

РЕКОМЕНДАЦИИ 2007 ГОДА ПО ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ



Рабочая группа по лечению артериальной гипертонии Европейского общества гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC)

Авторы (члены рабочей группы): G. Mancia (сопредседатель), G. De Backer (сопредседатель), A. Dominiczak, R. Cifkova, R. Fagard, G. Germano, G. Grassi, A. M. Heagerty, S. E. Kjeldsen, S. Laurent, K. Narkiewicz, L. Ruilope, A. Rynkiewicz, R. E. Schmieder, H.A.J. Struijker Boudier, A. Zanchetti

Оригинальный текст опубликован в *European Heart Journal* (2007) 28, 1462-1536
© 2007 Европейское общество кардиологов и Европейское общество гипертонии. Адаптированный перевод с английского языка и тиражирование произведены с согласия Европейского общества кардиологов

(Окончание, начало в предыдущем номере)

5. Подходы к лечению артериальной гипертонии

5.1. Когда начинать антигипертензивную терапию

Решение о назначении антигипертензивной терапии принимают на основании двух критериев: 1) уровней систолического и диастолического АД (табл. 1) и 2) уровня сердечно-сосудистого риска (рис. 2).

Все больные, у которых при повторном измерении АД диагностируют АГ 2-й или 3-й степени, нуждаются в антигипертензивной терапии, так как (на это указывается в рекомендациях ESH/ESC 2003 г [3]) в большом числе плацебоконтролируемых исследований было убедительно доказано, что она значительно снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений, в том числе смертельных, независимо от уровня общего риска (средний, высокий или очень высокий) [10,23,292,471]. Польза лечения АГ 1-й степени убедительно не доказана, так как этот вопрос специально не изучался. Однако в исследовании FEVER было показано, что снижение систолического АД до менее 140 мм рт.ст. дает протективный эффект даже у пациентов группы среднего риска [301]. Эти данные позволяют рекомендовать антигипертензивную терапию больным с систолическим АД ≥ 140 мм рт.ст.

Сразу после установления диагноза АГ любой степени целесообразно рекомендовать модификацию образа жизни, тогда как решение о сроках назначения медикаментозной терапии принимают с учетом общего сердечно-сосудистого риска. В исследовании VALUE у больных АГ высокого риска несколько более поздний контроль АД ассоциировался с тенденцией к увеличению риска сердечно-сосудистых исходов [335]. В исследовании ASCOT у больных АГ (в сочетании с дополнительными факторами риска общий сердечно-сосудистый риск был ниже, чем в VALUE) благоприятный эффект улучшенного контроля АД проявлялся в течение первых нескольких месяцев [472]. В связи с этим оценивать результаты модификации образа жизни следует быстрее, чем рекомендовалось ранее (рис. 2) [3]. Медикаментозную терапию следует начинать немедленно у больных АГ 3-й степени, а также пациентов с АГ 1-й и 2-й степени при наличии высокого

или очень высокого сердечно-сосудистого риска. У больных АГ 1-й и 2-й степени, относящихся к группе среднего риска, медикаментозная терапия может быть отложена на несколько недель, а у больных АГ 1-й степени при отсутствии других факторов риска (низкий добавочный риск) – на несколько месяцев. Однако если не удастся добиться контроля АД, то даже в этих случаях необходимо начинать фармакотерапию.

Если АД является высоким нормальным (130-139/85-89 мм рт. ст.), то решение о назначении антигипертензивной терапии в значительной степени зависит от уровня сердечно-сосудистого риска. В рандомизированных исследованиях было показано [283,300,302,308,319], что у больных сахарным диабетом, цереброваскулярной болезнью, ИБС и атеросклерозом периферических артерий она вызывает снижение риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, хотя в двух других исследованиях у пациентов с ИБС польза снижения АД не была подтверждена [306] или снижение сердечно-сосудистого риска отмечалось только при наличии повышенного АД [304]. У больных сахарным диабетом и альбуминурией снижение АД до очень низких значений ($< 125/75$ мм рт. ст.) сопровождалось уменьшением микроальбуминурии или протеинурии (которые являются предикторами ухудшения функции почек и сердечно-сосудистых осложнений) [473], а также уменьшением скорости нарастания протеинурии. Сходные результаты были также получены у больных с исходным АД менее 140/90 мм рт. ст., которые получали препараты, оказывающие прямое антипротеинурическое действие, – такие как блокаторы ренин-ангиотензиновой системы [319,474,475]. Это позволяет рекомендовать антигипертензивную терапию (в сочетании с интенсивной модификацией образа жизни) даже пациентам с высоким нормальным (а иногда и нормальным) АД, если у них имеются сердечно-сосудистые заболевания или сахарный диабет.

Польза интенсивной модификации образа жизни в сочетании с применением антигипертензивных средств у пациентов с высоким нормальным АД, относящихся к группе высокого риска (наличие, по крайней мере, трех дополнительных факторов риска, метаболического синдрома или пора-

Артериальное давление, мм рт. ст.					
Другие факторы риска, органы-мишени или заболевания	Нормальное САД 120-129 или ДАД 80-84	Высокое нормальное САД 130-39 или ДАД 85-89	АГ 1-й степени САД 140-159 или ДАД 90-99	АГ 2-й степени САД 160-179 или ДАД 100-109	АГ 3-й степени САД \geq 180 или ДАД \geq 110
Нет других факторов риска	Снижение АД не требуется	Снижение АД не требуется	Модификация образа жизни; если через несколько месяцев АД не контролируется, медикаментозная терапия	Модификация образа жизни; если через несколько недель АД не контролируется, медикаментозная терапия	Модификация образа жизни + немедленная медикаментозная терапия
1-2 фактора риска	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни; если через несколько недель АД не контролируется, медикаментозная терапия	Модификация образа жизни; если через несколько недель АД не контролируется, медикаментозная терапия	Модификация образа жизни + немедленная медикаментозная терапия
\geq 3 факторов риска, метаболический синдром или поражение органов-мишеней	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни; обсудить медикаментозную терапию	Модификация образа жизни + медикаментозная терапия	Модификация образа жизни + медикаментозная терапия	Модификация образа жизни + немедленная медикаментозная терапия
Сахарный диабет	Модификация образа жизни	Модификация образа жизни + медикаментозная терапия			
Сердечно-сосудистые заболевания или нефропатия	Модификация образа жизни + немедленная медикаментозная терапия	Модификация образа жизни + немедленная медикаментозная терапия	Модификация образа жизни + немедленная медикаментозная терапия	Модификация образа жизни + немедленная медикаментозная терапия	Модификация образа жизни + немедленная медикаментозная терапия

Рисунок 2. Назначение антигипертензивной терапии

жения органов-мишеней), не доказана. Следует подчеркнуть, что в проспективных исследованиях у пациентов с высоким нормальным АД частота сердечно-сосудистых заболеваний была выше, чем у людей с нормальным или оптимальным АД [7, 11, 13]. Кроме того, у первых была выше вероятность развития АГ, которая часто ассоциируется с другими факторами риска и метаболическим синдромом [31, 32, 69]. Наконец, применение антигипертензивных средств позволяет на некоторое время задержать формирование АГ [476]. В то же время в исследовании DREAM [464] лечение рамиприлом у пациентов с метаболическими нарушениями (и высоким нормальным АД или АГ 1-й и 2-й степени) не позволило задержать развитие сахарного диабета или снизить частоту сердечно-сосудистых исходов, несмотря на снижение АД. К сожалению, исследование DREAM не обладало статистической силой, необходимой для изучения сердечно-сосудистых исходов, поэтому этот важный вопрос нуждается в дополнительных исследованиях. В настоящее время пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском (не страдающим сахарным диабетом) и высоким нормальным АД необходимо рекомендовать интенсивную модификацию образа жизни (включая прекращение курения) и регулярное измерение АД, учитывая высокую вероятность развития АГ [31, 32]. Однако

врачи и пациенты иногда предпочитают применение антигипертензивных средств, особенно более эффективно предупреждающих поражение органов-мишеней и развитие АГ и сахарного диабета. Модификация образа жизни и контроль АД показаны пациентам с нормальным АД, относящимся к группам низкого и среднего добавочного риска.

5.2. Цели лечения (рамка 8)

Первичной целью лечения АГ является максимальное снижение суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Для этого необходимо контролировать все модифицируемые факторы риска, включая курение, дислипидемию, абдоминальное ожирение и сахарный диабет, а также проводить лечение сопутствующих заболеваний и самой АГ.

5.2.1. Целевое АД в общей популяции больных АГ

В рекомендациях ESH/ESC 2003 г. [3] было предложено снижать АД до 140/90 мм рт. ст. у всех больных АГ; при этом было отмечено, что польза снижения АД до таких значений была доказана только у больных сахарным диабетом или сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также при ретроспективном анализе результатов исследования HOT [311]. В последнем частота неблагоприятных исходов была самой низ-

Рамка 8. Цели лечения

- У больных АГ первичной целью лечения является максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых исходов.
- Для этого необходимы снижение АД *per se*, а также контроль всех обратимых факторов риска.
- У всех больных АГ АД следует снижать, по крайней мере, до 140/90 мм рт. ст. (или ниже при хорошей переносимости).
- Целевое АД составляет, по крайней мере, <130/80 мм рт.ст. у больных сахарным диабетом и пациентов группы высокого или очень высокого риска (например, при наличии инсульта или инфаркта миокарда в анамнезе, дисфункции почек, протеинурии).
- Даже с помощью комбинированной терапии добиться снижения АД до менее 140 мм рт. ст. бывает трудно (еще труднее, если целевое АД составляет менее 130 мм рт.ст.). Дополнительные трудности возникают у пожилых людей и больных сахарным диабетом, а также, в целом, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.
- Чтобы легче добиться снижения АД до целевых значений, антигипертензивную терапию следует начинать раньше, до значительного поражения сердечно-сосудистой системы.

кой при уровнях АД около 138/83 мм рт. ст. Дополнительные данные, подтверждающие пользу снижения АД до <140 мм рт. ст., были получены при ретроспективном анализе результатов исследований VALUE и INVEST. В исследовании VALUE [477] «контроль» АД у больных АГ (< 140/90 мм рт.ст.) сопровождался значительным снижением частоты инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, а также сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности по сравнению с таковой у больных с неконтролируемой АГ, несмотря на антигипертензивную терапию. В исследовании INVEST также было отмечено снижение риска нефатальных и фатальных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с контролируемой АГ [478]. Эти результаты согласуются с данными клинической практики. Снижение АД до <140/90 мм рт.ст. ассоциировалось со значительным снижением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности по сравнению с таковыми у пациентов с неконтролируемой гипертензией [479]. Очевидно, что интерпретировать результаты, которые были получены в нерандомизированных исследованиях, следует осторожно. Однако следует отметить, что целесообразность снижения АД до <140/90 мм рт. ст. была недавно прямо подтверждена в исследовании FEVER [301], в котором снижение АД до 138,1/82,3 мм рт. ст. на фоне активной антигипертензивной терапии привело к снижению риска инсульта, коронарных исходов и сердечно-сосудистой смертности на 28% по сравнению с таковым у пациентов группы плацебо, у которых АД оставалось на уровне 141,6/83,9 мм рт.ст.

Существуют также аргументы в пользу снижения АД до более низких значений (менее 140/90 мм рт.ст.), близких к нормальным, если они хорошо переносятся больными. 1) В исследовании HOT [311] не было выявлено увеличения сердечно-сосудистого риска у пациентов с самым низким целевым АД. Этот факт имеет прямое значение для клинической практики: более низкие целевые значения АД позволяют большему числу пациентов добиться традиционных целей лечения. 2) Исследования продемонстрировали прямую линей-

ную связь между сердечно-сосудистым риском и систолическим и диастолическим АД, достигавшими 115-110 и 75-70 мм рт. ст., соответственно, без признаков J-образного феномена [7,11]. 3) Более значительное снижение АД в результате антигипертензивной терапии может способствовать улучшению протективного эффекта у пациентов с более высоким риском (см. ниже).

5.2.2. Целевые значения АД у больных сахарным диабетом и пациентов очень высокого и высокого риска

Чтобы обеспечить максимальный протективный эффект в отношении сердечно-сосудистой системы, больным сахарным диабетом рекомендуется проводить более интенсивную антигипертензивную терапию и снижать АД до целевого значения <130/80 мм рт. ст. В исследованиях HOT и UKPDS было убедительно доказано, что у больных сахарным диабетом 2-го типа более значительное снижение АД ассоциируется с дополнительным уменьшением риска развития макро- и микрососудистых осложнений [311,427]. Это было подтверждено в исследованиях ABCD [319,422]. Недавно при мета-анализе клинических исследований у больных сахарным диабетом было продемонстрировано снижение риска сердечно-сосудистых исходов (особенно инсульта) при более интенсивном лечении по сравнению с менее интенсивным (разница систолического и диастолического АД между группами составила в среднем 6,0 и 4,6 мм рт. ст., соответственно) [296]. Тем не менее, польза более жесткого контроля АД (<130/80 мм рт. ст.) доказана менее убедительно. В нескольких рандомизированных исследованиях показана польза снижения диастолического АД до примерно 80 мм рт. ст. и даже ниже [311,319,422,427], однако имеется очень мало данных, подтверждающих благоприятный эффект снижения систолического АД до менее 130 мм рт. ст. Однако в исследованиях ABCD [319,422] у пациентов с сахарным диабетом и высоким или нормальным АД снижение систолического АД до 132 и 128 мм рт. ст. сопровождалось уменьшением частоты неблагоприятных исходов (общей смертности и инсульта, соответственно) по сравнению с таковой в группах больных, у которых контроль АД был менее жестким (систолическое АД 138 и 137 мм рт. ст., соответственно). Кроме того, в рамках исследования UKPDS была выявлена тесная связь между динамикой систолического АД и частотой макро- и микрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом; увеличение риска осложнений наблюдалось при значениях систолического АД более 120 мм рт. ст. [429].

Данные в пользу более низких целевых уровней АД у больных с высоким сердечно-сосудистым риском в отсутствие сахарного диабета менее постоянны. Наиболее четко установлена польза интенсивной антигипертензивной терапии у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, так как в исследовании PROGRESS [283] у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями снижение АД со 147/86 до 138/82 мм рт. ст. привело к снижению риска повторного инсульта и основных сердечно-сосудистых исходов,

соответственно, на 28% и 26% по сравнению с пациентами группы плацебо, у которых АД изменилось незначительно. Снижение сердечно-сосудистого риска было также отмечено у пациентов с нормальным АД, у которых во время лечения оно снизилось до 127/75 мм рт.ст. Недавно при ретроспективном анализе результатов исследования PROGRESS было выявлено снижение частоты повторного инсульта (особенно геморагического) при уменьшении систолического АД примерно до 120 мм рт. ст. [480]. Польза более жесткого контроля АД в других группах высокого риска доказана менее убедительно. По данным ретроспективного анализа результатов исследования HOT [481], более значительное снижение диастолического и систолического АД (82 против 85 мм рт. ст. и 142-145 против 145-148 мм рт.ст.) ассоциировалось с более выраженным профилактическим эффектом у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (50% выборки HOT), но не у пациентов более низкого риска. В плацебоконтролируемых исследованиях у больных, перенесших инфаркт миокарда, лечение бета-блокаторами или ингибиторами АПФ [482,483] привело к снижению частоты повторного инфаркта миокарда и смерти, даже при нормальном АД. Считалось, что эти препараты сами по себе обладают протективной активностью, поэтому снижение АД редко расценивалось как причина улучшения прогноза. В тех случаях, когда авторы указывали значения АД, в основной группе оно было ниже, чем в группе плацебо. Как указано в разделе 5.1, большинство плацебоконтролируемых исследований у больных стенокардией или ИБС [302,304,305] подтвердило снижение риска сердечно-сосудистых исходов при более низких значениях АД (EUROPA: 128/78 против 133/80 мм рт.ст.; ACTION у больных АГ: 137/77 против 144/81 мм рт.ст.; CAMELOT: 124/76 против 130/77 мм рт.ст.), хотя в другом исследовании у больных стенокардией сходные целевые значения АД (129/74 против 132/76 мм рт. ст.) не позволили добиться дополнительного эффекта [306].

Польза снижения АД до более низких целевых значений у пациентов с недиабетической нефропатией (с точки зрения профилактики сердечно-сосудистых исходов) убедительно не доказана, однако установлено, что снижение АД до менее 130/80 мм рт. ст. помогает сохранить функцию почек, особенно при наличии протеинурии (раздел 4.5.4).

5.2.3. Целевые значения домашнего и амбулаторного АД

Накапливаются данные, подтверждающие прогностическое значение результатов измерения АД в домашних условиях и при суточном мониторинге, поэтому эти методы все чаще используются для оценки эффективности лечения. При сходных офисных показателях АД более низкие значения среднесуточного АД ассоциируются со снижением частоты сердечно-сосудистых исходов [88]. Однако оптимальные целевые показатели АД, измеренного в домашних условиях и при суточном мониторинге, пока не установлены. При использовании этих двух методов значения АД оценивают-

ся на несколько мм рт. ст. ниже офисных показателей (табл. 5), однако разница пропорциональна значениям последних [484], т.е. домашнее и среднесуточное АД обычно выше при высоком офисном АД и ниже при более низких значениях офисного АД [77]. Этот факт, а также более выраженное влияние антигипертензивной терапии на уровни АД, измеренного в клинике, по сравнению со среднесуточным АД [485], позволяют сделать вывод о том, что оптимальные целевые показатели АД, измеренного в клинике и амбулаторно, существенно не различаются.

