамикой и переносимостью физических нагрузок.

Роль BNP и NT-proBNP в регулировании АД

Роль BNP при АГ оценить однозначно довольно сложно. С одной стороны, более высокая концентрация NT-proBNP в сыворотке крови является надежным маркером повреждения сердца, вызванного повышенным АД, с другой стороны, снижение риска развития АГ ассоциируется с генетически повышенными концентрациями BNP или NT-proBNP [18]. В большинстве исследований упоминается прямая ассоциация повышенного уровня NT-proBNP в крови с высоким АД и увеличением тяжести ССЗ [17]. NT-proBNP в плазме оказывает значительное влияние на структуру и функциональные характеристики сердца. Незначительное повышение его уровня на ранних стадиях АГ приводит к снижению индекса относительной толщины стенок желудочков. При таком уровне NT-proBNP в плазме сохраняется нормальная геометрия сердца, однако наблюдается повышенная нагрузка на стенку левого желудочка. Повышенный уровень NT-proBNP в плазме на этой стадии является частью компенсаторного механизма, действуя на нейро-

гормональную цепь развития АГ, за счёт чего подавляет секрецию ренина и альдостерона, а также митогенную активность гладкомышечных и эндотелиальных клеток. Несмотря на это, при АГ кровяное давление и гемодинамические процессы оказывают нагрузку на сердечно-сосудистую систему, что может со временем приводить к её ремоделированию и развитию ГЛЖ. Таким образом, повышенное высвобождение BNP, по-видимому, является компенсаторной реакцией, направленной на сдерживание АД. Поэтому определение NT-proBNP имеет большое прогностическое значение при АГ. Его увеличение оценивается как один из факторов риска развития АГ или ухудшения её прогноза [19].

По результатам ультраструктурного исследования миокарда правого предсердия, при АГ наблюдается большое количество секреторных гранул, содержащих натрийуретические гормоны. При этом среди них преобладают гранулы, находящиеся в процессе формирования, либо в процессе растворения, тогда как в норме большая их часть должны быть зрелыми. При АГ баланс синтеза и выделения нарушен в сторону последнего, что может свидетельствовать о наличии острой реакции секреторного аппарата на внешние раздражители [20]. Так, в отечественном экспериментальном исследовании производили оценку воздействия солевой нагрузки на продукцию ANP и BNP в гранулах секреторных кардиомиоцитов крыс. По полученным данным, количество секреторных гранул BNP составило 40-48% от нормы, при этом было также подтверждено смещение динамики процесса секреции цитоплазматических гранул в сторону растворения. Авторы отмечают, что происходило раннее выделение НУП, предположительно, для нормализации АД, однако уровень АД не снижался. Возможно, это связано с подавлением солевой диетой адаптационного механизма регуляции АД НУП. Также авторы упоминают, что одним из факторов развития АГ может являться снижение плотности рецепторов к НУП [20].

Современные сведения о роли BNP и NT-proBNP в патогенезе РАГ

В настоящее время проведены многочисленные исследования, сообщающие о том или ином характере ассоциаций между NT-proBNP и РАГ, и зачастую противоречащие друг другу. Так, в ряде исследований была продемонстрирована прямая связь между высоким уровнем NT-proBNP в крови и наличием РАГ [19-22]. Однако все эти данные объединяет пожилой возраст исследуемой когорты пациентов, что могло исказить полученные результаты из-за наличия у них диастолической дисфункции, либо склеротических изменений сосудистой стенки, которые могут быть прямо ассоциированы с NT-proBNP [19]. Жесткость сосудистой стенки в значительной степени зависит от возраста, и её увеличение в процессе

старения можно считать естественным физиологическим процессом. С возрастом происходят процессы дегенерации эластических волокон в соединительной ткани, увеличение отложения коллагена, кальция, гликозаминогликанов, что в совокупности приводит к склерозу и фиброзу средней оболочки артериальных сосудов [21].

