

УДК 616.12-008.331.1:616.839.1-071-08

Guido Grassi

Clinica Medica, University of Milano-Bicocca, Milano, Italy

ПЕРЕГРУЗКА СИМПАТИЧЕСКОГО ОТДЕЛА НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

SYMPATHETIC OVERDRIVE IN HYPERTENSION: CLINICAL AND THERAPEUTIC RELEVANCE

В последнее время возобновился интерес к вопросу о роли симпатического отдела нервной системы при артериальной гипертензии. Причинами тому послужили: 1) результаты исследований, показывающие, что нарушения со стороны симпатического отдела нервной системы могут оказывать влияние на развитие и прогрессирование поражений в органах-мишенях; 2) разработки новых терапевтических подходов, направленных на нормализацию артериального давления; 3) данные о том, что активация симпатической нервной системы оказывает негативное прогностическое влияние на заболеваемость и смертность от различных сердечно-сосудистых заболеваний. Это подчеркивает важность модуляции симпатической активации в качестве целевого показателя немедикаментозных методов, а также фармакотерапии, направленной на снижение высоких цифр артериального давления. Тем не менее по-прежнему имеется недостаточное количество данных. Для определения роли генетических факторов, отношения между функцией симпатической нервной системы и поражениями органов-мишеней, а также влияния комбинированной фармакотерапии на функции симпатической нервной системы и ее корреляции с мероприятиями по контролю артериального давления необходимо провести дальнейшие исследования.

Предпосылки

Возобновление интереса со стороны исследователей и клиницистов к роли симпатической нервной системы при артериальной гипертензии и ее актуальность в качестве мишени немедикаментозных методов и фармакологической терапии основывается на целом ряде причин. Во-первых, результаты последних исследований показывают, что нарушения симпатической иннервации приводят к развитию и прогрессированию поражения органов-мишеней, независимо от повышения артериального давления [1, 2]. Во-вторых, разработаны новые терапевтические подходы для лечения и контроля высокого артериального давления в условиях высокого риска его развития, например при резистентной артериальной гипертензии, а именно: стимуляция каротидных барорецепторов и радиочастотная абляция почечного нерва [2]. И наконец, имеются данные о том, что при целом ряде основных сердечно-сосудистых заболеваний, таких как застойная сердечная недостаточ-

Recently, there has been renewed interest in the role of the sympathetic nervous system in hypertension for several reasons: 1) findings that sympathetic abnormalities can influence the development and progression of target organ damage; 2) the development of new therapeutic approaches for the control of blood pressure; and 3) findings that sympathetic activation has an adverse prognostic effect in terms of morbidity and mortality on a variety of cardiovascular diseases. This underlines the importance of the modulation of sympathetic activation as a goal for non-pharmacological as well as pharmacological interventions aimed at lowering elevated blood pressure values. Data, however, remain scarce and further research is required to define the role of genetic factors, the relationship between sympathetic function and target organ damage, and the effects of combination drug treatments on sympathetic neural function and its relationship with blood pressure control.

Background

The renewed interest of investigators and clinicians the role of the sympathetic nervous system in hypertension and its relevance as a target for non-pharmacological as well as pharmacological interventions comes from a number of sources. First, the recent finding that sympathetic abnormalities favor the development and progression of target organ damage, independently from blood pressure overload [1, 2]. Second, the availability of new therapeutic approaches for the treatment and control of high blood pressure in high-risk conditions such as resistant hypertension, i.e., carotid baroreceptor stimulation and renal nerve radiofrequency ablation [2]. Finally, there is the finding that, in a variety of major cardiovascular diseases, such as congestive

ность, инсульт, инфаркт миокарда и почечная недостаточность, которые патогенетически связаны с развитием артериальной гипертензии, активация симпатической нервной системы имеет независимое неблагоприятное прогностическое значение в плане заболеваемости и смертности [3–7].

В совокупности эти данные подчеркивают важность модулирования активации симпатической нервной системы с целью как немедикаментозной, так и медикаментозной терапии, направленной на снижение высоких цифр артериального давления.