5.2.4. Заключение

На основании имеющихся данных, всем больным АГ можно рекомендовать снижение АД, по крайней мере, до 140/90 мм рт. ст. или ниже. Антигипертензивная терапия должна быть более агрессивной у больных сахарным диабетом, у которых целевое АД составляет <130/80 мм рт. ст. Сходными целевые значения АД являются у пациентов с цереброваскулярной болезнью, а также ИБС. При этом риск недостаточной перфузии жизненно важных органов очень низкий, исключая эпизоды ортостатической гипотонии, развития которых следует избегать, особенно у пожилых людей и больных сахарным диабетом. Существование J-образной зависимости между риском неблагоприятных исходов и достигнутым АД подозревали на основании результатов анализа *post-hoc* [486-490], которые демонстрировали увеличение частоты осложнений при достаточно низком диастолическом АД. Полагают, что изгиб кривой происходит при значениях АД, которые значительно ниже целевых показателей при интенсивной антигипертензивной терапии, что было подтверждено в рандомизированных исследованиях у больных инфарктом миокарда в анамнезе и хронической сердечной недостаточностью. У этих пациентов бета-блокаторы и ингибиторы АПФ снижали частоту сердечно-сосудистых исходов, несмотря на дополнительное снижение достаточно низких исходных показателей систолического и диастолического АД [482,491].

Следует подчеркнуть, что, несмотря на широкое использование многокомпонентных схем антигипертензивной терапии, в большинстве исследований достигнутое систолическое АД оставалось выше 140 мм рт.ст. [492]. Даже если среднее АД было ниже этого значения, оно было достигнуто максимум у 60-70% больных. У больных сахарным диабетом лечение АГ никогда не приводило к снижению среднего систолического АД менее 130 мм рт.ст. [492], за исключением исследования ABCD, в которое включали пациентов с нормальным или высоким нормальным АД [319]. Таким образом, добиться снижения АД до указанных целевых значений бывает трудно, особенно при более высоком исходном АД, а также у пожилых людей, так как с возрастом систолическое АД в значительной степени зависит от фиброза и ригидности аорты. Исследования свидетельствуют о том, что на фоне комбинированной терапии у больных сахарным диабетом систолическое АД обычно остается несколько выше, чем у пациентов без диабета [249,428,493].

5.3. Эффективность затрат на антигипертензивную терапию

В нескольких исследованиях было показано, что у больных высокого или очень высокого риска антигипертензивная терапия характеризуется эффективностью затрат, а снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в значительной степени нивелирует затраты на пожизненную терапию [494]. Польза лечения, вероятно, даже больше, чем можно предсказать на основании числа неблагоприятных исходов, которых удается избежать (число пациентов, которых необходимо пролечить, или NNT) [495]. 1) В нескольких плацебоконтролируемых исследованиях значительное число пациентов группы плацебо получали антигипертензивные препараты, а часть больных основной группы фактически прекращали их прием, хотя анализ по группам проводился у всех рандомизированных пациентов (intention-to-treat) [273]. 2) В нескольких исследованиях разница между основной группой и группой плацебо продолжала нарастать в течение нескольких лет, что может указывать на более выраженный прогностический эффект длительного снижения АД. 3) У молодых людей с АГ низкого риска относительно небольшой эффект, достигнутый в течение 5 лет, может трансформироваться в более значительное увеличение продолжительности жизни по сравнению с пожилыми пациентами группы высокого риска [274]. Это означает, что у молодых людей эпидемиологические исследования позволяют лучше оценить пользу лечения, чем результаты клинических исследований [496]. У молодых пациентов целью лечения является не профилактика маловероятных тяжелых или смертельных исходов в ближайшие несколько лет, а предупреждение развития и/или прогрессирования поражения органов-мишеней, которое, в конечном итоге, приводит к переходу от группы низкого риска в группу высокого риска. В нескольких исследованиях, прежде всего HDPF [312] и HOT [497], было показано, что, несмотря на интенсивное лечение, частота сердечно-сосудистых исходов у больных АГ высокого риска или осложненной АГ остается значительно выше, чем у пациентов группы низкого или среднего риска. Можно предположить, что добиться модификации высокого сердечно-сосудистого риска бывает трудно, а использование антигипертензивных средств только у пациентов высокого или очень высокого риска не является оптимальной стратегией. Наконец, лечение АГ часто сравнивают с модификацией образа жизни, которая не требует затрат. Однако, чтобы добиться реального изменения образа жизни, необходима помощь специалистов, затраты на которую могут оказаться достаточно значительными [498,499].

6. Стратегии лечения

6.1. Модификация образа жизни (рамка 9)

Модификация образа жизни показана всем больным, в том числе пациентам с высоким нормальным АД и пациентам, нуждающимся в медикаментозной антигипертензивной терапии. Цели улучшения образа жизни включают в себя снижение АД, контроль других факторов риска и сопутствующих заболева-

Рамка 9. Модификация образа жизни

- Улучшение образа жизни показано всем больным АГ, в том числе нуждающимся в медикаментозной терапии. Целями немедикаментозных методов являются снижение АД, контроль других факторов риска и снижение числа и доз антигипертензивных препаратов.
- Модификация образа жизни показана также пациентам с высокими нормальным АД и дополнительными факторами риска с целью профилактики развития АГ.
- К мерам, которые снижают АД или сердечно-сосудистый риск, относят следующие:
 - прекращение курения;
 - снижение и стабилизация массы тела;
 - ограничение потребления алкоголя;
 - физические нагрузки;
 - ограничение потребления соли;
 - увеличение количества фруктов и овощей в диете и снижение потребления насыщенных жиров и общего количества жиров.
- Немедикаментозные мероприятия должны проводиться под контролем специалиста.
- Приверженность к ним обычно низкая, а гипотензивный ответ варьирует, поэтому пациенты должны находиться под постоянным наблюдением, чтобы своевременно начать необходимую медикаментозную терапию.

ний, снижение числа и доз антигипертензивных препаратов. К мерам, которые снижают АД и сердечно-сосудистый риск, относят следующие: 1) прекращение курения, 2) снижение массы тела, если она является избыточной; 3) ограничение потребления алкоголя; 4) физическую активность; 5) ограничение потребления соли; 6) увеличение потребления фруктов и овощей и снижение потребления насыщенных жиров и общего потребления жиров [500]. Необходимо всегда пропагандировать здоровую диету. Однако польза немедикаментозных методов в профилактике сердечно-сосудистых исходов у больных АГ не доказана, а приверженность к ним низкая [501]. Они не должны быть поводом для необоснованной отсрочки медикаментозной терапии, особенно у пациентов более высокого риска.

6.1.1. Прекращение курения

Курение вызывает острое повышение АД и ЧСС, которое сохраняется в течение более 15 мин после одной выкуренной сигареты [502]. Возможным механизмом считают стимуляцию симпатической нервной системы, что сопровождается выбросом катехоламинов в плазму [503,504]. Как это ни парадоксально, в нескольких эпидемиологических исследованиях АД у курильщиков было сходным с таковым у некурящих или даже ниже [505]. Однако с помощью амбулаторного мониторинга АД было показано, что у нелеченых курильщиков с АГ и нормальным АД среднесуточные значения его выше, чем у некурящих [506-508]; разница была особенно значительной у пациентов, выкуривавших большое число сигарет за день [502]. Курение позволяло также предсказать повышение систолического АД в будущем [509], хотя его независимое влияние на АД не было подтверждено [510], а прекращение курения не приводит к снижению АД [511].

Курение является мощным сердечно-сосудистым фактором риска [512], а прекращение курения, по-видимому, считают самым эффективным методом профилактики большого числа сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт и инфаркт миокарда [512-514]. В пользу этого свидетельствует тот факт, что у людей, бросивших курить в молодом возрасте, продолжительность жизни сходна с таковой у людей, которые никогда не курили [515,516]. В связи с этим курящим больным АГ необходимо рекомендовать бросить курить.

При необходимости могут быть назначены никотинсодержащие средства [517] или бупропион [518]. Варенициклин – новый селективный частичный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, эффективность которого была подтверждена в плацебоконтролируемых исследованиях [519]. Пассивное курение также увеличивает риск ИБС и заболеваний [520,521]. Благодаря принятым мерам в последние годы воздействие пассивного курения снизилось. Желательно, чтобы эти меры были приняты во всех странах Европы.

6.1.2. Умеренное употребление алкоголя

Во многих исследованиях продемонстрирована U- или J-образная связь между смертностью и употреблением алкоголя. Небольшое или умеренное употребление алкоголя сопровождается снижением смертности, тогда как злоупотребление алкоголем увеличивает смертность [522]. Однако такая зависимость недавно было подвергнута сомнению на основании мета-анализа имеющихся данных [523]. Связь между употреблением алкоголя, уровнями АД и распространенностью АГ в популяции является линейной [524]. Кроме того, злоупотребление алкоголем сопровождается высоким риском инсульта [525], особенно при так называемом «кутежном» пьянстве. Алкоголь ухудшает эффективность антигипертензивной терапии, однако при сокращении его употребления этот эффект нивелируется в течение 1-2 нед примерно на 80% [526]. У людей, злоупотребляющих алкоголем, возможно повышение АД после резкого прекращения приема алкоголя. У них чаще диагностируют АГ в начале недели, если они употребляют алкоголь, в основном, в выходные дни. Ограничение потребления алкоголя в клинических исследованиях приводило к значительному снижению систолического и диастолического АД [500]. Мужчинам с АГ следует рекомендовать ограничить употребление алкоголя до 20-30 г этанола в день, а женщинам – до не более 10-20 г этанола в день. Их следует предупредить о повышении риска инсульта при «кутежном» пьянстве.

6.1.3. Ограничение потребления соли

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что потребление поваренной соли с пищей способствует повышению АД и увеличению распространенности АГ [527,528]. В рандомизированных контролируемых исследованиях у больных АГ [500] ограничение потребления натрия на 80-100 ммоль (4,7-5,8 г натрия хлорида) в день от исходного потребления 180 ммоль (10,5 г) приводило к сни-

жению АД в среднем на 4-6 мм рт.ст. [529-533], хотя этот эффект очень варьировал. Антигипертензивный эффект ограничения потребления натрия позволяет уменьшить дозы и число антигипертензивных препаратов, необходимых для контроля АД. Влияние низкосолевой диеты на АД сильнее выражено у афроамериканцев, людей среднего и пожилого возраста, а также больных АГ, сахарным диабетом и хроническими заболеваниями почек, т.е. в группах пациентов, у которых понижен ответ ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [534]. Активация последней в сочетании с усилением активности симпатической нервной системы [536,537] нивелирует гипотензивное действие ограничения потребления соли. Пациентам следует рекомендовать избегать подсаливания пищи и потребления соленых продуктов. Целесообразно также увеличение потребления натуральных продуктов, содержащих больше калия [537]. Чрезмерное потребление соли может быть причиной резистентной АГ. Рекомендуемое потребление натрия было недавно снижено со 100 до 65 ммоль/сут, что соответствует 3,8 г натрия хлорида. Добиться этой цели бывает трудно. Более реально снижение потребления натрия хлорида до 5 г/сут (85 ммоль/сут) [538].

6.1.4. Другие изменения диеты

В последнее десятилетие было показано, что увеличение потребления калия, а также фруктов, овощей и нежирных молочных продуктов в сочетании с ограничением потребления холестерина, насыщенных жиров и общего количества жиров также вызывают снижение АД [539]. В нескольких небольших клинических исследованиях и при их мета-анализе было установлено, что омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в высоких дозах (рыбий жир) могут снизить АД у больных АГ, хотя их гипотензивное действие обычно проявляется только при назначении достаточно высоких доз (≥ 3 г/сут) [500,540,541]. У пациентов с АГ АД снижалось в среднем на 4,0/2,5 мм рт.ст. [542]. Имеющиеся данные не позволяют рекомендовать увеличение потребления клетчатки с целью снижения АД [543,544]. Высказано предположение, что потребление кальция и магния также способствует снижению АД [500,545,546], однако эта гипотеза нуждается в дополнительной проверке, как и роль других специальных диет, предполагающих модификацию содержания углеводов [500,547,548]. Больным АГ следует рекомендовать есть больше фруктов и овощей (4-5 порций или 300 г овощей в день) [549], больше рыбы [550] и ограничить потребление насыщенных жиров и холестерина. Может быть полезной консультация квалифицированного диетолога.

6.1.5. Снижение массы тела

Установлена прямая связь между массой тела и АД [551]. Ожирение предрасполагает к повышению АД и развитию АГ [552]. Доказано также, что похудание приводит к снижению АД у больных ожирением и благоприятно влияет на другие факторы риска (инсулинорезистентность, сахарный диабет, гиперлипидемия, гипертрофия левого желудочка и обструктивное

апноэ во сне). По данным мета-анализа, снижение массы тела в среднем на 5,1 кг ассоциировалось со снижением АД на 4,4/3,6 мм рт. ст. [553]. Степень снижения АД была сходной у пациентов с нормальным АД и АГ, но оказалась более значительной при более выраженном похудании. В клинических исследованиях подтверждено более значительное снижение АД при большем снижении массы тела [554,555,556]. Умеренное похудание в сочетании с ограничением потребления натрия или без него позволяет предупредить развитие АГ у пациентов с избыточной массой тела и высоким нормальным АД [557], а также дает возможность уменьшить число антигипертензивных препаратов и облегчает их отмену [558,559]. У людей среднего возраста масса тела постепенно увеличивается (на 0,5-1,5 кг/год); поэтому полезной целью может быть стабилизация массы тела.

6.1.6. Физические нагрузки

Недостаточная физическая активность – мощный предиктор сердечно-сосудистой смертности, который не зависит от АД и других факторов риска [560]. Недавно при мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований [561] было установлено, что динамические аэробные физические нагрузки снижают АД на 3,0/2,4 мм рт. ст., а среднедневное АД – на 3,3/3,5 мм рт. ст. Снижение АД в покое у больных АГ было более выраженным (на 6,9/4,9 мм рт. ст.), чем у пациентов с нормальным АД (на 1,9/1,6 мм рт. ст.). Даже умеренные нагрузки снижали АД [562], а также массу тела, количество жировой ткани и окружность талии, и увеличивали чувствительность к инсулину и уровни холестерина ЛПВП. Таким образом, людям, ведущим малоподвижный образ жизни, рекомендуются регулярные умеренные физические нагрузки, например, по 30-45 мин в день [564] (ходьба, бег трусцой, плавание) [144,564,565]. Объем исследований до начала программы тренировок зависит от уровня предполагаемой физической нагрузки, наличия симптомов, общего сердечно-сосудистого риска, сопутствующих заболеваний. Интенсивные изометрические нагрузки, например подъем тяжестей, могут вызывать значительное повышение АД, поэтому их следует избегать. Если АГ плохо контролируется, то лучше избегать тяжелых физических нагрузок, а также выполнений пробы с максимальной нагрузкой. Они могут быть отложены до тех пор, пока антигипертензивная терапия позволит снизить АД.

6.2. Фармакотерапия (рамки 10 и 11)

6.2.1. Выбор антигипертензивного препарата

Большое число рандомизированных исследований, в которых антигипертензивные препараты сравнивали с плацебо или друг с другом, подтверждают выводы, сделанные в рекомендациях ESH/ESC 2003 г.: 1) основные благоприятные эффекты антигипертензивной терапии, в основном, являются следствием снижения АД как такового и мало зависят от выбора препаратов; 2) тиазидные диуретики (а также хлорталидон и индапамид), бета-блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензиновых

Рамка 10. Выбор антигипертензивных препаратов

- Основные благоприятные эффекты антигипертензивной терапии являются следствием снижения АД как такового.
- Препараты 5-ти основных классов – тиазидные диуретики, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, антагонисты ангиотензиновых рецепторов и бета-блокаторы – могут быть использованы для начальной и поддерживающей терапии по отдельности или в комбинации друг с другом. Бета-блокаторы, особенно в комбинации с тиазидами, не следует назначать больным метаболическим синдромом, а также при наличии высокого риска развития сахарного диабета.
- Многим больным АГ требуется комбинированная терапия, по крайней мере, двумя препаратами, что снижает актуальность поиска препаратов первого ряда. Тем не менее, во многих ситуациях определенные антигипертензивные средства могут иметь преимущества перед препаратами других классов.
- При выборе определенного препарата или комбинации следует учитывать следующие аспекты:
 1. предыдущий позитивный или негативный опыт применения препаратов соответствующего класса;
 2. влияние антигипертензивных средств на сердечно-сосудистые факторы риска у конкретного больного;
 3. наличие бессимптомного поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых заболеваний, нефропатии или сахарного диабета может быть основанием для выбора определенных антигипертензивных средств (рамка 11 и табл. 6);
 4. наличие других состояний может препятствовать назначению ряда антигипертензивных препаратов (табл. 7);
 5. возможность взаимодействия с другими лекарственными средствами, которые используются для лечения сопутствующих заболеваний;
 6. затраты на лечение как для пациента, так и организации здравоохранения, хотя стоимость не может иметь преимущества перед эффективностью и переносимостью.
- Необходимо постоянно контролировать побочные эффекты антигипертензивных средств, так как они являются основной причиной низкой приверженности лечению. Антигипертензивные препараты отличаются по переносимости, особенно у конкретного больного.
- Антигипертензивное действие должно продолжаться 24 ч. Длительность действия можно проверить путем измерения АД в конце интервала дозирования в офисе врача, в домашних условиях или при амбулаторном мониторинге АД.
- Необходимо отдавать предпочтение препаратам длительного действия, которые можно назначать один раз в день, так как простая схема применения способствует повышению приверженности лечению.

рецепторов вызывают адекватное снижение АД и значительное снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Соответственно, все эти препараты подходят для стартовой и поддерживающей антигипертензивной терапии и могут применяться как по отдельности, так и в комбинации друг с другом. Препараты перечисленных классов имеют определенные особенности, преимущества и недостатки, которые обсуждаются ниже и позволяют врачу подобрать наиболее адекватную схему антигипертензивной терапии в каждом конкретном случае.