Другие исследования отмечают, что, несмотря на статистическую значимость ассоциации высокого уровня NT-proBNP и наличия РАГ, далеко не все пациенты с РАГ обладают повышенным NT-proBNP. Существуют генетические доказательства связи дефицита НУП с резистентным повышением АД и метаболическими нарушениями. Общие варианты в генах, кодирующих предшественники ANP и BNP, влияют на их уровни в крови. Аллели, связанные с повышенными концентрациями НУП, также были связаны с более низким кровяным давлением и снижением вероятности развития АГ [23]. Недавно было показано, что микроРНК (miR-425) отрицательно регулирует продукцию ANP, а распространенный генетический вариант делает продукцию ANP устойчивой к miR-425 [24]. В исследовании у афроамериканцев циркулирующие концентрации NT-proBNP после поправки на клинические ковариаты были на 40% ниже, чем у представителей европеоидной расы, что может быть частично связано с генетической изменчивостью [25]. Генетические вариации могут способствовать этническим различиям в уровнях НУП и предрасположенности к ССЗ и метаболическим заболеваниям.

Часто РАГ ассоциирована с наличием избыточной массы тела [2, 8]. Данная патофизиологическая связь основана на нарушении равновесия между системами РААС и НУП у пациентов с ожирением, что приводит к снижению экскреции натрия почками, увеличению объема циркулирующей крови. Отметим, что жировая ткань обладает генетически запрограммированным увеличением клиренса BNP. В жировой ткани синтезируются рецепторы НУП типа А и С — NPRA и NPRC, которые в норме синтезируются только в почках. У людей с ожирением снижено отношение NPRA/NPRC, благодаря чему наблюдается увеличение выведения НУП [2]. Также ожирение способствует развитию инсулинорезистентности и как следствие приводит к дисфункции эндотелия, к чрезмерной активации симпатoadrenalной системы и РААС, результатом чего является снижение активности системы НУП [21].

Влияние гипотензивных препаратов на уровень NT-proBNP

Хорошо изучены эти влияния амлодипина при АГ. По истечению 2 нед. у пациентов, принимавших амлодипин, наблюдалось значительное снижение концентрации NT-proBNP в плазме крови. Исходное медианное значение NT-proBNP составляло 1760 пг/мл до лечения, после лечения данный показатель

снизился до 458 пг/мл ($p < 0,001$) [26]. Амлодипин обладает как хорошо выраженным антигипертензивным действием за счет избирательного блокирования тока ионов кальция через медленные каналы гладкомышечных клеток сосудов и уменьшения сосудистого периферического сопротивления, так и влиянием на процессы ремоделирования сердца за счет уменьшения постнагрузки.

Рекомбинантные человеческие пептиды ANP (каперитид) и BNP (несиритид) были разработаны для внутривенного лечения острой декомпенсации СН. Применение низких доз несиритида также продемонстрировало эффективное снижение АД у пациентов с РАГ [8]. Но короткий период полувыведения из плазмы и необходимость внутривенного или подкожного введения исключают их постоянное использование, а значит и возможность терапевтического лечения ими при РАГ. Другой вариант фармакологической стратегии заключается в снижении клиренса НУП и ингибировании неприлизина, фермента, ответственного за деградацию НУП. Однако неприлизин является неоднозначным ферментом, который в дополнение к НУП расщепляет многие другие субстраты. В частности, неприлизин препятствует превращению ангиотензина I в II, что ограничивает применение ингибирования неприлизина в качестве монотерапии. Двойное ингибирование рецепторов ангиотензина II подтипа 1 и ингибирование неприлизина сакубитрилом/валсартаном снижает АД в большей степени, чем блокада рецепторов ангиотензина II подтипа 1 в отдельности. Сочетание валсартана с сакубитрилом показало эффективность в снижении уровня NT-proBNP (с 34,1 до 20,0 пг/мл; $p < 0,001$) [27]. Известно, что данная комбинация является безопасной и эффективной схемой для контроля РАГ. Крупное рандомизированное исследование (2572 участника) показало, что лечение сакубитрилом/валсартаном по сравнению со стандартным лечением эналаприлом или валсартаном приводило к статистически значимому снижению уровня NT-proBNP в плазме через 12 нед. (скорректированное среднее геометрическое отношение 0,84). В начале исследования средний уровень NT-proBNP составлял 786 пг/мл в группе сакубитрила/валсартана и 760 пг/мл в группе сравнения. Через 12 нед. у пациентов в группе сакубитрила/валсартана (скорректированное среднее геометрическое отношение к исходному уровню 0,82 пг/мл) наблюдалось значительно большее снижение уровней NT-proBNP, чем в группе сравнения (скорректированное среднее геометрическое отношение к исходному уровню 0,98 пг/мл) со скорректированным отношением среднего геометрического 0,84 [0,80-0,88] ($p < 0,001$) [28]. В совокупности эти наблюдения позиционируют агонисты НУП как многообещающую фармакологическую терапию для пациентов, страдающих РАГ.