Активация симпатической нервной системы при артериальной гипертензии

Состояния, при которых развивается эссенциальная гипертензия, как было доказано, характеризуются не только нарушением тонуса парасимпатической, но и выраженным гипертонусом симпатической нервной системы, что проявляется повышением частоты сердечных сокращений в покое [1]. Симпатическая активация приводит к развитию этих гемодинамических изменений вследствие своих известных положительных хронотропных эффектов, которые свойственны главному адренергическому нейромедиатору норадреналину [1]. На раннем этапе развития гипертонического криза, при пограничной артериальной гипертензии, вероятнее всего, задействованы оба этих нейрогенных нарушения [2]. Тем не менее, если выраженность вагусной дисфункции при клинических состояниях, характеризующихся более тяжелым увеличением артериального давления, остается стабильной, то активация симпатической нервной системы постепенно усиливается, что вызывает более тяжелую степень гипертензивных состояний [8]. Это было доказано, в частности, с помощью прямых методов исследования функций симпатической нервной системы человека, таких как клиническая микронейрография, которая, непосредственно с помощью записи эфферентного постганглионарного симпатического нейронного разряда в малоберцовом или плечевом нерве человека, позволяет преодолевать известные ограничения анализа плазменного адренергического маркера норадреналина [2].

Вышеупомянутая симпатическая дисрегуляция была продемонстрирована на различных стадиях гипертонической болезни (легкой, умеренной и тяжелой), при артериальной гипертензии у пациентов молодого, среднего и пожилого возраста, артериальной гипертензии «белого халата», латентной гипертензии и артериальной гипертензии, вызванной беременностью [1, 2]. Недавно были задокументированы и другие клинические состояния, которые ассоциировались с гиперактивностью симпатического отдела нервной системы. Они включают в себя гипертензию во время сна и бодрствования, гипертензию, осложненную синдромом апноэ сна, метаболическим синдромом или почечной недостаточностью, и истинную резистентную гипертензию [1, 2, 9]. Наконец, следует отметить, что: 1) вторичные формы артериальной гипертензии, такие как реноваскулярная гипертензия, вероятно, не связаны с симпатической активацией; 2) механизмы, ответственные за развитие артериальной гипертензии, обусловленной

heart failure, stroke, myocardial infarction and renal failure-related hypertension, sympathetic activation has an independent adverse prognostic relevance in terms of both morbidity and mortality [3–7].

Taken together, these findings underscore the importance of the modulation of sympathetic activation as a goal for non-pharmacological as well as pharmacological interventions aimed at lowering elevated blood pressure values.

Sympathetic activation in hypertension

Essential hypertensive states have been shown to be characterized not only by an impaired parasympathetic tone but also by marked sympathetic overdrive, with a resulting increase in resting heart rate values [1]. The sympathetic activation contributes to this haemodynamic alteration, due to the well-known positive chronotropic effects of the main adrenergic neurotransmitter, norepinephrine [1]. The two neurogenic abnormalities appear to be already present in the pre-hypertensive stage or in borderline hypertension [2]. However, while vagal dysfunction remains stable in magnitude in clinical conditions characterized by more severe increases in blood pressure, sympathetic activation undergoes a progressive potentiation as the severity of the hypertensive state increases [8]. This has been shown particularly via direct approaches to investigate human sympathetic function, such as clinical microneurography, which, by directly recording efferent postganglionic sympathetic neural discharge in the peroneal or brachial nerve in man, allows the well-known limitations of plasma norepinephrine assay as an adrenergic marker to be overcome [2].

The above-mentioned sympathetic dysregulation has been shown in the different stages of hypertension (mild, moderate, severe), in hypertensive forms of young, middle-aged and elderly patients, in white-coat hypertension, masked hypertension and pregnancy-induced high blood pressure [1, 2]. Recently, other clinical conditions found to be associated with sympathetic overactivity have been documented. They include dipping or non-dipping hypertension, hypertension complicated by sleep apnoea, metabolic syndrome or renal failure, and true resistant hypertension [1, 2, 9]. Finally, it should be mentioned that: 1) secondary forms of hypertension, such as renovascular hypertension, do not appear to be associated with sympathetic activation, and 2) the mechanisms responsible for the hypertension-related

адренергическим перенапряжением, возможно, являются комплексными, включая изменения в нейрогенной, рефлекторной, а также метаболической модуляции тонуса симпатической нервной системы [1, 2].