В двух крупных исследованиях [330,332] и недавно выполненном мета-анализе [343] было показано, что бета-блокаторы уступают другим препаратам по эффективности в отношении профилактики инсульта, но не в отношении профилактики коронарных осложнений и смерти. Польза бета-блокаторов доказана у больных стенокардией, сердечной не-

Рамка 11. Предпочтительные антигипертензивные средства

Бессимптомное поражение органов-мишеней

Гипертрофия левого желудочка	Ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, АРА
Бессимптомный атеросклероз	Антагонисты кальция, ингибиторы АПФ
Микроальбуминурия	Ингибиторы АПФ, АРА
Нарушение функции почек	Ингибиторы АПФ, АРА

Сердечно-сосудистые заболевания

Перенесенный инсульт	Любой антигипертензивный препарат
Перенесенный инфаркт миокарда	Бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, АРА
Стенокардия	Бета-блокаторы, антагонисты кальция
Сердечная недостаточность	Диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, АРА, антагонисты альдостерона

Фибрилляция предсердий

Пароксизмальная	АРА, ингибиторы АПФ
Постоянная	Бета-блокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция
Терминальная нефропатия/ протеинурия	Ингибиторы АПФ, АРА, петлевые диуретики
Атеросклероз периферических артерий	Антагонисты кальция

Другие состояния

Изолированная систолическая гипертензия (пожилые)	Диуретики, антагонисты кальция
Метаболический синдром	Ингибиторы АПФ, АРА, антагонисты кальция
Сахарный диабет	Ингибиторы АПФ, АРА
Беременность	Антагонисты кальция, метилдопа, бета-блокаторы
Афроамериканцы	Диуретики, антагонисты кальция

АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II

достаточностью и перенесенным инфарктом миокарда, которые часто сочетаются с АГ [482,483,567]. В связи с этим бета-блокаторы по-прежнему могут рассматриваться как средства первой и второй линии в лечении АГ. Бета-блокаторы способствуют увеличению массы тела [568], оказывают нежелательное влияние на обмен липидов и повышают (по сравнению с другими препаратами) частоту развития сахарного диабета [455,458], поэтому с них не следует начинать лечение больных АГ с множественными метаболическими факторами риска, включая метаболический синдром и его основные компоненты (абдоминальное ожирение, высокая нормальная или нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе), которые повышают риск диабета [569,570]. Это касается также тиазидных диуретиков, которые в высоких дозах ухудшают липидный обмен и оказывают диабетогенное действие [455]. В исследованиях, продемонстрировавших увеличение частоты развития сахарного диабета, тиазиды часто применяли с бета-блокаторами, что затрудняет оценку вклада препаратов двух групп. Указанные недостатки могут не распространяться на бета-блокаторы, обладающие вазодилатирующими свойствами (карведилол и небиволол), которые в меньшей степени влияют на метаболизм или не оказывают на него действия, а также реже вызывают диабет, чем классические бета-блокаторы [571,572]. Бета-блокаторы, ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензиновых рецепторов менее эффективны у афроамериканцев, которым в первую очередь следует назначать диуретики и антагонисты кальция [299,573].

Исследования, в которых изучалось влияние антигипертензивной терапии на бессимптомное поражение органов-

мишеней, продемонстрировали различия определенных препаратов: ингибиторы АПФ и антагонисты кальция более эффективно снижали гипертрофию левого желудочка [349], включая фиброзный ее компонент [219,367]; кроме того, они достаточно эффективно уменьшали микроальбуминурию и протеинурию [308,309,430-432,437], сохраняли функцию почек и задерживали прогрессирование нефропатии [308,309,430,431,434]; антагонисты кальция не только вызывают регресс гипертрофии левого желудочка, но и замедляют прогрессирование гипертрофии стенки и атеросклероза сонных артерий [220-222,391,392,395].

Данные о благоприятных эффектах антигипертензивных препаратов других классов более ограничены. Альфа₁-адреноблокаторы, препараты центрального действия (агонисты альфа₂-адренорецепторов и модуляторы имидазолиновых рецепторов) адекватно снижали АД и оказывали благоприятное влияние на обмен веществ [574]. Продемонстрировано также антигипертензивное действие антагонистов альдостерона [575]. Единственное крупное исследование, в котором изучался альфа₁-адреноблокатор (доксазозин в ALLHAT), было прекращено раньше срока [576], поэтому благоприятные или неблагоприятные эффекты препаратов этой группы в лечении АГ остаются недоказанными. То же касается препаратов центрального действия и антагонистов альдостерона. Однако все эти средства часто использовали в комбинации с другими антигипертензивными препаратами в клинических исследованиях, которые подтвердили их протективное влияние на сердечно-сосудистую систему. Соответственно, они могут использоваться в качестве компонента комбинированной терапии. Альфа₁-адреноблокаторы показаны

при наличии доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Алискирен – новый препарат, препятствующий активации рениновой системы [577]. Он зарегистрирован в США и вскоре должен появиться в Европе. Этот препарат эффективно снижал АД у больных АГ как в виде монотерапии, так и в комбинации с тиазидным диуретиком [578-580]. В доклинических исследованиях он оказывал также антипротеинурическое действие [581]. Высказано предположение, что ренин может обладать эффектами, не связанными с классическим ренин-ангиотензиновым каскадом [577], а его прогностическое значение может не зависеть от продукции ангиотензина II [582], хотя это пока не доказано. Сведений об эффективности препарата в профилактике неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов также нет.

На протяжении многих лет дискутируется вопрос о том, какие антигипертензивные препараты следует считать средствами первой линии. Однако в клинических исследованиях было доказано, что для контроля АД большинству больных требуется комбинированная терапия [583]. Если пациенты должны на протяжении всей жизни принимать, по крайней мере, два антигипертензивных препарата, то вопрос о том, какой из них предпочтительно применять в первые несколько недель терапии, имеет второстепенное значение. Однако препараты разных классов (и даже в рамках одного класса) отличаются по типам и частоте побочных эффектов; некоторые пациенты могут быть склонными к развитию определенных нежелательных реакций. Кроме того, антигипертензивные средства могут оказывать разное влияние на факторы риска, поражение органов-мишеней, риск определенных неблагоприятных исходов или различаются по эффективности в определенных группах пациентов. В связи с этим подбирать антигипертензивные препараты и их комбинации следует индивидуально. При их выборе необходимо учитывать следующие факторы: 1) предыдущий позитивный или негативный опыт применения препаратов соответствующего класса; 2) влияние антигипертензивных средств на сердечно-сосудистые факторы риска, имеющиеся у конкретного больного; 3) наличие бессимптомного поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых заболеваний, нефропатии или сахарного диабета; 4) наличие других состояний; 5) возможность взаимодействия с другими лекарственными средствами, которые используются для лечения сопутствующих заболеваний; б) затраты на лечение как для пациента, так и организации здравоохранения, хотя стоимость не должна иметь преимущества перед эффективностью и переносимостью. Врачи должны отдавать предпочтение антигипертензивным препаратам, которые оказывают длительное действие и могут быть использованы один раз в день. Упрощение схемы антигипертензивной терапии способствует повышению приверженности лечению [584], в то время как круглосуточный контроль АД имеет важное дополнительное прогностическое значение [88]. Длительно действующие средства дают более постоянный антигипертензивный эффект в течение суток, что позволяет свести к минимуму вариабельность АД [585].

Критерии, перечисленные в этом разделе, позволяют во многих случаях подобрать определенные препараты или комбинации. Состояния, которые могут служить доводом в пользу назначения различных агентов или противопоказаниями к их применению, перечислены в табл. 6 и 7 и в рамке 11, а подходы к лечению пациентов с различными состояниями подробнее обсуждаются в разделе 7.

При выборе стартовой и последующей антигипертензивной терапии следует уделять особое внимание нежелательным эффектам, даже субъективным, так как они являются главной причиной низкой приверженности лечению [584,585]. Полностью избежать нежелательных реакций невозможно, так как они частично имеют психологическую природу и отмечаются даже при приеме плацебо [291]. Однако необходимо стараться ограничить лекарственные побочные эффекты и сохранить качество жизни путем замены антигипертензивных препаратов или отказа от необоснованного увеличения их доз. Побочные эффекты тиазидных диуретиков, бета-блокаторов и антагонистов кальция зависят от дозы (в отличие от антагонистов ангиотензиновых рецепторов и ингибиторов АПФ) [587].

6.2.2. Монотерапия (рамка 12)

Рамка 12. Монотерапия или комбинированная терапия

- Монотерапия любым препаратом обеспечивает снижение АД до целевых значений у ограниченного числа больных АГ.
- Для достижения целевого контроля АД большинству больных необходимо применение более одного антигипертензивного препарата. Существует большое число эффективных и хорошо переносимых схем комбинированной терапии.
- На начальном этапе могут быть назначены монотерапия или комбинированная терапия двумя препаратами в низких дозах, число которых или дозы могут быть при необходимости увеличены (рис. 3 и 4).
- Монотерапия возможна при легкой АГ и низком или среднем сердечно-сосудистом риске. Комбинированной терапии двумя препаратами в низких дозах следует отдавать предпочтение у больных с АГ 2-й или 3-й степени или высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском (рис. 3).
- Фиксированные комбинации двух препаратов упрощают схему лечения и способствуют увеличению приверженности.
- У некоторых больных комбинация двух препаратов не позволяет добиться снижения АД до целевых значений, и необходимо использование трех и более антигипертензивных средств.
- У больных неосложненной гипертензией и пожилых людей проводят ступенчатую антигипертензивную терапию. У пациентов группы высокого риска следует добиваться более быстрого контроля АД, что является доводом в пользу назначения комбинированной терапии и быстрого увеличения доз.

Лечение можно начать с одного препарата, который назначают в низкой дозе. Если АД не контролируется, то можно использовать первый препарат в полной дозе или заменить его на препарат другого класса (который также назначают в низкой, а затем в полной дозе). Замена препарата является обязательной, если он не снижает АД или вызывает серьезные побочные эффекты. Такая последовательная монотерапия позволяет подобрать антигипертензивную терапию,

Таблица 6. Состояния, являющиеся основанием для выбора определенных антигипертензивных препаратов

<p>Тиазидные диуретики</p> <ul style="list-style-type: none"> Изолированная систолическая гипертензия (пожилые) Сердечная недостаточность Афроамериканцы 	<p>Бета-блокаторы</p> <ul style="list-style-type: none"> Стенокардия Перенесенный инфаркт Сердечная недостаточность Тахикардии Глаукома Беременность 	<p>Антагонисты кальция (дигидропиридины)</p> <ul style="list-style-type: none"> Изолированная систолическая гипертензия (пожилые) Стенокардия Гипертрофия левого желудочка Каротидный/ коронарный атеросклероз Беременность Афроамериканцы 	<p>Антагонисты кальция (верапамил/дилтиазем)</p> <ul style="list-style-type: none"> Стенокардия Каротидный атеросклероз Суправентрикулярная тахикардия
<p>Ингибиторы АПФ</p> <ul style="list-style-type: none"> Сердечная недостаточность Дисфункция ЛЖ Перенесенный инфаркт Диабетическая нефропатия Недиабетическая нефропатия Гипертрофия ЛЖ Каротидный атеросклероз Протеинурия/ микроальбуминурия Фибрилляция предсердий Метаболический синдром 	<p>Антагонисты ангиотензиновых рецепторов</p> <ul style="list-style-type: none"> Сердечная недостаточность Перенесенный инфаркт Диабетическая нефропатия Протеинурия/ микроальбуминурия Гипертрофия ЛЖ Фибрилляция предсердий Метаболический синдром Кашель, вызванный ингибиторами АПФ 	<p>Диуретики (антагонисты альдостерона)</p> <ul style="list-style-type: none"> Сердечная недостаточность Перенесенный инфаркт 	<p>Петлевые диуретики</p> <ul style="list-style-type: none"> Терминальная нефропатия Сердечная недостаточность

Таблица 7. Абсолютные и возможные противопоказания к применению антигипертензивных средств

	Абсолютные	Возможные
Тиазидные диуретики	Подагра	Метаболический синдром Нарушение толерантности к глюкозе Беременность
Бета-блокаторы	Астма Атрио-вентрикулярная блокада II-III степени Поражение периферических артерий	Метаболический синдром Нарушение толерантности к глюкозе Спортсмены и физически активные люди Хроническая обструктивная болезнь легких
Антагонисты кальция (дигидропиридины)		Тахикардии Сердечная недостаточность
Антагонисты кальция (верапамил и дилтиазем)	Атрио-вентрикулярная блокада II-III степени Сердечная недостаточность	
Ингибиторы АПФ	Беременность Ангioneвротический отек Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечных артерий	
Антагонисты рецепторов ангиотензина	Беременность Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечных артерий	
Диуретики (антагонисты альдостерона)	Почечная недостаточность Гиперкалиемия	

которая характеризуется оптимальными эффективностью и безопасностью у конкретного больного. Однако, хотя частота ответа на монотерапию (снижение систолического и диастолического АД, по крайней мере, на 20 и 10 мм рт.ст., соответственно) любым антигипертензивным препаратом составляет примерно 50% [588], тем не менее, вероятность достижения целевого значения АД (менее 140/90 мм рт. ст.) не превышает 20-30% (за исключением пациентов с АГ 1-й степени) [589,590]. Кроме того, подбор оптимальной монотерапии является трудоемким как для врачей, так и пациентов, что приводит к снижению приверженности лечению и задерживает достижение контроля АД, который имеет особенно большое значение для пациентов высокого риска. Определенные надежды возлагаются на фармакогеномику, которая в будущем, возможно, позволит идентифицировать препараты, способные обеспечить максимальный эффект у конкретных пациентов. Целесообразно продолжение исследований в этой области.

6.2.3. Комбинированная терапия (рамка 12)

В большинстве клинических исследований для снижения АД до целевых значений использовали комбинацию, по крайней мере, двух антигипертензивных препаратов. Комбинированная терапия еще чаще требуется больным сахарным диабетом, заболеванием почек, пациентам группы высокого риска, а также в любых ситуациях, когда врач старается снизить АД до более низких значений [311]. Например, недавно в крупном исследовании около 90% больных АГ высокого риска получали, по крайней мере, два антигипертензивных препарата, чтобы добиться снижения АД до < 140/90 мм рт. ст. [330].

В рекомендациях ESH/ESC 2003 г. [3] было указано, что комбинация двух антигипертензивных препаратов может служить не только необходимым этапом после попытки монотерапии, но и альтернативой последней уже на первом этапе лечения (рис. 3). Очевидный недостаток стартовой комбинированной терапии двумя препаратами заключается в том, что один из них может оказаться ненужным. Однако комбинированная терапия имеет следующие преимущества: 1) два препарата могут быть использованы в низких дозах, что снижает риск побочных эффектов по сравнению с лечением одним препаратом в полной дозе; 2) комбинированная терапия позволяет избежать безуспешных попыток выбора эффективной монотерапии у пациентов с очень высоким АД или поражением органов-мишеней; 3) существуют фиксированные комбинированные препараты, применение которых дает возможность упростить терапию и повысить приверженность; 4) комбинированная терапия позволяет быстрее достичь целевых значений АД, чем монотерапия. Это может иметь очень важное значение для пациентов высокого риска, так как в исследовании VALUE более выраженное снижение АД в группе амлодипина по сравнению с валсартаном (на 3,8/2,2 мм рт. ст.) уже в течение первых 6 мес сопровождалось более низкой частотой сердечно-сосудистых исходов

[335]. Начинать лечение с комбинации антигипертензивных средств следует, в первую очередь, у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, т.е. при наличии значительного повышения АД (более 20/10 мм рт. ст. по сравнению с пороговым значением) или более легкой гипертензии, сочетающейся с множественными факторами риска, бессимптомным поражением органов мишеней, сахарным диабетом, нефропатией или ассоциированными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Во всех этих случаях необходимо добиться более значительного снижения АД, которого трудно достичь при монотерапии.

Антигипертензивные препараты разных классов можно сочетать друг с другом, если 1) они имеют разные и взаимодополняющие механизмы действия; 2) доказано, что комбинация по эффективности превосходит оба компонента по отдельности; 3) комбинация способствует улучшению переносимости лечения. Ниже перечислены схемы комбинированной терапии, которые оказались эффективными и хорошо переносимыми и с успехом использовались в рандомизированных клинических исследованиях. Они выделены жирной линией на рис. 4:

- тиазидный диуретик и ингибитор АПФ;
- тиазидный диуретик и антагонист ангиотензиновых рецепторов;
- антагонист кальция и ингибитор АПФ;
- антагонист кальция и антагонист ангиотензиновых рецепторов;
- антагонист кальция и тиазидный диуретик;
- бета-блокатор и антагонист кальция (дигидропиридиновый).

Комбинация тиазидного диуретика и бета-блокатора с успехом использовалась во многих плацебоконтролируемых и сравнительных клинических исследованиях, однако эти препараты оказывают неблагоприятное влияние на метаболизм, которое может оказаться еще более выраженным при их сочетанном применении (разделы 4.4.5 и 4.5.5). Хотя эта схема комбинированной терапии по-прежнему используется, ее следует избегать у пациентов с метаболическим синдромом, а также при наличии высокого риска развития сахарного диабета. Комбинация тиазидного и калийсберегающих диуретиков (амилорида, триамтерена или спиронолактона) широко использовалась для профилактики потери калия при лечении тиазидами, что может способствовать снижению частоты внезапной смерти [591], предотвращению нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета, ассоциирующихся с гипокалиемией, вызванной тиазидами [592,593]. В последние годы изучалась комбинация ингибитора АПФ и антагониста ангиотензиновых рецепторов. Хотя препараты этих двух групп влияют на разные уровни одной и той же системы, их сочетание позволяло добиться более выраженного антипротеинурического эффекта, чем назначение обоих компонентов по отдельности, как при диабетической, так и при недиабетической нефропатии [446,594]. Кроме того, эта комбинация улучшала выживаемость при сердечной недоста-

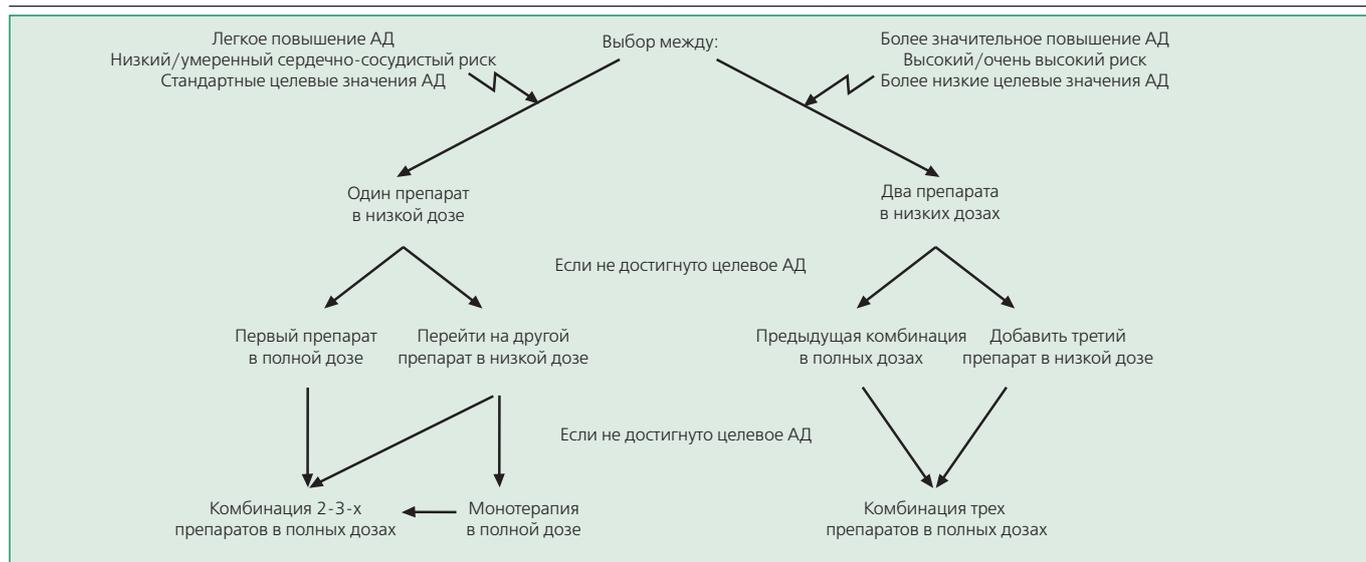


Рисунок 3. Стратегия монотерапии и комбинированной терапии

точности [595]. Остается неясным, можно ли воспроизвести преимущества комбинированной терапии путем простого увеличения дозы любого из ее компонентов в случае монотерапии [449,596]. Дополнительные сведения о пользе комбинированной терапии антагонистом ангиотензиновых рецепторов и ингибитором АПФ будут получены в исследовании ON-TARGET [339]. Возможны и другие схемы комбинированной терапии, однако они применяются реже, а сведения об их эффективности ограничены. Некоторые из этих комбинаций обозначены пунктирной линией на рис. 4.