В другом крупном исследовании проводилось сравнение двух разных стратегий лечения РАГ, основанных на последовательной блокаде нефронов (NBD) с комбинацией диуретиков или последовательной блокаде РААС (RASB) [29]. После 12 нед. данной терапии в группах различались следующие клиничко-лабораторные показатели: уровень ренина, альдостерона и калия был статистически значимо больше в группе NBD; скорость клубочковой фильтрации, уровень натрия и уровень BNP были статистически значимо больше в группе RASB. По сравнению с RASB, NBD вызвала большее снижение амбулаторного систолического АД, пульсового давления, системного сосудистого сопротивления, а также NT-proBNP. Авторы отмечают, что агрессивная стратегия снижения баланса натрия (NBD) у пациентов с РАГ предпочтительна для быстрого снижения напряжения сердечной мышцы и улучшения сердечной релаксации [29].

В последнее время особое внимание направлено на потенциальное преимущество ингибирования минералокортикоидных рецепторов антагонистами альдостерона. Добавление антагониста минералокортикоидов к тройной терапии, сочетающей блокатор РАС, антагонист кальция и диуретик, позволяет эффективно снижать АД при РАГ. В качестве такого препарата рекомендуется выбирать спиронолактон [30-32]. Согласно исследованию PATHWAY-2, спиронолактон более эффективен, чем доксазозин или бисопролол [30]. Так, при сравнении эффективности спиронолактона и бисопролола отмечалось, что спиронолактон лучше снижал уровень АД (на 10/4 мм рт.ст.) [31]. В сердечно-сосудистой системе активация минералокортикоидных рецепторов приводит к ГЛЖ и фиброзу миокарда, апоптозу кардиомиоцитов и ремоделированию сердца, эндотелиальной дисфункции, периваскулярному фиброзу и увеличению сосудистой жесткости. Потенциально возможные механизмы для объяснения эффекта антагонистов минералокортикоидных рецепторов на снижение уровня NT-proBNP включают предотвращение структурного и электрического ремоделирования предсердий, улучшение сердечной функции, модификация симпатического тонуса. В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом ис-

следовании REMINDER с участием 1012 пациентов без ранее установленной ХСН было показано значимое снижение риска увеличения уровня BNP на фоне приема эплеренона на 40% (отношение рисков 0,60 [0,45-0,79], $p=0,0003$) по сравнению с плацебо. Повышенный уровень BNP определялся как >200 пг/мл, NT-proBNP >450 пг/мл (у пациентов в возрасте до 50 лет); >900 пг/мл (возраст 50-75 лет) или >1800 пг/мл (пациенты старше 75 лет) [32].

Таким образом, существует несколько терапевтических стратегий лечения РАГ, которые различаются по способу воздействия, за счёт чего по-разному влияют на уровень NT-proBNP и другие клиничко-лабораторные показатели. При этом необходимо отметить, что РАГ сложнее поддаётся контролю, чем резистентная АГ. Это хорошо демонстрирует сравнение исследований Fouassier D, et al. (2020) и Bovee D, et al. (2020): в обоих исследованиях достигается значительное снижение уровня NT-proBNP, однако если в случае РАГ требуется тщательно подобранная и сложная схема терапии, то в случае АГ оказывается достаточно обычной диеты с ограничением соли [29, 33].

Заключение

В настоящий момент существует несколько гипотез, объясняющих механизм формирования РАГ. Однако единого мнения о механизме участия BNP пока не сформировано. Многочисленные исследования, сообщающие о том или ином характере ассоциаций между NT-proBNP и РАГ, противоречат друг другу. Известные стратегии лечения РАГ недостаточно эффективны и, как правило, требуют индивидуальной коррекции для каждого пациента. Кроме того, перспективно выглядит использование NT-proBNP в качестве маркера РАГ. В пользу этого свидетельствует накопленный опыт использования NT-proBNP в качестве маркера других ССЗ. Таким образом, детальное изучение роли BNP позволит лучше разобраться в патогенетических механизмах РАГ и разработать более эффективные стратегии персонализированного лечения.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
2. Deneka IE, Rodionov AV, Fomin VV. The use of telmisartan in patients with refractory arterial hypertension and obesity. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):73-81. (In Russ.) Денека И.Э., Родионов А.В., Фомин В.В. Применение телмисартана у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и ожирением. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):73-81. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-73-81.
3. Podzolkov VI, Bragina AE, Osadchiy KK. Resistant Hypertension: Questions and Contemporary Answers. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2019;15(4):568-77. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Осадчий К.К. Резистентная гипертензия: вопросы и современные ответы. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2019;15(4):568-77. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-568-577.
4. Cai A, Calhoun DA. Resistant Hypertension: An Update of Experimental and Clinical Findings. Hypertension. 2017;70(1):5-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08929.
5. Calhoun DA, Schiffrin EL, Flack JM. Resistant Hypertension: An Update. Am J Hypertens. 2019;32(1):1-3. doi:10.1093/ajh/hpy156.
6. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. Peptides. 2019;111:18-25. doi:10.1016/j.peptides.2018.05.012.
7. Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. Int J Mol Sci. 2019;20(8):1820. doi:10.3390/ijms20081820.