Клиническая значимость артериальной гипертензии, связанной с симпатической гиперактивностью

В настоящее время известны прямые и косвенные доказательства того, что состояния, связанные с симпатической активацией, приводят к развитию сердечных и сосудистых изменений, тем самым вызывая повышение заболеваемости и смертности в случаях нелеченой артериальной гипертензии [1, 2]. Что касается изменений со стороны сердца, есть доказательства того, что повышенный тонус симпатической нервной системы, воздействующей на сердце, определяется у больных артериальной гипертензией с гипертрофией левого желудочка или даже с диастолической дисфункцией левого желудочка; это подтверждает концепцию о том, что кроме уровня артериального давления крайне важную роль в определении структурных и функциональных изменений миокарда, которые имеют место при различных клинических гипертонических состояниях, играют и другие факторы [10, 11]. Также было доказано, что симпатическая активация участвует в развитии и прогрессировании ремоделирования сосудов, эндотелиальной дисфункции, а также в повышении артериального тонуса, которые обуславливают развитие гипертонических состояний [12, 13]. Наконец, в исследованиях последних лет доказано, что как метаболические нарушения, так и заболевания почек, проявляющиеся артериальной гипертензией не только на поздних, но и на более ранних стадиях, действительно связаны с изменениями в симпатической нервной системе, которые, вероятно, потенцируют адренергическую перегрузку, встречающуюся уже при неосложненной артериальной гипертензии [14, 15].

Торможение активности симпатического отдела нервной системы как мишень гипотензивной терапии

Как показано в табл. 1, уменьшение симпатического тонуса, воздействующего на сердечно-сосудистую систему, может вызывать целый ряд благоприятных сердечно-сосудистых и кардиометаболических эффектов. Самыми актуальными из них с клинической точки зрения являются: 1) равномерный контроль артериального давления в течение суток; 2) уменьшение диапазона колебания артериального давления в течение суток; 3) регрессирование поражений органов-мишеней; 4) улучшение метаболических нарушений, связанных с гипертонией. С другой стороны, симпатомиметики оказывают совершенно противоположное действие на сердечно-сосудистую и кардиометаболическую системы (табл. 1); они прямо или косвенно: 1) уменьшают равномерный контроль артериального давления в течение суток; 2) повышают диапазон колебания артериального давления в течение суток; 3) нивелируют регрессирование сердечных поражений; 4) ухудшают метаболические нарушения, связанные с гипертонией.

adrenergic overdrive appear to be complex, including alterations in the neurogenic, reflex as well as metabolic modulation of the sympathetic tone [1, 2].

Clinical relevance of the hypertension-related sympathetic overactivity

Direct and indirect evidence is now available that a state of sympathetic activation promotes cardiac and vascular alterations, thus contributing to the elevated morbidity and mortality described in untreated hypertension [1, 2]. As far as cardiac alterations are concerned, there is evidence that a heightened cardiac sympathetic drive is detected in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy or even with left ventricular diastolic dysfunction, underlining the concept that factors other than blood pressure elevation are of key importance for determining the myocardial structural and functional alterations detectable in the clinical course of the hypertensive state [10, 11]. In addition, sympathetic activation has been shown to participate in the development and progression of vascular remodelling, endothelial dysfunction as well as in the increase in arterial stiffening reported in the hypertensive state [12, 13]. Finally, recent studies show that both the metabolic and renal abnormalities which characterize not only advanced but also earlier stages of hypertension are indeed associated with sympathetic alterations, which appear to potentiate the adrenergic overdrive already seen in uncomplicated hypertension [14, 15].

Sympathoinhibition as a goal of antihypertensive drug treatment

As illustrated in Table 1, a reduction in sympathetic cardiovascular drive may trigger a series of favorable cardiovascular and cardiometabolic consequences. Those more relevant from a clinical view point include: 1) a homogeneous blood pressure control during a 24-hour period, 2) a reduction in 24-hour blood pressure variability, 3) a regression of target organ damage, and 4) an improvement of the metabolic abnormalities associated with hypertension. Conversely, of a totally opposite nature are the cardiovascular and cardiometabolic consequences of sympathoexcitatory drugs (Table 1), which favor, again directly or indirectly, 1) a lesser homogeneous blood pressure control, 2) a greater blood pressure variability, and 3) reduced cardiac organ damage regression as well as a worsening of the metabolic abnormalities associated with hypertension.