Наконец, сегодня выпускаются фиксированные комбинации двух препаратов в одной таблетке, обычно в низких дозах, например, антагонист ангиотензиновых рецепторов с тиазидным диуретиком или антагонистом кальция, ингибитор АПФ с тиазидным диуретиком или антагонистом кальция, бета-блокатор с диуретиком или тиазидный диуретик с калий-

сберегающим диуретиком. Хотя фиксированные дозы компонентов ограничивают возможность их титрования, уменьшение числа таблеток, которые вынужден принимать пациент, способствует улучшению приверженности лечению [584,597]. Фиксированные комбинированные препараты в низких дозах могут быть использованы на начальном этапе лечения, если врач считает целесообразным назначение двух, а не одного антигипертензивного препарата. Следует подчеркнуть, что комбинированная терапия двумя препаратами не всегда приводит к контролю АД, поэтому некоторым пациентам, особенно страдающим заболеваниями почек и другими формами осложненной гипертензии, могут потребоваться три или четыре препарата. Дополнительная информация о преимуществах такого подхода будет получена после завершения исследования ASCOMPLISH [598], в котором сравнивается эффективность фиксированных комбинированных препаратов, содержащих ингибитор АПФ с антагонистом кальция или диуретиком, в отношении профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

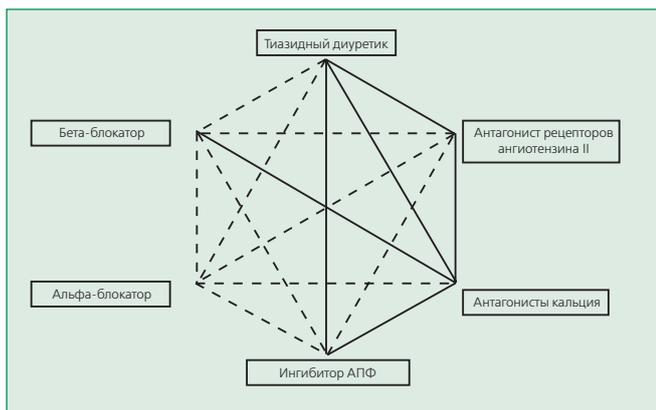


Рисунок 4. Возможные комбинации антигипертензивных препаратов некоторых классов. Предпочтительные выделены жирной линией. Рамками обведены препараты, польза которых подтверждена в контролируемых клинических исследованиях

7. Подходы к лечению в особых ситуациях

7.1. Пожилые (рамка 13)

У пожилых людей антигипертензивная терапия приводит к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности независимо от типа АГ – систоло-диастолической или изолированной систолической [294,471]. Это было подтверждено в большом числе рандомизированных исследований, в которые включали пациентов в возрасте 60 – 70 лет и более. При мета-анализе было выявлено снижение риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых исходов, а также инсульта у пациентов в возрасте старше 80 лет, несмотря на отсутствие снижения общей смертности [599]. Благоприятные эффекты антигипертензивной терапии на заболеваемость, но не смертность больных старческого возраста недавно были подтверждены в пилотном исследовании HYVET [600].

Рамка 13. Антигипертензивная терапия у пожилых людей

- В рандомизированных исследованиях у больных систоло-диастолической или изолированной систолической гипертензией в возрасте ≥ 60 лет антигипертензивная терапия вызывала значительное снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.
- Лечение можно начинать с тиазидных диуретиков, антагонистов кальция, антагонистов ангиотензиновых рецепторов, ингибиторов АПФ и бета-блокаторов в соответствии с общими рекомендациями. В специальных исследованиях у больных изолированной систолической гипертензией показана польза тиазидов и антагонистов кальция, а при анализе других исследований – антагонистов ангиотензиновых рецепторов.
- Назначать антигипертензивные препараты следует в низких дозах, которые увеличивают более осторожно, учитывая более высокий риск нежелательных эффектов, особенно у стариков и ослабленных пациентов.
- Целевое АД соответствует таковому у молодых людей ($< 140/90$ мм рт. ст.) в случае хорошей переносимости. Многим пожилым людям для контроля АД требуется применение двух и более препаратов. Особенно трудно бывает добиться снижения систолического АД до < 140 мм рт. ст.
- Медикаментозную терапию следует подбирать с учетом факторов риска, поражения органов-мишеней и сопутствующих сердечно-сосудистых и других состояний, которые часто наблюдаются у пожилых людей. Учитывая риск ортостатической гипотонии, АД следует измерять также в вертикальном положении.
- У пациентов в возрасте 80 лет и старше польза антигипертензивной терапии убедительно не доказана. Однако не следует прерывать эффективную и хорошо переносимую терапию, когда пациент достигнет возраста 80 лет.

В рандомизированных контролируемых исследованиях, продемонстрировавших пользу антигипертензивной терапии по сравнению с плацебо у пожилых больных систоло-диастолической гипертензией, в качестве препаратов первой линии применяли диуретики или бета-блокаторы [281,282,287,288]. Недавно при мета-анализе клинических исследований было высказано предположение, что у пожилых людей бета-блокаторы по эффективности в профилактике сердечно-сосудистых исходов уступают диуретикам, однако многие из этих пациентов получали диуретики в сочетании с бета-блокаторами [601]. У больных изолированной систолической гипертензией в качестве препаратов первой линии применяли диуретики [280] или дигидропиридиновые антагонисты кальция [284]. С антагонистов кальция лечение начинали в двух китайских исследованиях у больных систоло-диастолической [285] или изолированной систолической гипертензией [286]. Во всех этих исследованиях активные препараты превосходили плацебо или контроль (отсутствие лечения). В ряде исследований сравнивали «новые» препараты со «старыми». В исследовании STOP-2 [314] частота сердечно-сосудистых исходов была сходной у пожилых больных АГ, получавших антагонист кальция, ингибитор АПФ или стандартную терапию диуретиком и бета-блокатором, а в исследовании ALLHAT [322] терапия диуретиком, антагонистом кальция или ингибитором АПФ оказывала сопоставимое влияние на риск сердечно-сосудистых осложнений у больных старше 65 лет. В исследовании LIFE [332] у боль-

ных 55-80 лет с АГ и гипертрофией левого желудочка антагонист ангиотензиновых рецепторов лозартан снижал риск сердечно-сосудистых исходов, особенно инсульта, более эффективно, чем бета-блокатор атенолол; сходные данные были получены у больных изолированной систолической гипертензией [602]. Исследование SCOPE [307] продемонстрировало снижение риска инсульта у больных АГ в возрасте 70 лет и старше, получавших антагонист ангиотензиновых рецепторов кандесартан (по сравнению с группой пациентов, у которых антигипертензивная терапия не предполагала применение последнего). У больных изолированной систолической гипертензией риск инсульта при лечении кандесартаном снизился на 42% [603]. Таким образом, у пожилых больных АГ продемонстрирована польза применения, по крайней мере, одного представителя нескольких классов – диуретиков, бета-блокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов АПФ и антагонистов ангиотензиновых рецепторов. В связи с этим нет достаточных оснований для выбора антигипертензивных препаратов с учетом возраста [344].

Начинать антигипертензивную терапию у пожилых людей следует в соответствии с общими рекомендациями. До и во время лечения АД целесообразно измерять в положениях сидя и стоя, так как и без того высокий риск ортостатической гипотонии у пожилых может еще более повыситься под влиянием антигипертензивных препаратов [604]. У пожилых людей факторы риска, поражение органов-мишеней, сердечно-сосудистые и другие сопутствующие состояния встречаются чаще, чем у молодых людей. В связи с этим подбирать антигипертензивные препараты следует индивидуально. Многим больным для контроля АД требуется применение двух или более препаратов, так как у пожилых людей бывает особенно трудно добиться снижения систолического АД до 140 мм рт. ст. и менее [492,605].

Оптимальное диастолическое АД, которого следует добиваться при проведении лечения, остается неясным. При анализе результатов исследования SHER изучалась роль диастолического АД на фоне лечения больных изолированной систолической гипертензией [606]. Авторы сделали вывод о том, что снижение диастолического АД до менее 70 мм рт. ст., и особенно менее 60 мм рт. ст., указывает на высокий риск неблагоприятных исходов. Это может быть следствием слишком активной терапии. Однако в исследовании Syst-Eur не было выявлено неблагоприятных последствий снижения диастолического АД до 55 мм рт.ст. (данных о более низких значениях было недостаточно), за исключением пациентов с ИБС в анамнезе [607]. В том же исследовании низкое диастолическое АД ассоциировалось с повышенной несердечно-сосудистой смертностью и в группе плацебо, т.е. последнее не было связано с избыточным лечением. При мета-анализе результатов лечения нескольких тысяч больных были отмечены более высокая сердечно-сосудистая и несердечно-сосудистая смертность при снижении диастолического и систолического АД до менее 60 и 120 мм рт.ст., соответственно [487]. Таким образом, исходный высокий риск может быть

причиной чрезмерного снижения АД во время лечения, а не наоборот. Необходимы дополнительные исследования для изучения безопасных значений АД у пожилых людей, прежде всего – диастолического, что позволит обеспечить оптимальный контроль изолированной систолической гипертензии.

7.2. Сахарный диабет (рамки 14 и 15)

Рамка 14. Антигипертензивная терапия у больных диабетом

- Всем больным сахарным диабетом следует рекомендовать интенсивное немедикаментозное лечение; особое значение придать снижению массы тела и ограничению потребления соли у больных сахарным диабетом 2-го типа.
- Целевое АД составляет <130/80 мм рт. ст.; антигипертензивную терапию можно начинать, если АД является высоким нормальным.
- Для снижения АД могут быть использованы любые эффективные и хорошо переносимые средства. Часто необходима комбинация, по крайней мере, двух антигипертензивных препаратов.
- Снижение АД препятствует развитию и прогрессированию поражения почек. Дополнительный нефропротективный эффект дают блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (антагонисты ангиотензиновых рецепторов и ингибиторы АПФ).
- Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы следует всегда включать в схемы комбинированной терапии и отдавать им предпочтение, если проводится монотерапия.
- Микроальбуминурия является основанием для немедленной антигипертензивной терапии, даже при высоком нормальном АД. Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы оказывают выраженное антипротеинурическое действие, поэтому они являются средствами выбора.
- Необходимо воздействовать на все сердечно-сосудистые факторы риска, в том числе с помощью статинов.
- Учитывая более высокую вероятность ортостатической гипотонии, АД целесообразно также измерять в положении стоя.

Рамка 15. Антигипертензивная терапия у больных с нарушенной функцией почек

- Нарушение функции почек и почечная недостаточность ассоциируются с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых исходов.
- С целью профилактики прогрессирования почечной дисфункции необходимы: 1) адекватный контроль АД (<130/80 мм рт. ст. и даже ниже при наличии протеинурии более 1 г/сут); 2) снижение экскреции белка с мочой до близких к норме значений.
- Для достижения целевого АД часто требуется комбинированная терапия несколькими антигипертензивными средствами, включая петлевые диуретики.
- Для уменьшения протеинурии необходимо использовать антагонист ангиотензиновых рецепторов и/или ингибитор АПФ.
- Сведения об эффективности блокады ренин-ангиотензиновой системы в профилактике развития или прогрессирования нефросклероза у пациентов с АГ, не страдающих диабетом и протеинурией, противоречивы (исключение, возможно, составляют афроамериканцы). Однако включение одного из этих препаратов в схемы комбинированной терапии представляется достаточно обоснованным.
- Пациенты с поражением почек нуждаются в комплексной терапии (антигипертензивные препараты, статины и антитромбоцитарные средства), учитывая очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Выделяют два типа сахарного диабета. Диабет 1-го типа развивается в молодом возрасте и характеризуется деструкцией бета-клеток и абсолютной недостаточностью инсулина, тогда как диабет 2-го типа чаще встречается у людей среднего и пожилого возраста и обусловлен ухудшением транспорта глюкозы через мембраны клеток поперечно-полосатых мышц под действием инсулина, хотя может наблюдаться и снижение секреции инсулина [168]. Сахарный диабет 2-го типа встречается в 10-20 раз чаще инсулинозависимого диабета 1-го типа. Частота АГ у таких больных достигает 70-80% [453].

Сочетание сахарного диабета любого типа и АГ значительно увеличивает риск поражения почек и других органов-мишеней и сопровождается значительно более высокой частотой инсульта, ИБС, сердечной недостаточности, поражения периферических артерий и сердечно-сосудистой смертности [454]. Как указано в разделе 3.6.3, микроальбуминурия является ранним маркером нефропатии [245] и сердечно-сосудистым фактором риска [178, 186, 248]. Сведения об эффективности антигипертензивной терапии в отношении профилактики сердечно-сосудистых исходов у больных сахарным диабетом 1-го типа ограничены, однако имеются данные о том, что стандартная терапия и лечение ингибиторами АПФ задерживают прогрессирование нефропатии [434, 608].

Данные, представленные в разделе 4.4, не оставляют сомнения в том, что снижение АД у больных сахарным диабетом 2-го типа оказывает выраженное протективное действие на сердечно-сосудистую систему независимо от выбора антигипертензивного(-ых) препарата(-ов) [296, 609]. В плацебоконтролируемых исследованиях применяли диуретики (часто в комбинации с бета-блокаторами), антагонисты кальция и ингибиторы АПФ. Это позволяет сделать вывод о том, что даже у больных сахарным диабетом польза антигипертензивной терапии в профилактике сердечно-сосудистых исходов в значительной степени связана со снижением АД как такового. Недавно при мета-анализе исследований было показано, что более низкие целевые значения АД у больных диабетом 2-го типа дают более выраженный профилактический эффект, чем у пациентов без диабета [296]. Данные, представленные в разделах 5.1 и 5.2, подтверждают целесообразность назначения антигипертензивной терапии при высоких нормальных значениях АД и снижения его до 130/80 мм рт.ст. и менее. Влияние более низких значений АД на течение диабетической нефропатии менее изучено (раздел 4.5.4).

В нескольких контролируемых рандомизированных исследованиях у больных сахарным диабетом 2-го типа изучались нефропротективные свойства ряда антигипертензивных препаратов, не связанные с их гипотензивной активностью. Как указано в разделе 4.5.4, доказаны преимущества антагонистов ангиотензиновых рецепторов и ингибиторов АПФ, которые предупреждают появление микроальбуминурии и протеинурии и снижают экскрецию белка с мочой.

Таким образом, по возможности, больным сахарным диабетом 2-го типа следует снижать АД до <130/80 мм рт.ст. По-

казаны интенсивные немедикаментозные мероприятия. Особое внимание следует уделять вмешательствам (ограничение калорийности пищи и повышение физической активности), которые позволяют снизить массу тела, так как избыточная масса тела и ожирение часто встречаются у больных сахарным диабетом 2-го типа, а похудание ассоциируется с некоторым снижением АД и улучшением толерантности к глюкозе [168]. Антигипертензивные препараты могут быть назначены при высоком нормальном АД и наличии микроальбуминурии [319, 473-475]. В принципе, могут быть использованы любые антигипертензивные средства. Следует учитывать, что у больных сахарным диабетом труднее добиться адекватного контроля АД, поэтому им часто требуется комбинированная терапия, по крайней мере, двумя препаратами. Бета-блокаторы и тиазидные диуретики не следует применять на первом этапе лечения, так как они могут ухудшить инсулинорезистентность и вызвать необходимость в увеличении доз или числа сахароснижающих препаратов [316, 331]. При наличии микроальбуминурии или диабетической нефропатии лечение следует начинать с блокаторов ренин-ангиотензиновой системы или включать их в схемы комбинированной терапии. У больных сахарным диабетом 2-го типа ингибиторы АПФ предупреждали появление микроальбуминурии [432], поэтому они могут быть также использованы с целью профилактики нефропатии. Целесообразно также применение гиполипидемических средств, так как в исследовании CARDS была подтверждена польза адекватного контроля уровней липидов у больных сахарным диабетом [610].