8. Jordan J, Birkenfeld AL, Melander O, et al. Natriuretic Peptides in Cardiovascular and Metabolic Crosstalk: Implications for Hypertension Management. *Hypertension*. 2018;72(2):270-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11081.
9. Ojji D, Libhaber E, Lamont K. Circulating biomarkers in the early detection of hypertensive heart disease: usefulness in the developing world. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2020;10(2):296-304. doi:10.21037/cdt.2019.09.10.
10. Kovaleva AY, Kokh NV, Voronina EN, et al. Identification of ethnogenetic differences in genetic markers in the clinical course and damage to target organs in arterial hypertension in Russians and Buryats. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2020;24(4):103-13. (In Russ.) Ковалева А.Я., Кох Н.В., Воронина Е.Н. и др. Этнические особенности вклада генетических маркеров в клиническое течение и поражение органов мишеней при артериальной гипертензии у русских и бурят. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(4):103-13. doi:10.21688/1681-3472-2020-4-103-113.
11. Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased natriuretic peptides not associated with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4S):4140. (In Russ.) Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4S):4140. doi:10.15829/1560-4071-2020-4140.
12. Hickey PM, Lawrie A, Condliffe R. Circulating Protein Biomarkers in Systemic Sclerosis Related Pulmonary Arterial Hypertension: A Review of Published Data. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:175. doi:10.3389/fmed.2018.00175.
13. Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol*. 2020;7(11):698-717. doi:10.1038/s41569-020-0381-0.
14. Kryukov NN, Gubareva IV. The relationship between N-terminal pro B-type natriuretic peptide and indicators of daily monitoring of blood pressure in middle-aged hypertensive men with chronic heart failure. *Arterial Hypertension*. 2013;22(3):263-73. (In Russ.) Крюков Н.Н., Губарева И.В. Особенности взаимосвязи между N-терминальным промозговым натрийуретическим пептидом и показателями суточного мониторинга артериального давления у мужчин среднего возраста с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. *Артериальная гипертензия*. 2013;22(3):263-73. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-3-263-273.
15. Brodskaya TA, Nevzorova VA, Repina NI, et al. An issue of cardiovascular risk assessment depending on ethnicity and target organ damage. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):93-9. (In Russ.) Бродская Т.А., Невзорова В.А., Репина Н.И. и др. Вопросы оценки сердечно-сосудистого риска в зависимости от этнической принадлежности и поражения органов-мишеней. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(4):93-9. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-93-99.
16. Kovaleva AY, Kokh NV, Voronina EN, et al. The relationship of genetic risk factors with the development of arterial hypertension taking into account ethnic differences. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;10(10):66-71. (In Russ.) Ковалева А.Я., Кох Н.В., Воронина Е.Н. и др. Связь генетических факторов риска с развитием артериальной гипертензии с учётом этнических различий. *Российский кардиологический журнал*. 2019;10(10):66-71. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-66-71.
17. Tereshchenko SN, Zhiron IV, Uskach TM, et al. Eurasian association of cardiology (EAC)/national society of heart failure and myocardial disease guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (2020). *Eurasian heart journal*. 2020;3(3):6-76. (In Russ.) Терещенко С.Н., Жиров И.В., Ускач Т.М. и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/Национальное общество специалистов по заболеваниям миокарда и сердечной недостаточности (НОИСН) по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2020). *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;3(3):6-76. doi:10.38109/2225-1685-2020-3-6-76.
18. Kutsch J, Faul C, von Scheidt W, et al. The association of the N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide response to exercise with disease severity in therapy-naive pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Respir Res*. 2018;19(1):8. doi:10.1186/s12931-017-0712-9.