Таблица 1. Гемодинамические и метаболические эффекты антигипертензивных препаратов в соответствии с их действием на симпатическую нервную систему

	Симпатоблокаторы	Симпатомиметики
Частота сердечных сокращений и кислородное повреждение миокарда	Понижают	Повышают
Сопrotивление коронарных сосудов	Понижают	Повышают
Диапазон колебания артериального давления	Понижают	Повышают
Инсулинорезистентность	Понижают	Повышают
Гипертрофия левого желудочка и ремодуляция сосудов	Понижают	Не влияют
Сердечно-сосудистая проекция	Повышают	Понижают

Table 1. Hemodynamic and metabolic effects of antihypertensive drugs according to their sympathetic action

	Sympathoinhibitory drugs	Sympathoexcitatory drugs
Heart rate and myocardial oxygen demand	Decrease	Increase
Coronary vascular resistance	Decrease	Increase
Blood pressure variability	Decrease	Increase
Insulin resistance	Decrease	Increase
Left ventricular hypertrophy and vascular remodelling	Decrease	No change
Cardiac and vascular protection	Increase	Decrease

Симпатические эффекты немедикаментозной и медикаментозной терапии

Что касается немедикаментозных методов, имеются неопровержимые доказательства воздействия на симпатическую систему низкокалорийной диеты и программы выполнения регулярных физических упражнений [16, 17]. Поскольку обе процедуры оказывают четко выраженное влияние в плане снижения артериального давления, величина которого часто связана со степенью симпатической блокады, была выдвинута гипотеза о том, что действие этих двух антигипертензивных методов обусловлено их симпатоблокирующими эффектами [16, 17]. И наоборот, длительная диета с низким содержанием натрия, как сообщалось, приводит к увеличению уже повышенного адренергического тонуса [16, 17]. Это, вероятно, связано с тем, что диета с низким содержанием натрия вызывает гиперинсулинемию и активирует ренин-ангиотензиновую систему, т.е. два эффекта, которые способствуют возбуждению симпатической нервной системы и оказывают влияние на барорефлекторный контроль со стороны как вагального, так и симпатического тонуса [1, 2]. Недавно были успешно разработаны две инвазивные процедуры: имплантация устройства, способного стимулировать каротидные барорецепторы (а следовательно, ингибировать активность симпатической нервной системы и повышать барорефлекторный контроль вагального тонуса, воздействующего на сердце), и денервация почечного симпатического нерва через катетер, размещенный в почечной артерии и подключенный к радиочастотному генератору. Обе эти процедуры находятся на стадии клинических исследований с целью изучения их гипотензивного эффекта, который, вероятно, связан с уменьшением симпатического тонуса [18, 19].

Что касается влияния гипотензивных препаратов на сердечно-сосудистую вегетативную функцию, имеются доказательства того, что, как показано в табл. 2, некоторые фармакологические классы антигипертензивных препаратов (например, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ан-

Sympathetic effects of non-pharmacological and pharmacological interventions

As far as non-pharmacological interventions are concerned, there is overwhelming evidence demonstrating the sympathomodulatory effects of low-calorie dietary interventions and regular physical exercise programs [16, 17]. Since both procedures trigger clear-cut blood pressure-lowering effects of a magnitude often related to the degree of the sympathoinhibition, the hypothesis has been advanced that the antihypertensive effects of the two interventions are related to their sympathoinhibitory effects [16, 17]. Conversely, an enhancement of the already elevated adrenergic drive has been reported during a long-term and marked low sodium diet [16, 17]. This is presumably related to the fact that marked dietary sodium restriction elicits hyperinsulinemia and renin-angiotensin stimulation, i.e., two effects which promote sympathoexcitation and impair baroreflex control of both vagal and sympathetic drive [1, 2]. Recently, two invasive procedures, i.e., implantation of a device capable of stimulating the carotid baroreceptor (and thus inhibiting sympathetic activity and enhancing baroreflex control of cardiac vagal drive), and renal sympathetic denervation through a catheter positioned in a renal artery and connected to a radiofrequency generator, have been successfully developed. They are both under clinical investigation to define their blood pressure-lowering effects, which may be associated with a reduction in sympathetic drive [18, 19].