7.3. Цереброваскулярная болезнь (рамка 16)

7.3.1. Инсульт и транзиторные ишемические атаки

В рекомендациях ESH/ESC 2003 г. уже были представлены доказательства пользы антигипертензивной терапии у больных, перенесших инсульт или транзиторные ишемические атаки. Они были получены в двух плацебоконтролируемых исследованиях, проведенных двойным слепым методом (PATS при лечении диуретиком [289] и PROGRESS при применении ингибитора АПФ периндоприла, часто в комбинации с индапамидом [283]). В обоих исследованиях частота повторного инсульта снизилась примерно на 30%. В этих исследованиях установлена эффективность лечения как у больных АГ, так и у пациентов с нормальным АД. Тенденция к улучшению при лечении ингибитором АПФ по сравнению с плацебо наблюдалась также в исследовании HOPE в подгруппе больных, перенесших инсульт [611]. Таким образом, снижение АД является эффективной стратегией вторичной профилактики у больных с цереброваскулярной болезнью, даже если исходное АД составляет менее 140/90 мм рт. ст. (см. раздел 5.1).

После публикации рекомендаций 2003 г. были получены дополнительные данные, позволяющие уточнить роль антигипертензивной терапии у больных с цереброваскулярной патологией. Анализ результатов исследования PROGRESS продемонстрировал снижение риска как ишемического, так и ге-

Рамка 16. Антигипертензивная терапия у больных с цереброваскулярной патологией

- У больных с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе антигипертензивная терапия значительно снижает частоту повторного инсульта и высокий риск сердечных осложнений.
- Антигипертензивная терапия дает благоприятный эффект у больных АГ и пациентов с нормальным высоким АД. Целевое АД составляет <130/80 мм рт. ст.
- Польза лечения в значительной степени связана со снижением АД как такового, поэтому могут быть использованы любые антигипертензивные средства и рациональные их комбинации. В клинических исследованиях преимущественно продемонстрирована эффективность ингибиторов АПФ и антагонистов ангиотензиновых рецепторов (в сочетании с диуретиками и стандартными средствами), однако для подтверждения их специфического протективного действия на цереброваскулярную систему необходимы дополнительные данные.
- Пока не доказано, что снижение АД оказывает благоприятное влияние на течение острого инсульта; этот вопрос изучается в клинических исследованиях. Антигипертензивную терапию после инсульта следует начинать после стабилизации клинического состояния больного (обычно через несколько дней). Необходимы дополнительные исследования в этой области, так как нарушения когнитивной функции наблюдаются примерно у 15% больных, а деменция – у 5% больных в возрасте ≥ 65 лет.
- В клинических исследованиях выявлена положительная связь между ухудшением когнитивной функции и частотой деменции, с одной стороны, и значениями АД – с другой. Имеются данные о том, что антигипертензивная терапия в определенной степени задерживает развитие указанных нарушений.

моррагического инсульта [283], которое было пропорциональным степени снижения АД [480]. В этом исследовании комбинированная терапия периндоприлом и индапамидом привела к снижению систолического АД на 12,3 мм рт. ст. и риска инсульта на 43% (ишемического – на 36% и геморрагического – на 76%), в то время как монотерапия периндоприлом вызывала меньшее снижение систолического АД и недостоверно снижала риск инсульта (5%). Целевой уровень АД, который обеспечивает максимальную пользу лечения у больных, перенесших инсульт или транзиторные ишемические атаки, не установлен, хотя ретроспективный анализ PROGRESS [480] свидетельствует о том, что он составляет менее 130 мм рт. ст.

Накапливаются также данные о применении антагонистов ангиотензиновых рецепторов. При анализе результатов исследования SCOPE у больных, перенесших инсульт, рандомизированных в группу кандесартана, было выявлено значительное снижение частоты инсульта и основных сердечно-сосудистых исходов по сравнению с контрольной терапией в сочетании с плацебо [612]. Как указано в разделе 4.4.4, в исследовании MOSES [333] у больных АГ, перенесших нарушения мозгового кровообращения, лечение антагонистом ангиотензиновых рецепторов эпросартаном привело к снижению частоты сердечно-сосудистых исходов на 31% по сравнению с нитрендипином, однако снижение риска повторного инсульта (12%) не достигало статистической значимости.

В целом, положительная роль снижения АД убедительно доказана, однако сравнительная эффективность различных антигипертензивных препаратов в отношении профилактики повторного инсульта нуждается в дополнительном изучении.

Информация о необходимой степени и оптимальных методах снижения АД у больных острым инсультом ограничена. Результаты отдельных исследований и патофизиологические данные свидетельствуют о том, что при остром инсульте происходит нарушение ауторегуляции головного мозга (особенно в области инфаркта или кровоизлияния), а быстрое снижение АД может привести к гипоперфузии пораженных участков головного мозга и распространению некроза [613]. Однако в клиническом исследовании у 339 больных АГ применение кандесартана с первого дня инсульта привело к значительному снижению смертности и числа сердечно-сосудистых исходов в течение последующих 12 мес. [614]. В этом исследовании кандесартан применяли в обеих группах (исключая первые дни после инсульта, когда его назначали только пациентам основной группы), поэтому его благоприятный эффект мог не зависеть от снижения АД или быть следствием более быстрого контроля АД. В настоящее время проводятся дополнительные исследования, в которых изучается эффективность антигипертензивных средств у больных острым инсультом [615,616]. Пока же снижать повышенное АД в первые часы после инсульта следует осторожно, тем более что оно часто спонтанно нормализуется в течение последующих нескольких дней [614]. С другой стороны, резкое повышение АД может создавать угрозу для жизни, а его неотложное снижение необходимо при наличии отека легких, расслоения стенки аорты и перенесенного инфаркта миокарда. Во всех этих случаях АД следует снижать постепенно под тщательным контролем врача.

7.3.2. Когнитивная дисфункция и деменция

В нескольких исследованиях было показано, что высокое АД ассоциируется с когнитивной дисфункцией, а у больных АГ различные виды деменции встречаются чаще, чем у людей с нормальным АД [270-272]. Высокое АД приводит к поражению мелких сосудов, которое является причиной развития лакунарных инфарктов и поражения белого вещества головного мозга, которые часто наблюдаются у больных АГ и ассоциируются с ухудшением когнитивной функции [270,617-620].

Хотя польза антигипертензивной терапии для профилактики инсульта убедительно доказана, ее благоприятное влияние на течение других форм цереброваскулярной болезни (таких как поражение белого вещества головного мозга, нарушение когнитивной функции и деменция) четко не установлено. В разделе 4.5.3 приведены результаты исследований и мета-анализа [406], в которых изучались эффекты антигипертензивной терапии, в основном, по сравнению с плацебо, на различные когнитивные функции [406]. В целом, снижение АД несколько улучшало когнитивную функцию и память, но не влияло на способность к обучению. В настоящее время сни-

жение когнитивной функции у больных АГ может рассматриваться как показание к снижению АД, однако необходимы дополнительные исследования в этой области, так как когнитивная дисфункция наблюдается примерно у 15% людей в возрасте ≥ 65 лет, а частота деменции увеличивается с 5% в указанном возрасте до 25% после 85 лет [621].

7.4. Коронарная болезнь сердца и сердечная недостаточность (рамка 17)

Рамка 17. Антигипертензивная терапия у больных ИБС и сердечной недостаточностью

- У больных, перенесших инфаркт миокарда, раннее применение бета-блокаторов, ингибиторов АПФ или антагонистов ангиотензиновых рецепторов снижает риск повторного инфаркта и смерти. Эти благоприятные эффекты связывают со специфическими протективными свойствами указанных препаратов, хотя они могут быть следствием и небольшого снижения АД.
- Антигипертензивная терапия дает также благоприятный эффект у больных АГ и хронической ИБС. Этот эффект может быть достигнут при лечении различными препаратами и их комбинациями (включая антагонисты кальция) и, по-видимому, отражает степень снижения АД. Он может быть также продемонстрирован при исходном АД менее 140 мм рт. ст. и снижении АД примерно до 130/80 мм рт. ст. и менее.
- У больных застойной сердечной недостаточностью часто имеется АГ в анамнезе, но редко отмечается повышение АД. У этих пациентов эффективны тиазидные и петлевые диуретики, а также бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты ангиотензиновых рецепторов и альдостерона. Применения антагонистов кальция следует избегать за исключением тех случаев, когда они необходимы для контроля АД или стенокардии.
- У больных АГ часто наблюдается диастолическая сердечная недостаточность, которая характеризуется неблагоприятным прогнозом. Преимущества определенных антигипертензивных препаратов при этом состоянии не установлены.

У больных ИБС часто наблюдается повышение АД или АГ в анамнезе [622]. После инфаркта миокарда риск фатальных и нефатальных коронарных осложнений более высок, если повышено АД [623,624]. В плацебоконтролируемых или сравнительных рандомизированных исследованиях применение нескольких бета-блокаторов, ингибиторов АПФ или антагонистов ангиотензиновых рецепторов сразу или спустя некоторый срок после инфаркта миокарда обычно приводило к значительному снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [340,341, 482,483,625]. Во многих случаях дизайн исследований предполагал изучение органопротективных свойств определенных препаратов, а не эффекта снижения АД; в связи с этим в некоторых случаях отсутствовала полная информация о его изменениях. В тех случаях, когда они были известны, АД практически всегда было ниже в группах больных, получавших активное лечение, что не позволяло четко дифференцировать прямые эффекты изученных агентов и благоприятные последствия снижения АД. Тем не менее, четко доказана польза применения антигипертензивных препаратов, таких как бета-блокаторы, ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензиновых рецепторов, у больных, недавно перенесших инфаркт миокарда, особенно при наличии систолической дисфункции [482,483,625].

Результаты 4-х плацебоконтролируемых исследований у больных хронической ИБС обобщены в разделе 4.2. В трех из них [302-305], но не в четвертом [306], было выявлено снижение риска сердечно-сосудистых исходов при снижении АД. Важная роль его подтверждается результатами ретроспективного анализа исследования INVEST. Было показано, что независимо от выбранной антигипертензивной терапии у больных АГ и ИБС частота сердечно-сосудистых исходов снижалась пропорционально достигнутому АД и была значительно ниже у пациентов, у которых удалось достичь контроля АД [478].

В исследовании INVEST была отмечена сопоставимая частота коронарных и сердечно-сосудистых исходов у больных АГ и ИБС при лечении верапамилом (\pm трандолаприлом) или атенололом (\pm гидрохлортиазидом) [330]. В исследовании ALLHAT в большой подгруппе больных АГ и ИБС также продемонстрирована сопоставимая частота коронарных и сердечно-сосудистых осложнений при лечении хлорталидом, лизиноприлом или амлодипином [322].

Таким образом, создается впечатление, что для больных ИБС большое значение имеет снижение АД как таковое, а не выбор конкретного гипотензивного препарата. В частности, опровергнуты заявления о том, что антагонисты кальция могут представлять опасность для коронарных больных. Очевидно, что у больных коронарной болезнью сердца АД следует снижать постепенно и избегать тахикардии.

У больных застойной сердечной недостаточностью повышение АД наблюдается редко, так как у них снижена насосная функция сердца и сердечный выброс. В ряде рандомизированных исследований было продемонстрировано увеличение выживаемости и снижение частоты госпитализаций при применении антигипертензивных препаратов. С лечебной целью могут применяться тиазиды или петлевые диуретики, а также бета-блокаторы, антагонисты альдостерона, ингибиторы АПФ или антагонисты ангиотензиновых рецепторов (на фоне диуретической терапии; см. раздел 4). Если у больного сердечной недостаточностью сохраняется АГ при лечении указанными препаратами, то могут быть добавлены дигидропиридиновые антагонисты кальция, особенно при наличии стенокардии. У значительной части больных хронической сердечной недостаточностью, особенно страдающих АГ, и пожилых людей отсутствует систолическая дисфункция и определяется нарушение диастолической функции левого желудочка (см. раздел 3.6.1). Недавно было показано, что антагонисты ангиотензиновых рецепторов дают определенный положительный эффект у больных сердечной недостаточностью и сохранной систолической функцией [626]; однако имеющиеся данные пока ограничены, а польза применения антигипертензивных препаратов при этой распространенной форме сердечной недостаточности должна быть подтверждена в клинических исследованиях.

7.5. Фибрилляция предсердий

АГ – самый важный популяционный фактор риска фи-

брилляции предсердий [627]. Фибрилляция предсердий повышает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности примерно в 2-5 раз и ассоциируется со значительным увеличением риска эмболического инсульта [628]. Независимыми факторами риска фибрилляции предсердий считают увеличение массы миокарда левого желудочка и диаметра левого предсердия [215]. При наличии указанных изменений больные АГ нуждаются в интенсивной антигипертензивной терапии. Жесткий контроль АД необходим, если начато лечение антикоагулянтами, учитывая увеличение частоты инсульта и геморрагических осложнений при систолическом АД ≥ 140 мм рт. ст. [629]. При ретроспективном анализе результатов двух исследований [376-378] было выявлено снижение частоты фибрилляции предсердий при лечении антагонистами ангиотензиновых рецепторов (см. раздел 4.5.1), поэтому эти препараты могут быть предпочтительными, хотя их эффективность требует подтверждения.

В двух исследованиях у больных с фибрилляцией предсердий было выявлено снижение частоты пароксизмов при добавлении антагонистов рецепторов ангиотензина к амиодарону [383,384] (см. раздел 4.5.1). Указанные исследования были относительно небольшими, поэтому их результаты желательнее подтвердить в более крупных исследованиях. В настоящее время применение антагонистов ангиотензиновых рецепторов можно считать предпочтительным у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий, которые нуждаются в лечении АГ. По данным мета-анализа, ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензиновых рецепторов снижали частоту пароксизмов в сопоставимой степени у больных пароксизмальной фибрилляцией предсердий и застойной сердечной недостаточностью [630]. Это свидетельствует о благоприятном эффекте блокады ренин-ангиотензиновой системы под влиянием препаратов обоих классов. При постоянной форме фибрилляции предсердий сохраняют большое значение бета-блокаторы и недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил и дилтиазем), которые снижают частоту желудочкового ритма.

7.6. Недиабетическая нефропатия (рамка 15)

До появления антигипертензивных средств поражение почек часто наблюдалось у больных первичной гипертензией. В 1955 г. G.A. Perera [631] при обследовании 500 больных выявил протеинурию в 42% случаев и хроническую почечную недостаточность в 18%. В этой серии ожидаемая продолжительность жизни после появления признаков поражения почек не превышала 5-7 лет.

На фоне антигипертензивной терапии почечные осложнения АГ развиваются относительно нечасто, однако при анализе скорости клубочковой фильтрации и клиренса креатинина оказалось, что у достаточно большого процента пациентов наблюдается нарушение функции почек, которое является важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [252].

Как указано в разделе 4.5.4, имеется достаточно данных для того, чтобы рекомендовать таким больным снижение АД, по крайней мере, до 120/80 мм рт. ст., особенно при наличии протеинурии. В нескольких исследованиях блокада ренин-ангиотензиновой системы более эффективно задерживала развитие терминальной нефропатии и повышение уровня креатинина в сыворотке и снижала протеинурию и микроальбуминурию [318,430,442]. Это не было подтверждено в других исследованиях, например, в ALLHAT [428], однако для снижения АД до низких целевых значений обычно требуется комбинированная терапия. Соответственно, в состав использованной схемы целесообразно включать ингибитор АПФ или антагонист ангиотензиновых рецепторов. В тех редких случаях, когда возможна монотерапия, целесообразно использовать один из препаратов этих групп. Если достигнуто целевое АД, но протеинурия остается выше 1 г/сут (или более 1 г/г креатинина), то необходима дальнейшая интенсификация терапии [632]. Имеются обнадеживающие результаты применения ингибиторов АПФ в сочетании с антагонистами ангиотензиновых рецепторов [446,450] или высоких доз последних [451,452] при условии тщательного контроля уровней креатинина и калия в сыворотке. Однако этот вопрос нуждается в дополнительном изучении.

7.7. Артериальная гипертензия у женщин (рамка 18)

В возрасте 30-44 лет у женщин систолическое АД обычно ниже, чем у мужчин [633]. Однако систолическое АД у женщин растет быстрее, чем у мужчин [634], поэтому после 60 лет у них чаще встречается АГ. Связь между АД и сердечно-сосудистыми заболеваниями является сходной у женщин и мужчин, за исключением более низкой абсолютной частоты ИБС у женщин молодого возраста [635]. По данным мета-анализа, благоприятный эффект антигипертензивной терапии по сравнению с плацебо был сходным у мужчин и женщин [295]. Мета-анализ зависимости результатов применения препаратов различных классов от пола не проводился. Однако в большинстве исследований было выявлено сходное снижение риска при использовании различных схем антигипертензивной терапии у мужчин и женщин. Исключением являются исследование ANBP 2, в котором преимущество эналаприла перед гидрохлортиазидом отмечалось только у мужчин [327], и исследования VALUE, в котором амлодипин по сравнению с валсартаном более эффективно снижал АД и риск сердечных осложнений у женщин, но не у мужчин [636].

У женщин детородного возраста следует избегать применения потенциально тератогенных средств. Им нецелесообразно назначать ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензиновых рецепторов. В случае беременности эти препараты следует немедленно отменить.

7.7.1. Пероральные контрацептивы

Пероральные контрацептивы вызывают небольшое увеличение АД у большинства женщин и стойкую гипертензию при-

Рамка 18. Гипертензия у женщин

1. Лечение АГ у женщин

Ответ на антигипертензивную терапию и благоприятные эффекты снижения АД сходны у женщин и мужчин. Однако ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензиновых рецепторов не следует назначать беременным женщинам и женщинам, планирующим беременность, учитывая тератогенное действие этих средств.

2. Пероральные контрацептивы

Пероральные контрацептивы, содержащие низкие дозы эстрогенов, повышают риск АГ, инсульта и инфаркта миокарда. Контрацептивы, содержащие только прогестогены, могут быть использованы у женщин с высоким АД, однако их влияние на риск сердечно-сосудистых исходов изучено недостаточно.

3. Гормонозаместительная терапия

Гормонозаместительная терапия снижает частоту переломов костей и рака толстой кишки, но увеличивает риск коронарных осложнений, инсульта, тромбозов, рака молочной железы, заболеваний желчного пузыря и деменции. Ее не следует назначать с целью кардиопротекции женщинам постменопаузального возраста.