19. Turkoglu EI, Kircicegi Cicekdag EC. Resistant hypertension in elderly: a clinical manifestation of heart failure with preserved ejection fraction? retrospective single-center analysis. *Clin Exp Hypertens*. 2019;41(6):505-10. doi:10.1080/10641963.2018.1510945.
20. Galkina MV, Snopova LB, Prodanets NN, et al. Atrial and brain natriuretic peptides of secretory cardiomyocytes in salt-loading in experiment. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2016;8(3):49-55. (In Russ.) Галкина М.В., Снопова Л.Б., Проданец Н.Н. и др. Предсердный и мозговой натрийуретические пептиды секреторных кардиомиоцитов в условиях солевой нагрузки в эксперименте. *Современные технологии в медицине*. 2016;8(3):49-55. doi:10.17691/stm2016.8.3.05.
21. Sarzani R, Spannella F, Giulietti F, et al. Cardiac Natriuretic Peptides, Hypertension and Cardiovascular Risk. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2017;24(2):115-26. doi:10.1007/s40292-017-0196-1.
22. Turkoqlu EI, Sekercioqlu E. Is There a Correlation Between Left Atrium Diameter and NT-ProBNP Levels in Resistant Hypertension? *EJCM*. 2019;7(2):66-71. doi:10.32596/ejcm.galenos.2019.00009.
23. Xhaard C, Rouget R, Vodovar N, et al. Impact of natriuretic peptide polymorphisms on diastolic and metabolic function in a populational cohort: insights from the STANISLAS cohort. *ESC Heart Fail*. 2022;9(1):729-39. doi:10.1002/ehf2.13674.
24. Vandewijngaert S, Ledsky CD, Agha O, et al. MicroRNA-425 and microRNA-155 cooperatively regulate atrial natriuretic peptide expression and cGMP production. *PLoS One*. 2018;13(4):e0196697. doi:10.1371/journal.pone.0196697.
25. Gupta DK, Claggett B, Wells Q, et al. Racial differences in circulating natriuretic peptide levels: the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(5):e001831. doi:10.1161/JAHA.115.001831.
26. Dhungana SP, Karki P, Lamsal M. Utility of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction in asymptomatic hypertensive patients: comparison with echocardiography. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2019;11(1):14-8. doi:10.15171/jcvtr.2019.03.
27. Wang B, Wang GH, Ding XX, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on resistant hypertension and myocardial work in hemodialysis patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022;24(3):300-8. doi:10.1111/jch.14422.
28. Pieske B, Wachter R, Shah SJ, et al. PARALLAX Investigators and Committee members. Effect of Sacubitril/Valsartan vs Standard Medical Therapies on Plasma NT-proBNP Concentration and Submaximal Exercise Capacity in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The PARALLAX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(19):1919-29. doi:10.1001/jama.2021.18463.
29. Fouassier D, Blanchard A, Fayol A, et al. Sequential nephron blockade with combined diuretics improves diastolic function in patients with resistant hypertension. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2561-71. doi:10.1002/ehf2.12832.
30. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
31. Kuzmin OB, Buchneva NN, Zhezha VV, et al. Uncontrolled Arterial Hypertension: Kidney, Neurohormonal Imbalance, and Approaches to Antihypertensive Drug Therapy. *Kardiologiya*. 2019;59(12):64-71. (In Russ.) Кузьмин О.Б., Бучнева Н.В., Жежа В.В. и др. Неконтролируемая артериальная гипертензия: почка, нейрогормональный дисбаланс и подходы к антигипертензивной лекарственной терапии. *Кардиология*. 2019;59(12):64-71. doi:10.18087/cardio.2019.12.n547.
32. Kovalenko EV, Markova LI, Belaya OL. Mineralocorticoid-receptor antagonists in the management chronic heart failure: the effectiveness and promising opportunities. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2022;10(34):33-43. (In Russ.) Коваленко Е.В., Маркова Л.И., Белая О.Л. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью: доказанная эффективность и перспективные возможности. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2022;10(34):33-43. doi:10.24412/2311-1623-2022-34-33-43.
33. Bovee DM, Visser WJ, Middel I, et al. A Randomized Trial of Distal Diuretics versus Dietary Sodium Restriction for Hypertension in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(3):650-62. doi:10.1681/ASN.2019090905.