As far as the effects of antihypertensive drug treatment on autonomic cardiovascular function are concerned, there is evidence that, as shown in Table 2, some pharmacologic classes of antihypertensive drugs (such as beta-blockers, angiotensin-converting enzyme

гиотензина II) могут оказывать выраженное симпатоблокирующее действие, в то время как другие классы вообще его не оказывают (антагонисты кальция длительного действия) или даже усиливают адренергический тонус в отношении сердечно-сосудистой системы (диуретики, антагонисты кальция короткого действия) [16, 20–22]. В настоящее время имеется недостаточное количество информации о действиях различных комбинаций антигипертензивных препаратов на функцию вегетативной нервной системы, воздействующей на сердечно-сосудистую систему, и вся она основывается на косвенных и, таким образом, менее чувствительных маркерах тонуса симпатической нервной системы, таких как плазменная концентрация норадреналина.

Выводы

Еще предстоит определить целый ряд вопросов, связанных с ролью симпатической нервной системы при артериальной гипертензии:

- роль генетических факторов в перегрузке симпатической нервной системы, обусловленной гипертензией;
- отношения между различными показателями функции симпатической нервной системы и новыми маркерами повреждения органов-мишеней/артериальной дисфункции;
- воздействие комбинированной лекарственной терапии на функции симпатической нервной системы и ее возможная связь с контролем артериального давления.

inhibitors (ACEI) and angiotensin II receptor blockers) may elicit profound sympathoinhibitory effects, while other classes may leave unchanged (long-acting calcium antagonists), or even further increase (diuretics, short-acting calcium antagonists), the adrenergic cardiovascular drive [16, 20–22]. Information on the effects of different antihypertensive drug combinations on autonomic cardiovascular function is scarce at present and mainly based on indirect, and thus less sensitive, markers of sympathetic drive such as plasma norepinephrine.

Conclusions

A number of issues related to the role of the sympathetic nervous system in hypertension remain to be defined:

- the role of genetic factors in hypertension-related sympathetic overdrive;
- the relationship between the various indices of sympathetic function and the novel markers of target organ damage/arterial dysfunction;
- the effects of combination drug treatment on sympathetic neural function and its possible relationship with blood pressure control.

Таблица 2. Влияние различных классов антигипертензивных препаратов на периферическую симпатическую нервную систему и на симпатическую нервную систему, воздействующую на сердце

Класс препаратов	Влияние на периферическую симпатическую нервную систему	Влияние на симпатическую нервную систему, действующую на сердце
Симпатолитики центрального действия	Выраженное понижение функции	Понижение функции
α -блокаторы	Выраженное понижение функции	Без изменений
Тиазидные диуретики	Выраженное повышение функции	Без изменений
Антиминералокортикоидные препараты	Понижение функции	Без изменений
β -блокаторы	Понижение функции	Выраженное понижение функции
Антагонисты кальция короткого действия	Выраженное повышение функции	Выраженное повышение функции
Антагонисты кальция длительного действия	Понижение функции, без изменений	Без изменений, повышают функции
ИАПФ	Понижение функции, без изменений	Без изменений
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Понижение функции, без изменений	Без изменений

Table 2. Effects of different antihypertensive drug classes on peripheral and cardiac sympathetic drive

Drug class	Effects on peripheral sympathetic nervous system	Effects on cardiac sympathetic nervous system
Central sympatholytics	Marked reduction	Reduction
α -blockers	Marked reduction	No change
Thiazide diuretics	Marked increase	No change
Anti-aldosterone agents	Reduction	No change
β -blockers	Reduction	Marked reduction
Short-acting calcium antagonists	Marked increase	Marked increase
Long-acting calcium antagonists	Reduction, no change	No change, increase
ACEI	Reduction, no change	No change
Angiotensin II receptor blockers	Reduction, no change	No change