4. Гипертензия во время беременности

- АГ во время беременности, особенно преэклампсия, оказывает нежелательное влияние на новорожденного и может быть причиной неблагоприятных исходов у женщины.
- При повышении АД до 140-149/90-95 мм рт.ст. беременным женщинам показаны немедикаментозные меры (включая тщательное наблюдение и ограничение физической активности). При наличии гипертензии беременных, сочетающейся или не сочетающейся с протеинурией, лечение показано при повышении АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. Если АД составляет $\geq 170/110$ мм рт. ст., необходима неотложная госпитализация.
- При нетяжелой гипертензии препаратами выбора являются метилдопа, лабеталол, антагонисты кальция и реже – бета-блокаторы.
- При преэклампсии, осложняющейся отеком легких, препаратом выбора является нитроглицерин. Диуретическая терапия нецелесообразна, учитывая снижение объема плазмы.
- В неотложных ситуациях внутривенно вводят лабеталол и назначают метилдопу и нифедипин внутрь. Гидралазин внутривенно сегодня не считают средством выбора, учитывая повышение частоты перинатальных нежелательных эффектов. Внутривенная инфузия натрия нитропрусида обоснованна при гипертонических кризах, однако длительного применения препарата следует избегать.
- Применение кальция, рыбьего жира и аспирина в низких дозах не рекомендуется. Однако в низкой дозе аспирин может быть использован с профилактической целью у женщин с преэклампсией в анамнезе.

мерно у 5% [637,638]. Риск сердечно-сосудистых осложнений, в основном, повышается у женщин старше 35 лет, а также курящих [638]. АГ, вызванная пероральными контрацептивами, обычно протекает легко, а АД возвращается к норме в течение 6 мес после прекращения их приема. Имеются противоречивые данные о возможном влиянии пероральных контрацептивов на прогрессирование АГ [639], в то время как в некоторых исследованиях отмечена связь между их применением и поражением почек, подтвержденным при биопсии, при отсутствии первичной нефропатии [640]. Основной причиной повышения АД считают эстрогены, однако механизмы их гипертензивного действия неизвестны [640]. Хотя эстрогены улучшали эндотелиальную функцию [641], они мо-

гут стимулировать синтез ангиотензиногена в печени [642]. Во время менструального цикла растяжимость артерий меняется в зависимости от изменений концентраций эстрогенов [643], а применение пероральных контрацептивов ассоциировалось с увеличением альбуминурии [644].

Препараты, содержащие 30 мкг эстрогенов и 1 мг прогестогена и менее, считают относительно безопасными. Однако в эпидемиологическом исследовании было показано, что, хотя в 1994 г. чаще всего применяли комбинированные контрацептивы, содержавшие низкую дозу эстрогенов, у англичанок, принимавших подобные препараты, АД было выше (на 2,3/1,6 мм рт. ст.) [637]. В крупном проспективном когортном исследовании у американских медсестер применение пероральных контрацептивов сопровождалось удвоением относительного риска развития АГ [638].

В нескольких исследованиях случай-контроль, проведенных в конце 60-х годов, была подтверждена связь между пероральными контрацептивами и инсультом [645-647]. Хотя клиническое значение этой связи при использовании низких доз контрацептивов было недавно подвергнуто сомнению [648], тем не менее, при систематизированном обзоре литературы было выявлено увеличение риска инсульта и острого инфаркта миокарда у женщин, пользовавшихся контрацептивами [649]. Кроме того, пероральные контрацептивы в 2-6 раз повышают относительный риск венозных тромбозов и эмболий, а их применение ассоциируется с увеличением частоты тромботического инсульта.

При наличии АГ, вызванной комбинированными пероральными контрацептивами или обусловленной другими причинами, с целью контрацепции можно применять препараты, содержащие только прогестогены. Пока достоверной ассоциации между их применением и развитием АГ не выявлено (при длительности наблюдения 2-4 года) [641], однако этот вопрос не изучался в рандомизированных исследованиях, так как их проведение является сложным и спорным с этической точки зрения.

7.7.2. Гормонозаместительная терапия

В западных странах у женщин после наступления менопаузы отмечается более быстрое увеличение систолического АД, чем у мужчин. Вопрос о том, является ли это следствием возраста или менопаузы, продолжается обсуждаться, так как результаты исследований, в которых изучалась эта связь, оказались противоречивыми [652-658]. Исследование, охватывающее 18 326 женщин [652], свидетельствует о том, что менопауза сопровождается некоторым повышением АД, однако оно невелико (около 3/3 мм рт. ст.) и в значительной степени маскируется прессорным эффектом старения.

Однако нет сомнения в том, что после менопаузы у женщин повышается сердечно-сосудистый риск и отмечаются неблагоприятные изменения многих сердечно-сосудистых факторов риска. Это привлекло интерес к изучению влияния гормонозаместительной терапии на риск сердечно-сосудистых заболеваний. В ряде клинических исследований было показано, что

такая терапия сопровождается улучшением профиля сердечно-сосудистых факторов риска [659] и снижением частоты ИБС [660] и инсульта [661,662]. Кроме того, у женщин постменопаузального возраста, которые получали гормонозаместительную терапию, было отмечено менее значительное повышение систолического АД по сравнению с контролем [663]. Однако последние крупные исследования не подтвердили эффективность гормонозаместительной терапии в отношении профилактики сердечно-сосудистых исходов и продемонстрировали увеличение риска рака и сердечно-сосудистых заболеваний [664,665]. В систематизированном обзоре группы Cochrane было показано, что единственным благоприятным эффектом гормонозаместительной терапии было снижение частоты переломов костей и рака толстой кишки, которое сопровождалось значительным увеличением риска коронарных исходов, инсульта, венозных тромбозов и легочных эмболий, рака молочной железы, заболеваний желчного пузыря, а у женщин в возрасте старше 65 лет – деменции [666]. В связи с этим в настоящее время женщинам постменопаузального возраста не рекомендуется назначать гормонозаместительную терапию с целью кардиопротекции [667].

7.7.3. Артериальная гипертензия у беременных

АГ у беременных во всем мире остается важной причиной заболеваемости и смертности женщин, плодов и новорожденных. АД в норме снижается во втором триместре и примерно на 15 мм рт. ст. ниже, чем до беременности. Однако в третьем триместре АД повышается до исходных значений или превышает их. Указанные изменения наблюдаются у женщин с нормальным АД, а также у пациенток с АГ, в том числе развившейся во время беременности.

Критерии диагностики АГ во время беременности неоднородны [2,668]. В прошлом ее критерием служило повышение АД во втором триместре по сравнению со значениями, зарегистрированными в первом триместре и до беременности, однако сегодня АГ предпочитают диагностировать на основании абсолютных значений АД ($\geq 140/90$ мм рт. ст.) [669]. Диагностировать АГ во время беременности следует на основании, по крайней мере, двух повышенных значений. Однако показано, что среднесуточные значения АД имеют преимущества перед стандартными показателями и позволяют предсказать появление протеинурии, риск преждевременных родов, массу тела новорожденного и в целом исходы беременности [670-672]. Таким образом, с диагностическими и лечебными целями полезно проведение амбулаторного мониторинга АД, особенно у беременных женщин высокого риска с АГ, а также у пациенток с диабетом или нефропатией. До последнего времени диастолическое АД рекомендовали регистрировать в фазу IV Короткова (в этом случае АД теснее коррелирует с интраартериальными значениями), а не в фазу V (исчезновение тонов), когда могут быть зарегистрированы слишком низкие значения [673]. Однако фазу IV труднее идентифицировать, а измеренные значения АД оказываются менее воспроизводимыми [674]. В настоя-

щее время диастолическое АД у беременных рекомендуют измерять в фазу V [675,676]. В фазу IV его измеряют только, если тоны определяются при давлении в манжете, приближающемся к 0 мм рт. ст.

АГ во время беременности включает в себя следующие формы:

- *АГ, имевшаяся до беременности:* наблюдается у 1-5% беременных женщин. Критерием служит повышение АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. до беременности или в течение первых 20 нед, которое обычно сохраняется в течение более 42 дней после родов. Может сочетаться с протеинурией.
- *Гестационная АГ* – АГ, индуцированная беременностью и не сопровождающаяся протеинурией. Гестационная АГ, ассоциирующаяся со значительной протеинурией (более 300 мг/л или более 500 мг/сут или, по крайней мере, ++), называется преэклампсией. АГ развивается спустя 20 нед беременности и в большинстве случаев проходит в течение 42 дней после родов. Гестационная АГ характеризуется снижением перфузии органов.
- *АГ, имевшаяся до беременности, в сочетании с гестационной гипертензией и протеинурией.* АГ, имевшаяся до беременности, которая характеризуется дальнейшим увеличением АД и экскреции белка с мочой более 3 г/сут после 20 нед беременности. Старый термин – «хроническая АГ, сочетающаяся с преэклампсией».
- *Неклассифицируемая АГ.* АГ, сопровождающаяся или не сопровождающаяся системными проявлениями, которую диагностируют после 20 нед беременности, если предыдущие значения АД неизвестны. В таких случаях необходимо измерять АД в течение 42 дней после родов и в более поздние сроки. Если АГ проходит, то диагностируют гестационную гипертензию с протеинурией или без нее. Если АГ сохраняется, то это свидетельствует о том, что она имела и до беременности.

Частота отеков достигает 60% при нормальном течении беременности. В настоящее время они не являются критерием диагностики преэклампсии.

АГ у беременных, особенно гестационная АГ с протеинурией и без нее, может привести к изменениям крови, почек и печени и неблагоприятным исходам у новорожденных и женщин.

При повышении систолического АД до 140-149 и/или диастолического АД до 90-95 мм рт. ст. целесообразно использование немедикаментозных методов [677]. В зависимости от уровня АД, срока беременности и наличия факторов риска подходы к лечению могут включать в себя тщательное наблюдение и ограничение физической активности. Рекомендуется нормальная диета без ограничения потребления соли. Эффективность некоторых мер профилактики гестационной гипертензии, особенно преэклампсии, таких как применение кальция (2 г/сут) [678], рыбьего жира [679] или ацетилсалициловой кислоты в низких дозах [680], не подтверждена, поэтому они не рекомендуются. Однако аспирин в низких дозах

используется с профилактической целью у женщин с ранней преэклампсией (<28 нед). Снижение массы тела способствует уменьшению АД, однако оно не рекомендуется во время беременности женщинам с ожирением, учитывая возможную ассоциацию с низкой массой тела новорожденного и последующим замедлением его роста [681]. Польза продолжения антигипертензивной терапии у беременных женщин, страдавших легкой или умеренной гипертензией до беременности, продолжает дискутироваться. Во-первых, в таких случаях имеется низкий риск развития сердечно-сосудистых исходов во время беременности, а прогноз для матери и новорожденного является благоприятным [682,683]. Во-вторых, снижение АД может быть полезным для женщины с АГ, но одновременно может ухудшить перфузию плаценты и, соответственно, оказать неблагоприятное влияние на развитие плода [684,685]. Наконец, эффективность фармакотерапии у беременных женщин с легкой и умеренной гипертензией в основном изучалась в небольших исследованиях, которые не позволяют выявить возможное небольшое снижение частоты акушерских осложнений. Тем не менее, представляется целесообразным рекомендовать фармакотерапию при повышении систолического АД до ≥ 150 мм рт. ст. или диастолического АД до ≥ 95 мм рт. ст. Однако более низкий пороговый уровень АД (140/90 мм рт. ст.) обоснован у женщин с гестационной гипертензией (в сочетании с протеинурией или без нее), АГ, имевшейся до беременности и сочетающейся с гестационной гипертензией и АГ, которая сопровождается бессимптомным поражением органов-мишеней в любые сроки беременности. При повышении систолического АД до ≥ 170 мм рт. ст. или диастолического АД до ≥ 110 мм рт. ст. необходима неотложная госпитализация. В неотложных случаях АД может быть снижено с помощью внутривенного введения лабеталолола, перорального приема метилдопы или нифедипина. Внутривенное введение гидралазина больше не рекомендуется, так как оно чаще сопровождается нежелательными перинатальными эффектами [686]. Внутривенная инфузия натрия нитропрусида остается методом выбора в лечении гипертензивных кризов, хотя длительное применение препарата повышает риск интоксикации плода цианидами, так как нитропруссид метаболизируется до тиоцианата [687]. При преэклампсии, осложнившейся отеком легких, нитроглицерин является препаратом выбора. При нетяжелой гипертензии предпочтительно применение метилдопы, лабеталолола и антагонистов кальция. Атенолол во время беременности следует назначать осторожно, учитывая случаи внутриутробной задержки развития плода, которая зависит от длительности лечения [688]. Ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензиновых рецепторов никогда не следует назначать беременным женщинам. При отсутствии олигурии диуретическая терапия при преэклампсии необоснованна, так как объем плазмы снижен. Доказана эффективность внутривенного введения магния сульфата для профилактики эклампсии и лечения судорог [689]. Индукция родов показана, если гестационная АГ сопровождается протеинурией и другими осложнениями, такими как нарушения

зрения и свертывания или дистресс у плода.

Все антигипертензивные средства выводятся с грудным молоком. Однако концентрации большинства препаратов в грудном молоке очень низки, исключая пропранолол и нифедипин, уровни которых соответствуют таковым в плазме.

У женщин, перенесших гестационную гипертонию, повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний после беременности [690,691]. Возможно, этот риск отражает относительную гиперандрогению, а также нарушения эндотелиальной функции, обмена углеводов и липидов.

7.8. Метаболический синдром (рамка 19)

Рамка 19. Метаболический синдром

• Метаболический синдром характеризуется различными сочетаниями висцерального ожирения и нарушений обмена глюкозы, липидов и повышением АД. Он часто встречается у людей среднего и пожилого возраста.

• У больных с метаболическим синдромом выше частота микроальбуминурии, гипертрофии левого желудочка и повышения жесткости стенок артерий, имеется высокий сердечно-сосудистый риск и значительно повышена вероятность развития сахарного диабета.

• У больных метаболическим синдромом необходимо проводить более тщательное обследование с целью выявления бессимптомного поражения органов-мишеней. Желательно амбулаторное мониторирование АД и измерение АД в домашних условиях.

• Всем пациентам с метаболическим синдромом показана интенсивная модификация образа жизни. Антигипертензивную терапию следует начинать с препаратов, которые не способствуют развитию сахарного диабета. В связи с этим целесообразно использование блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, к которым при необходимости добавляют антагонист кальция или тиазидный диуретик в низкой дозе. АД желательно снижать до нормальных значений.

• Отсутствие соответствующих клинических исследований не позволяет рекомендовать применение антигипертензивных средств у всех пациентов с метаболическим синдромом и высоким нормальным АД. Имеются данные о том, что блокада ренин-ангиотензиновой системы может задержать развитие АГ.

• При наличии дислипидемии и сахарного диабета целесообразно назначать статины и противодиабетические средства. Сенсибилизаторы инсулина значительно снижали частоту развития сахарного диабета, однако их достоинства и недостатки при наличии нарушенной гликемии натощак или нарушенной толерантности к глюкозе как компонентов метаболического синдрома не доказаны.

Метаболический синдром включает различные нарушения обмена глюкозы и липидов, а также АГ. Широко используемые критерии диагностики этого состояния (хотя и не общепринятые) были предложены экспертами Национальной образовательной программы по холестерину [49]. Основными признаками метаболического синдрома являются следующие: 1) высокая распространенность (до 30-40%) у людей среднего и пожилого возраста; 2) значительное повышение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [69,692-694]; 3) увеличение риска развития сахарного диабета в 3-6 раз [695,696], а также более высокий риск формирования АГ [31-33,476]; 4) частая ассоциация с бессимптомным поражением органов-мишеней, в частности микроальбуминурией и снижением скорости клубочковой

фильтрации [697-699], повышением жесткости стенок артерий [700], гипертрофией левого желудочка, диастолической дисфункцией, дилатацией левого предсердия [69,697,698,701-703], и в некоторых исследованиях – утолщением стенки сонных артерий [704]. Некоторые изменения могут быть выявлены независимо от наличия АГ как компонента метаболического синдрома [69,705]. Гипертрофия левого желудочка ассоциируется с более высоким риском [69], как и повышение домашних и амбулаторных значений АД в дополнение к офисным показателям [69]. Метаболический синдром часто сопровождается повышением маркеров воспаления, таких как высокочувствительный СРБ, который может вносить вклад в атерогенный эффект [706] и вызывать дальнейшее повышение сердечно-сосудистого риска [172,707].

В современных руководствах первой и главной стратегией лечения метаболического синдрома считают снижение массы тела с помощью низкокалорийной диеты и физических нагрузок [708]. Реалистичная цель – снижение массы тела на 7-10% за 6-12 мес путем относительно небольшого ограничения калорийности пищи (на 500-1000 калорий день), которое обычно оказывается более эффективным, чем строгая диета [709]. Диетотерапия предполагает также снижение потребления насыщенных жиров, транс-жирных кислот, холестерина и простых углеводов и увеличение потребления фруктов, овощей и хлеба грубого помола [710]. Для стойкого снижения массы тела необходимы также регулярные физические нагрузки (например, средние нагрузки минимум по 30 мин в день) [711]. В исследованиях Diabetes Prevention Program и Finnish Diabetes Prevention Study [712,713] модификация образа жизни задерживала прогрессирование сахарного диабета почти на 60%; этот эффект превышал таковой метформина. По данным вторичного анализа исследования DPP, частота метаболического синдрома в течение 3,2 лет снизилась с 51 до 43% у больных, которым проводилась модификация образа жизни, и увеличилась с 55 до 61% у пациентов контрольной группы [714]. Таким образом, немедикаментозные меры обладают протективным эффектом.

При наличии АГ, сахарного диабета или дислипидемии больные метаболическим синдромом нуждаются в антигипертензивных, противодиабетических или липидснижающих средствах. У пациентов с АГ и метаболическим синдромом имеется высокий сердечно-сосудистый риск, поэтому в таких случаях целесообразно добиваться снижения АД до более низких значений [69]. Однако оптимальные целевые уровни АД у больных метаболическим синдромом не изучались. Как указано в разделах 4.4.5, 5.5 и 6.2.1, при отсутствии специальных показаний у пациентов с метаболическим синдромом следует избегать назначения бета-блокаторов, которые способствуют развитию сахарного диабета, а также оказывают нежелательное действие на массу тела [715], чувствительность к инсулину и липидный профиль [716]. Эти эффекты менее выражены или отсутствуют у новых бета-блокаторов, обладающих вазодилатирующими свойствами, таких как карведилол и небиволол [572,717]. Диабетогенные и другие

метаболические эффекты характерны также для тиазидных диуретиков, особенно в высоких дозах [455], поэтому их не рекомендуется рассматривать как препараты первой линии у больных метаболическим синдромом. Возможно применение антагонистов ангиотензиновых рецепторов или ингибиторов АПФ, лечение которыми ассоциируется с более низкой частотой сахарного диабета по сравнению с другими классами антигипертензивных средств [455, 458, 460, 718]. Кроме того, они оказывают органопротективное действие (см. раздел 4.5). Если монотерапия одним из подобных препаратов не обеспечивает контроль АД, можно добавить дигидропиридиновые или недигидропиридиновые антагонисты кальция, которые метаболически нейтральны и благоприятно влияют на состояние органов-мишеней (см. раздел 4.5). Кроме того, комбинированная терапия блокатором ренин-ангиотензиновой системы и антагонистом кальция сопровождалась более низким риском развития сахарного диабета, чем стандартная терапия диуретиком и бета-блокатором [330, 331]. Больные метаболическим синдромом обычно страдают ожирением и сольчувствительной АГ [719], поэтому на втором или третьем этапе лечения обоснованно назначение тиазидного диуретика. Хотя тиазидные диуретики в низких дозах могут оказывать неблагоприятное действие на обмен веществ [331, 455, 720], они в меньшей степени снижают сывороточную концентрацию калия, что нивелирует нежелательное влияние гипокалиемии на инсулинорезистентность, толерантность к углеводам и развитие сахарного диабета [721]. Поддержание уровня калия предупреждало развитие нарушения толерантности к глюкозе под действием тиазидов [592, 593]. Это свидетельствует о том, что комбинация тиазидного и калийсберегающего диуретика может иметь преимущества перед одним тиазидным диуретиком.

Отсутствие специальных исследований у больных метаболическим синдромом не позволяет однозначно судить о том, следует ли сочетать немедикаментозные меры с антигипертензивной терапией у пациентов, не страдающих АГ или сахарным диабетом, хотя сочетание различных факторов риска и частое поражение органов-мишеней повышает сердечно-сосудистый риск у таких пациентов. Доводы за и против назначения блокатора ренин-ангиотензиновой системы пациентам с высоким нормальным АД обобщены в разделе 5. Сделан вывод о том, что в настоящее время интенсивная модификация образа жизни остается главным подходом к лечению, однако в некоторых случаях возможно применение лекарственных препаратов, в частности блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, которые предупреждают развитие АГ и сахарного диабета и оказывают благоприятное влияние на состояние органов-мишеней, особенно часто поражаемых в этой группе высокого риска. Польза применения противодиабетических препаратов у больных метаболическим синдромом, не страдающих сахарным диабетом, убедительно не доказана. При анализе 5 проспективных исследований, в которых изучались ингибиторы альфа-глюкозидаз у больных с нарушенной гликемией натощак, было выявлено снижение ча-

стоты развития сахарного диабета 2-го типа. Однако авторы не выявили значимой разницы в смертности, частоте других неблагоприятных исходов, уровнях гликированного гемоглобина и АД [722]. Недавно для лечения сахарного диабета 2-го типа были зарегистрированы тиазолидиндионы, которые повышают чувствительность к инсулину благодаря стимуляции PPAR γ рецепторов; этот эффект в меньшей степени свойственен некоторым антагонистам ангиотензиновых рецепторов [723, 724]. Один из этих препаратов (розиглитазон) изучали у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе. Была показана его высокая эффективность в профилактике развития сахарного диабета [725]. Однако эти агенты повышают массу тела и вызывают задержку жидкости, что затрудняет оценку коэффициента польза/риск при отсутствии явного сахарного диабета. У больных сахарным диабетом пиоглитазон значительно снижал риск развития основных сердечно-сосудистых исходов [726]. Препараты этого класса оказывали небольшое, но достоверное гипотензивное действие [727]. В плацебоконтролируемых исследованиях блокатора эндоканнабиноидных С1-рецепторов римонабанта было отмечено снижение массы тела и окружности талии, а также благоприятные изменения сердечно-сосудистых факторов риска, таких как уровни глюкозы плазмы, холестерин ЛПВП, сывороточные триглицериды и инсулинорезистентность [728-731]. Имеются данные о том, что этот препарат не повышает АД и может даже вызвать его снижение. Влияние римонабанта на сердечно-сосудистый риск в настоящее время изучается в проспективном исследовании [732].

Таким образом, у больных АГ и метаболическим синдромом необходимо проводить более тщательное обследование, учитывая высокую частоту поражения различных органов-мишеней и повышенные уровни маркеров воспаления. Целесообразно использование немедикаментозных методов лечения и антигипертензивных средств, если АД составляет $\geq 140/90$ мм рт. ст. Предпочтительно применение блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, к которым при необходимости добавляют антагонист кальция или тиазидный диуретик в низкой дозе. Лечение блокатором ренин-ангиотензиновой системы у больных с высоким нормальным АД с целью защиты органов-мишеней и профилактики АГ или сахарного диабета в настоящее время не может быть рекомендовано. При наличии сахарного диабета 2-го типа назначают сахароснижающие средства, однако четко рекомендовать применение противодиабетических средств или сенситизаторов инсулина у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе не представляется возможным. Снижение частоты неблагоприятных исходов было отмечено при лечении статинами, что указывает на пользу гиполипидемической терапии [733]. В настоящее время изучаются фармакологические подходы к лечению больных метаболическим синдромом, не страдающих АГ или сахарным диабетом. Следует учитывать, что в реальной жизни приверженность немедикаментозным методам лечения низка, а стойкое снижение массы тела отмечается редко [734].

7.9. Резистентная гипертензия (рамка 20)

Рамка 20. Причины резистентной гипертензии

- Низкая приверженность лечению.
- Неадекватная модификация образа жизни (увеличение массы тела, злоупотребление алкоголем, в том числе «кутежное» пьянство).
- Прием лекарственных препаратов, повышающих АД (кокаин, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты и т.д.).
- Обструктивное апноэ во сне.
- Неустановленная причина вторичной гипертензии.
- Необратимое или малообратимое поражение органов-мишеней.
- Перегрузка объемом, связанная с неадекватной диуретической терапией, прогрессирующей почечной недостаточностью, высоким потреблением натрия, гиперальдостеронизмом.

Причины ложной резистентной гипертензии

- Изолированная офисная гипертензия («белого халата»).
- Использование манжеты недостаточного размера.
- Псевдогипертензия.

АГ обычно считают резистентной или рефрактерной к лечению, если немедикаментозные меры и применение, по крайней мере, трех антигипертензивных препаратов (включая диуретик) в адекватных дозах не приводит к снижению систолического и диастолического АД до целевых значений. Частота резистентной гипертензии, диагностированной на основании указанного критерия, высока: например, в когорте ALLHAT 8% больных АГ получали 4 препарата или более, а частота резистентной гипертензии составила минимум 15% [322]. В таких ситуациях пациента целесообразно направить к специалисту или в специализированный центр, так как рефрактерная АГ часто сочетается с поражением органов-мишеней и высоким сердечно-сосудистым риском [735].

Одной из самых частых причин резистентной гипертензии (рамка 20) является низкая приверженность антигипертензивной терапии и немедикаментозным мерам (в частности, продолжение злоупотребления алкоголем). В этой ситуации возможны два подхода к лечению. Иногда имеет смысл прекратить всю терапию под тщательным наблюдением врача и назначить новую более простую схему. Возможна также госпитализация на короткий срок. Другой нередкой причиной резистентной АГ является обструктивное апноэ во сне [736-739] – возможно, за счет поздних эффектов гипоксии и стимуляции хеморецепторов, а также нарушения сна. Кроме того, необходимо исключить причины вторичной гипертензии (см. раздел 9). Например, скрытый стеноз почечной артерии может привести к развитию рефрактерной АГ. Хотя шансы на снижение АД выше у молодых людей, тем не менее, у таких пациентов можно уменьшить потребность в антигипертензивных препаратах в результате реваскуляризации почечной артерии с помощью баллонной ангиопластики и стентирования. Причиной неадекватного снижения АД может быть также необратимое или малообратимое распространенное поражение

сердечно-сосудистой системы. Перегрузка объемом может быть следствием прогрессирующей почечной недостаточности, избыточного потребления соли, гиперальдостеронизма и особенно часто – неадекватной диуретической терапии. Наконец, следует учитывать возможность АГ «белого халата» или неадекватного измерения АД (использование манжет недостаточного размера, которое приводит к завышению результатов измерения). У пожилых людей необходимо также исключать псевдогипертензию, когда невозможно сдавить жесткую стенку сосуда с помощью манжеты, а измеренное АД превышает реальное.

Первым этапом ведения больного резистентной гипертензией должны быть тщательное изучение анамнеза и обследование, в первую очередь – с целью исключения причин вторичной гипертензии. Обследование должно включать в себя амбулаторное мониторирование АД, которое помогает оценить степень повышения АД и сердечно-сосудистый риск [96]. Необходимо оценить приверженность к лечению. При опросе иногда удается установить возможные причины резистентности гипертензии, например, периодическое употребление алкоголя.

В итоге многие больные нуждаются в лечении более чем 3-мя антигипертензивными препаратами. До настоящего времени выбор препаратов третьего, четвертого или пятого ряда в рандомизированных исследованиях не изучался. Результаты последних исследований продемонстрировали значительное снижение АД при добавлении антагониста альдостерона спиронолактона к многокомпонентной схеме лечения больных резистентной гипертензией [575,740]. В плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании С. Саһа и соавт. [741] выявили более выраженный дополнительный антигипертензивный эффект амилорида по сравнению с таковым спиронолактона. Однако спиронолактон дает хороший дополнительный антигипертензивный эффект в достаточно небольшой дозе (25-50 мг/сут) [742]. Описан также хороший ответ на амилорид [743]. В настоящее время неясно, является ли адекватный ответ на антагонисты альдостерона следствием недиагностированного первичного гиперальдостеронизма или вторичного гиперальдостеронизма, индуцированного комбинированной терапией. Применение низких доз этих препаратов снижает вероятность развития нежелательных эффектов, однако необходимо контролировать сывороточные уровни калия и креатинина, так как у многих таких больных наблюдается снижение функции почек и часто используются блокаторы ренин-ангиотензиновой системы. Эффективность антагонистов эндотелина у больных резистентной гипертензией находится на стадии изучения. Недавно была продемонстрирована возможность снижения АД у таких пациентов с помощью хронической стимуляции каротидного синуса с помощью имплантированных электрических устройств [744].

7.10. Неотложные ситуации

Неотложные ситуации возникают в тех случаях, когда тя-

желая АГ приводит к острому поражению органов-мишеней. Значительное повышение АД, ассоциирующееся с острым нарастанием поражения органов-мишеней, которое иногда наблюдается у пожилых людей с изолированной систолической гипертензией, не следует считать неотложным состоянием. В таких случаях необходима экстренная терапия, однако она соответствует таковой при хроническом повышении АД. Наиболее важные неотложные состояния перечислены в табл. 8. Они встречаются редко, но могут создавать угрозу для жизни. При их развитии необходимо быстрое лечение АГ. Следует, однако, соблюдать осторожность, так как чрезмерно резкое падение АД может осложниться нарушением перфузии головного мозга и развитием церебрального инфаркта или поражения миокарда и почек.

Таблица 8. Неотложные состояния при артериальной гипертензии

• Гипертензивная энцефалопатия;
• Левожелудочковая недостаточность;
• Инфаркт миокарда;
• Нестабильная стенокардия;
• Расслоение стенки аорты;
• Субарахноидальное кровоизлияние или нарушение мозгового кровообращения;
• Гипертензивный криз при феохромоцитоме;
• Применение амфетаминов, ЛСД, кокаина или экстази;
• Периоперационная гипертензия;
• Тяжелая преэклампсия или эклампсия.

Выраженного и резкого снижения АД следует избегать при остром инсульте (см. раздел 7.3.1).

7.11. Злокачественная гипертензия

Хотя существует очевидный перекрест между резистентной и злокачественной гипертензией, в большинстве развитых стран последняя встречается нечасто. В основном ее наблюдают у пациентов, занимающих более низкое социальное положение. Злокачественная АГ характеризуется значительным повышением АД (диастолическое АД обычно, но не всегда, превышает 140 мм рт. ст.) и поражением сосудов, которое может проявляться кровоизлияниями или экссудатами в сетчатку и/или отеком соска зрительного нерва [745]. Некоторые врачи используют термин «быстро прогрессирующая АГ», если имеется подобный синдром, но отсутствует отек соска зрительного нерва. Злокачественная АГ может наблюдаться при различных состояниях. Тяжелая или плохо контролируемая эссенциальная АГ обычно предшествует ее развитию, хотя в некоторых исследованиях, возможно, недооценивалась важность вторичных причин повышения АД [746]. Сообщалось, что многие пациенты со злокачественной гипертензией являются курильщиками, а у афроамериканцев она встречается чаще, чем у белых [747]. Частота этого состояния среди больных АГ явно снизилась в результате более раннего и эффективного лечения, а также устранения многих

предрасполагающих факторов. В основе злокачественной гипертензии лежит нарушение ауторегуляции в результате постоянного воздействия на стенку артерий очень высокого АД. При морфологическом исследовании в стенке сосудов выявляли пролиферацию миоинтимы и фибриноидный некроз. Выраженность пролиферативных изменений коррелирует с тяжестью и длительностью значительного повышения АД [748]. Фибриноидный некроз развивается в результате спазма и форсированной дилатации мелких артерий. Протекание жидкости во внеклеточное пространство сопровождается небольшими гемorragиями и поражением органов-мишеней [748].

Самым опасным осложнением злокачественной фазы гипертензии является гипертензивная энцефалопатия [745, 747]. Она сопровождается обратимыми нарушениями неврологической функции, включая головную боль, нарушение психического состояния и зрения. Кроме того, наблюдается нарушение функции почек, которое имеет важное прогностическое значение. Более тяжелые формы почечной недостаточности ассоциировались со снижением ожидаемой продолжительности жизни, несмотря на своевременное и эффективное лечение гипертензии. У некоторых больных развивается необратимое поражение почек, которое вынуждает начинать лечение программным гемодиализом. Кроме того, злокачественная АГ ассоциируется с гемолизом, фрагментацией эритроцитов и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови.

Если при злокачественной гипертензии не проводится лечение, то прогноз крайне неблагоприятный. Около 50% больных умирают в течение 12 мес [254, 749]. Однако после разработки эффективных схем лечения частота подобных исходов снизилась [750, 751], что отражает не только улучшение контроля АД, но и своевременное выявление причин вторичной гипертензии и повышение доступности таких методов, как диализ и трансплантация почки.

Злокачественную фазу гипертензии следует рассматривать как неотложное состояние. С целью снижения АД могут быть использованы пероральные средства, если пациент отвечает на лечение. Целью является снижение диастолического АД до 100-110 мм рт. ст. в течение 24 ч.

8. Лечение сопутствующих факторов риска (рамка 21)

8.1. Гиполипидемические средства

В нескольких рандомизированных исследованиях изучалась эффективность статинов в отношении вторичной и первичной профилактики [752-754]. Хотя эпидемиологические исследования продемонстрировали тесную связь между сывороточным холестерином и коронарными осложнениями, но не инсультом [755], тем не менее терапия статинами была эффективной в профилактике как коронарных, так и цереброваскулярных осложнений, а результаты лечения были сходными у больных АГ и с нормальным АД [752-754]. В самом крупном исследовании Heart Protection Study [765] применение симвастатина у пациентов с сердечно-сосуди-

Рамка 21. Лечение сопутствующих факторов риска

Гиполипидемические средства

- Всем больным АГ, страдающим сердечно-сосудистыми заболеваниями или сахарным диабетом 2-го типа, показано лечение статинами с целью снижения сывороточных уровней общего холестерина и холестерина ЛПНП до <4,5 ммоль/л (175 мг%) и <2,5 ммоль/л (100 мг%), соответственно.
- У больных АГ без явных признаков сердечно-сосудистых заболеваний, но с высоким сердечно-сосудистым риском (вероятность развития неблагоприятных исходов в течение 10 лет $\geq 20\%$) также возможно лечение статинами, даже если у них отсутствует повышение сывороточных уровней общего холестерина и холестерина ЛПНП.

Антитромбоцитарная терапия

- При отсутствии повышенного риска кровотечений больным АГ, перенесшим сердечно-сосудистые осложнения, следует назначать антитромбоцитарные агенты, прежде всего, аспирин в низкой дозе.
- При отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний аспирин в низкой дозе показан больным АГ в возрасте старше 50 лет при наличии умеренного повышения сывороточного креатинина или высокого сердечно-сосудистого риска. Во всех этих случаях польза лечения превосходила риск (снижение частоты инфаркта миокарда превышало риск кровотечений).
- Чтобы свести к минимуму риск геморрагического инсульта, антитромбоцитарную терапию следует начинать после достижения контроля АД.

Контроль гликемии

- Адекватный контроль гликемии имеет важное значение для больных АГ и сахарным диабетом.
- У таких пациентов необходимо добиваться снижения гликемии плазмы натощак до ≤ 6 ммоль/л (108 мг%) и уровня гликированного гемоглобина до $< 6,5\%$ с помощью диеты и медикаментозной терапии.

стыми заболеваниями снижало риск сердечных и цереброваскулярных осложнений по сравнению с плацебо. Эффекты препарата проявлялись у пациентов с гипертензией (41% от всей когорты) независимо от схемы проводимой антигипертензивной терапии. Сходные результаты были получены при применении правастатина у пожилых людей в исследовании PROSPER [757]. В этом исследовании 62% больных страдали АГ. Продемонстрирована эффективность профилактической терапии аторвастатином у больных, перенесших инсульт [758]. Следовательно, больным в возрасте, по крайней мере до 80 лет, страдающим ИБС, поражением периферических артерий, инсультом в анамнезе или сахарным диабетом (в течение, по крайней мере, 10 лет), следует назначать статины. Во всех этих случаях целевые уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП составляют <4,5 ммоль/л (175 мг%) и <2,5 ммоль/л (100 мг%). Возможно также их снижение до более низких целевых значений – <4,0 и <2 ммоль/л (155 и 80 мг%).