Список литературы References

- Mancia G., Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension // *Circ. Res.* 2014, May 23; 114(11): 1804-14.
- Grassi G., Mark A., Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension // *Circ. Res.* 2015, Mar 13; 116(6): 976-90.
- Cohn J.N., Levine T.B., Olivari M.T., Garberg V., Lura D., Francis G.S., Simon A.B., Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* 1984, Sep 27; 311(13): 819-23.
- Brunner-La Rocca H.P., Esler M.D., Jennings G.L., Kaye D.M. Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure // *Eur. Heart J.* 2001 Jul; 22(13): 1136-43.
- Sander D., Winbeck K., Klingelhöfer J., Etgen T., Conrad B. Prognostic relevance of pathological sympathetic activation after acute thromboembolic stroke // *Neurology.* 2001, Sep 11; 57(5): 833-8.
- Zoccali C., Mallamaci F., Parlongo S., Cutrupi S., Benedetto F.A., Tripepi G., Bonanno G., Rapisarda F., Fatuzzo P., Seminara G., Cataliotti A., Stancanelli B., Malatino L.S. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease // *Circulation.* 2002, Mar 19; 105(11): 1354-9.
- Barretto A.C., Santos A.C., Munhoz R., Rondon M.U., Franco F.G., Trombetta I.C., Roveda F., de Matos L.N., Braga A.M., Middlekauff H.R., Negrão C.E. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients // *Int. J. Cardiol.* 2009, Jul 10; 135(3): 302-7.
- Grassi G., Cattaneo B.M., Seravalle G., Lanfranchi A., Mancia G. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension // *Hypertension.* 1998 Jan; 31(1): 68-72.
- Grassi G., Seravalle G., Brambilla G., Pini C., Alimento M., Facchetti R., Spaziani D., Cuspidi C., Mancia G. Marked sympathetic activation and baroreflex dysfunction in true resistant hypertension // *Int. J. Cardiol.* 2014, Dec 20; 177(3): 1020-5.
- Burns J., Sivananthan M.L., Ball S.G., Mackintosh A.E., Mary D.A., Greenwood J.P. Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonance determined left ventricular mass in essential hypertension // *Circulation.* 2007, Apr 17; 115(15): 1999-2005.
- Grassi G., Seravalle G., Quarti-Trevano F., Dell'Oro R., Arenare F., Spaziani D., Mancia G. Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular diastolic dysfunction // *Hypertension.* 2009 Feb; 53(2): 205-9.
- Laurent S., Safar M.E. Large artery damage: measurement and clinical importance // *Mancia G., Grassi G., Redon J. (eds). Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension. CRC Press (London), 2014: p191-201.*
- Heagerty A.M., Withers S.B., Izzard A.S., Greenstein A.S., Aghamohammadzadeh R. Small artery structure and function in hypertension // *Mancia G., Grassi G., Redon J. (eds). Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension. CRC Press (London), 2014: 203-210.*
- Esler M., Straznicki N., Eikelis N., Masuo K., Lambert G., Lambert E. Mechanisms of sympathetic activation in obesity-related hypertension // *Hypertension.* 2006 Nov; 48(5): 787-96.
- Grassi G., Quarti-Trevano F., Seravalle G., Arenare F., Volpe M., Furiani S., Dell'Oro R., Mancia G. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure // *Hypertension.* 2011 Apr; 57(4): 846-51.
- Grassi G. Counteracting the sympathetic nervous system in hypertension // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2004 Sep; 13(5): 513-9.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruilope L.M., Schmieder R.E., Sirnes P.A., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Zannad F.; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* 2013 Jul; 31(7): 1281-357.
- Bisognano J.D., Bakris G., Nadim M.K., Sanchez L., Kroon A.A., Schafer J., de Leeuw P.W., Sica D.A. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011, Aug 9; 58(7): 765-73.
- Grassi G., Seravalle G., Brambilla G., Trabattini D., Cuspidi C., Corso R., Pieruzzi F., Genovesi S., Stella A., Facchetti R., Spaziani D., Bartorelli A., Mancia G. Blood pressure responses to renal denervation precede and are independent of the sympathetic and baroreflex effects // *Hypertension.* 2015 Jun; 65(6): 1209-16.
- Sica D. Centrally acting antihypertensive agents: an update // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2007 May; 9(5): 399-405.
- Wray D.W., Supiano M.A. Impact of aldosterone receptor blockade compared with thiazide therapy on sympathetic nervous system function in geriatric hypertension // *Hypertension.* 2010 May; 55(5): 1217-23.
- Neumann J., Ligtenberg G., Oey L., Koormans H.A., Blankestijn P. Moxonidine normalizes sympathetic hyperactivity in patients with eprosartan-treated chronic renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004 Nov; 15(11): 2902-7.

Согласие автора на публикацию в журнале «Почки» получено 24.12.15

Перевод с англ. П. Огилько

Оригинал статьи опубликован в e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice, 24 Nov 2015, Vol. 13, № 36 ■