В двух исследованиях (ALLHAT и ASCOT) изучалась эффективность терапии статинами специально у больных АГ. В ALLHAT применение правастатина в дозе 40 мг/сут у 10000 больных АГ (примерно у 2/3 имелось поражение сосудов) привело к снижению уровней общего холестерина и холестерина ЛПНП (на 11% и 17%, соответственно) по сравнению с обычной терапией, но не оказало существенного

влияния на частоту ИБС, инсульта и общую смертность [759]. В исследовании ASCOT [760] терапия аторвастатином в дозе 10 мг/сут более чем у 10 000 больных АГ с дополнительными сердечно-сосудистыми факторами риска и уровнем общего холестерина менее 6,5 ммоль/л привела к его снижению на 19,9%, по сравнению с плацебо. Гиполипидемический эффект сопровождался значительным снижением частоты сердечно-сосудистых исходов (на 36%) и инсульта (на 27%). Положительные результаты исследования ASCOT могли отражать более значительную разницу уровней общего холестерина и холестерина ЛПНП между группой больных, получавших активный препарат, и контрольной группой.

С учетом результатов исследования ASCOT [760] представляется целесообразным применение статинов у больных АГ в возрасте менее 80 лет, если расчетный 10-летний риск сердечно-сосудистых заболеваний составляет $\geq 20\%$ или риск смерти от сердечно-сосудистых причин (с использованием модели SCORE) – $\geq 5\%$. Сообщалось о том, что применение статинов у больных АГ может сопровождаться некоторым снижением АД [761], хотя в исследованиях ASCOT [760] и PHYLLIS [390] присоединение статина к антигипертензивной терапии не оказывало явного гипотензивного действия. Целевые уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП составляют, соответственно, <5 ммоль/л (190 мг%) и <3 ммоль/л (115 мг%). У большинства пациентов указанных целевых значений удается достичь при применении адекватных доз статинов в комбинации с немедикаментозными мерами. Если уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП не снижаются до целевых значений или остаются измененными уровни холестерина ЛПВП или триглицеридов (<1,0 ммоль/л и >2,3 ммоль/л соответственно), целесообразно присоединение эзетимиба [762] или использование других препаратов, а также консультация специалиста.

8.2. Антитромбоцитарная терапия

Анти тромбоцитарные средства, прежде всего аспирин в низкой дозе (75-100 мг/сут), снижали риск инсульта и/или инфаркта миокарда в различных выборках пациентов (от людей среднего возраста с низким сердечно-сосудистым риском до пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями) [763]. Риск серьезных сосудистых исходов снижался примерно на 25%. Однако длительная терапия аспирином в низкой дозе примерно в два раза увеличивает риск серьезных внечерепных кровотечений. У больных сердечно-сосудистыми заболеваниями польза низкой дозы аспирина явно перевешивает риск больших кровотечений [764,765]. Коэффициент польза/риск аспирина у пациентов низкого риска четко не определен. В связи с этим решение о назначении аспирина больным АГ следует принимать с учетом общего сердечно-сосудистого риска и/или наличия поражения органов-мишеней. Польза и возможный вред аспирина в низкой дозе у больных АГ изучались в исследовании HOT [311]. В целом, в этом исследовании было выявлено снижение риска основных сердечно-сосудистых исходов на 15% и риска острого инфаркта мио-

карда на 36% при отсутствии изменения частоты инсульта и внутрисердечных кровоизлияний. Однако риск больших кровотечений повысился на 65%. При ретроспективном анализе результатов исследования HOT [764] были выделены группы больных АГ, у которых абсолютная польза аспирина превышает возможный риск. У больных с сывороточным уровнем креатинина более 115 мкмоль/л (1,3 мг%) было выявлено более значительное снижение частоты сердечно-сосудистых исходов и инфаркта миокарда (на 13 и 7 на 1000 человеко-лет), в то время как риск кровотечений существенно не увеличился. Коэффициент польза/риск оказался также положительным у больных с более высоким исходным общим сердечно-сосудистым риском и более значительным повышением систолического и диастолического АД (польза: снижение риска сердечно-сосудистых исходов на 3,1-3,3 на 1000 человеко-лет; вред: 1,0-1,4 кровотечения на 1000 человеко-лет), тогда как у пациентов с более низким риском нежелательные эффекты аспирина нивелировали его пользу. Эти наблюдения согласуются с результатами нескольких мета-анализов исследований, в которых изучалась эффективность первичной профилактики, в том числе у пациентов без АГ [766-769], а также результатами исследования Women Prevention Study в большой когорте пациенток очень низкого риска. Полученные данные продемонстрировали небольшую конечную пользу аспирина [766]. Следовательно, коэффициент польза/риск лечения аспирином в низкой дозе является положительным только у пациентов с достаточно высоким общим сердечно-сосудистым риском (15-20% в течение 10 лет). К ним относятся больные АГ с умеренным повышением сывороточного уровня креатинина, пациенты 50 лет и старше с высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском или более тяжелой АГ. Следует подчеркнуть, что в исследовании HOT аспирин в низкой дозе не снижал гипотензивного действия антигипертензивных средств [770]. Польза аспирина проявлялась у больных с эффективным контролем АД (фактически у всех пациентов диастолическое АД составляло ≤ 90 мм рт. ст.). Нельзя исключить, что это могло препятствовать увеличению частоты внутрисердечных кровоизлияний, которое было отмечено в некоторых исследованиях [311, 765, 766-769]. Следовательно, больным АГ высокого и очень высокого риска аспирин следует назначать, по-видимому, только после достижения эффективного контроля АД.

8.3. Контроль гликемии

Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе являются основными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [771-773]. Как указано в разделе 7.2, АГ часто встречается у больных сахарным диабетом. У таких пациентов наблюдается значительное увеличение суммарного сердечно-сосудистого риска. Более того, АГ сама по себе удваивает риск развития сахарного диабета 2-го типа [774]. Эффективный контроль гликемии имеет большое значение для больных АГ и сахарным диабетом. В исследовании UKPDS интенсивный контроль гликемии у больных АГ и сахарным диа-

бетом 2-го типа привел, в основном, к снижению риска развития и прогрессирования микрососудистых осложнений [775]. Однако другие исследования показали, что более интенсивная модификация образа жизни и фармакотерапия, обеспечивающие нормализацию нарушенного метаболизма глюкозы, снижают также риск макрососудистых осложнений [776-778]. В исследовании EDIC недавно было установлено, что этот эффект, по крайней мере, отмечается у больных сахарным диабетом 1-го типа [779]. Существует прямая связь между частотой макро- и микрососудистых осложнений и средним уровнем HbA1c; при этом отсутствует пороговая концентрация последнего, ниже которой не происходит дальнейшего снижения риска [778, 780]. Согласно рекомендациям по лечению сахарного диабета, целевая концентрация глюкозы натощак составляет $\leq 6,0$ ммоль/л (108 мг%), а уровень гликированного гемоглобина – $< 6,5\%$ [168, 781]. Учитывая известные эффекты тиазидных диуретиков и бета-блокаторов на метаболизм глюкозы, применение этих антигипертензивных препаратов у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе может потребовать более ранней и интенсивной сахароснижающей терапии [316, 331]. Дополнительная информация о благоприятных эффектах более жесткого контроля гликемии будет получена после завершения двух крупных рандомизированных исследований у больных сахарным диабетом 2-го типа – ACCORD (www.accord-trial.org) и ADVANCE [782], в которых изучаются также дополнительные протективные эффекты более жесткого контроля АД.

9. Скрининг и лечение вторичной гипертензии

У небольшой части взрослых больных АГ удается установить конкретную причину повышения АД. Для простого скрининга вторичных форм гипертензии достаточно сбора анамнеза, физикального обследования и стандартных лабораторных тестов. На наличие вторичной гипертензии могут указывать более значительное повышение АД, внезапное развитие или прогрессирование гипертензии и отсутствие ответа на фармакотерапию. В таких случаях могут потребоваться дополнительные исследования.

9.1. Заболевания паренхимы почек

Паренхиматозные заболевания почек являются самыми распространенными причинами вторичной гипертензии. Наличие пальпируемых двусторонних образований в верхней части живота характерно для поликистоза почек и служит основанием для ультразвукового исследования. Последний метод сегодня практически заменил внутривенную урографию при изучении анатомии почек. При внутривенной урографии приходится вводить потенциально нефротоксичное контрастное вещество, тогда как ультразвуковой метод является неинвазивным и позволяет получить всю необходимую информацию о размерах и форме почки, толщине коркового слоя, наличии обструкции мочевых путей и образований в почках [783]. С целью скрининга паренхиматозных заболева-

ний почек целесообразно выполнять анализ мочи (белок, эритроциты и лейкоциты) и измерять сывороточную концентрацию креатинина [784,785]. Эти исследования целесообразно проводить всем больным АГ (см. раздел 3.4). Если повторные анализы мочи и сывороточные уровни креатинина нормальны, то можно исключить наличие паренхиматозного заболевания почек. Наличие эритроцитов и лейкоцитов следует подтвердить с помощью микроскопии мочи. Если результаты указанных тестов оказываются положительными, необходимо детальное обследование почек.

9.2. Реноваскулярная гипертензия

Реноваскулярная АГ находится на втором месте среди причин вторичной гипертензии. В специализированных центрах ее диагностируют примерно у 2% взрослых больных с повышенным АД [786]. Она обусловлена стенозом почечных артерий, который в пожилом возрасте часто имеет атеросклеротическое происхождение. Доля фибромышечной дисплазии среди всех случаев реноваскулярной гипертензии составляет 25%. Ее чаще всего обнаруживают у молодых людей. Реноваскулярную гипертензию следует подозревать при внезапном развитии или прогрессировании АГ, а также при наличии высокой гипертензии, которая плохо поддается лечению. Признаки стеноза почечной артерии включают в себя шум в проекции почечных сосудов, гипокалиемию и прогрессирующее ухудшение функции почек. Однако эти симптомы отсутствуют у многих пациентов. С целью скрининга можно измерять продольный размер почки с помощью ультразвукового метода. Обычно критерием диагноза реноваскулярной гипертензии считают разницу длины двух почек более 1,5 см, хотя этот признак обнаруживают только у 60-70% больных реноваскулярной гипертензией [787]. Цветная доплерография часто позволяет выявить стеноз почечной артерии, особенно локализующийся ближе к месту ее отхождения от аорты [788]. Кроме того, этот метод позволяет определить индекс резистентности, который дает возможность предсказать результаты ангиопластики и стентирования. Методом выбора в диагностике реноваскулярной гипертензии считают трехмерную магнитно-резонансную ангиографию с гадолинием [789]. Высокой чувствительностью обладает спиральная КТ, хотя она предполагает введение контрастного вещества и достаточно высокое облучение. Если велика вероятность наличия стеноза почечной артерии, диагноз должен быть подтвержден с помощью дигитальной ангиографии. Это инвазивное исследование остается золотым стандартом диагностики заболевания. Для определения концентрации ренина в почечных сосудах необходима катетеризация, а инвазивность и сложность метода не компенсируются его чувствительностью или специфичностью. Этот метод не может быть рекомендован для скрининга.

Подходы к лечению реноваскулярной гипертензии вызывают споры, учитывая ограниченное число крупных клинических исследований и трудности оценки вероятного ответа на реваскуляризацию почечных сосудов [786]. Однако имею-

щиеся данные позволяют дать следующие рекомендации. 1) Рефрактерная АГ (т.е. сохранение повышенного АД, несмотря на лечение, по крайней мере, тремя антигипертензивными препаратами, включая диуретик), а также прогрессирующее снижение функции почек являются показаниями к реваскуляризации. 2) Хирургическая реваскуляризация постепенно вытесняется ангиопластикой [790]. 3) Ангиопластика является методом выбора при фибромышечной дисплазии и характеризуется высокой эффективностью, т.е. стойкой нормализацией АД или улучшением ответа на медикаментозную терапию [787,791]. Частота ответа ниже при атеросклерозе, при котором чаще развивается рестеноз [791]; его риск можно снизить с помощью стентирования, которое практически всегда выполняют после ангиопластики у больных атеросклеротическим стенозом почечных артерий. 4) В ряде исследований сравнивали результаты медикаментозной терапии и ангиопластики [792-794]; при их мета-анализе выявлено небольшое, но достоверное преимущество инвазивного лечения [795]. Однако его результаты зависят от навыков и опыта врача, и фармакотерапия сохраняет большое значение для больных атеросклеротическим стенозом почечных артерий. Фармакотерапию следует считать методом выбора при сохранении функции почек, наличии ответа на лечение, умеренного стеноза почечной артерии и длительного (более 10 лет) анамнеза АГ. Учитывая высокий риск прогрессирования атеросклеротических изменений, лечение должно предполагать интенсивную модификацию образа жизни, применение аспирина в низкой дозе, статинов и различных антигипертензивных препаратов. Целесообразно использование тиазидных диуретиков в адекватных дозах в сочетании с антагонистами кальция, к которым могут быть добавлены блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, если отсутствует двусторонний стеноз почечных артерий. Такая терапия позволяет снизить АД у большинства больных с реноваскулярной гипертензией. Лечение может осложниться острым снижением функции почек и нарастанием уровня креатинина за счет ухудшения перфузии дистальнее стеноза. Эти проблемы чаще возникают при применении блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, однако уровень креатинина в сыворотке обычно нормализуется после прекращения терапии.

9.3. Феохромоцитома

Феохромоцитома – очень редкая причина вторичной гипертензии (0,2-0,4% случаев повышенного АД). Ее ежегодная распространенность составляет 2-8 на 1 млн населения [796]. Феохромоцитома может быть наследственной или приобретенной. АГ развивается примерно у 70% больных. Примерно у половины пациентов она является стабильной, а у другой половины проявляется гипертоническими кризами, сопровождающимися головной болью, потливостью, сердцебиениями и бледностью. Диагноз устанавливают на основании повышения уровней катехоламинов или их метаболитов в плазме или моче. Дополнительно могут быть проведены функциональные пробы. Са-

мой высокой чувствительностью (97-98%) характеризуется измерение свободных метанефринов в плазме в сочетании с определением фракций метанефринов в моче. Однако первый метод недостаточно доступен, поэтому чаще всего определяют фракции метанефринов и катехоламины в моче [797]. Если их уровни очень высоки, то дополнительные исследования не требуются [798]. С другой стороны, умеренное повышение содержания этих веществ в плазме или моче позволяет заподозрить феохромоцитому, однако в этом случае могут быть выполнены функциональные пробы со стимуляцией глюкагоном или подавлением клонидином. Учитывая ограниченную специфичность функциональных проб, при пограничных изменениях лабораторных показателей многие клиницисты предпочитают сразу проводить визуализирующие исследования [799]. Проба с глюкагоном может быть проведена после эффективного лечения альфа-адреноблокатором для профилактики резкого повышения АД после инъекции гормона. Пробу с клонидином считают отрицательной, если отмечается значительное снижение уровней катехоламинов в плазме [800].

Если установлен диагноз феохромоцитомы, необходимо определить локализацию опухоли [801]. В 95% случаев она находится в надпочечниках или вблизи них. Опухоль часто имеет крупные размеры и иногда может быть выявлена с помощью ультразвукового метода. Однако наиболее чувствительными методами диагностики (98-100%) являются КТ и особенно МРТ, хотя МРТ может характеризоваться низкой специфичностью (50%). В дополнение к КТ или МРТ может быть проведена скintiграфия с мета-йодобензилгуанидином, которая позволяет выявить феохромоцитому, локализованную вне надпочечников, и метастазы злокачественной опухоли (10% случаев феохромоцитомы), а также подтвердить наличие феохромоцитомы, диагностированной с помощью КТ или МРТ. Существует несколько семейных заболеваний, которые ассоциируются с высокой частотой феохромоцитомы, в том числе множественная эндокринная неоплазия 2-го типа (МЭН2), болезнь Гиппель-Ландау и нейрофиброматоз 1-го типа. Семейные параганглиомы также сочетаются с феохромоцитомой. В связи с этим целесообразно рекомендовать проведение генетических тестов больным и их родственникам, особенно если феохромоцитомы ассоциируется с наследственными синдромами. К настоящему времени установлены мутации 5-ти генов, которые приводят к развитию семейных заболеваний, ассоциирующихся с феохромоцитомой [802]. Основным методом лечения является удаление опухоли. Пациента следует подготовить к операции. С этой целью назначают альфа-адреноблокатор. Затем могут быть использованы бета-блокаторы. В последующем может быть выполнена резекция опухоли, которую сегодня часто проводят лапароскопически. После операции показано адекватное возмещение объема жидкости. Это необходимо, так как феохромоцитомы вызывает натрийурез, сужение вен и значительное уменьшение объема крови.

9.4. Первичный альдостеронизм

Первичный альдостеронизм вызывает большие споры в последние годы. Это связано с тем, что его распространенность у больных первичной гипертензией в различных исследованиях колеблется от 1 до 11% [803,804]. В качестве метода скрининга рекомендуется определять уровень калия в сыворотке, однако гипокалиемия на начальной стадии болезни определяется только у небольшого числа больных [805,806]. В 30% случаев причиной первичного альдостеронизма являются аденомы надпочечников, которые встречаются чаще у женщин и реже у детей. В 70% случаев наблюдается гиперплазия надпочечников. В редких случаях выявляют карциному надпочечников и альдостеронизм, наследуемый по аутосомно-доминантному типу [806]. Клинически развивается умеренная или тяжелая АГ, которая не поддается лечению. Наследственный гиперальдостеронизм обычно проявляется в детском возрасте. Первичный альдостеронизм может сочетаться с феохромоцитомой, гиперпаратиреозом и акромегалией. Высказывалось предположение [807], что исключать первичный альдостеронизм следует только у пациентов с гипокалиемией и истинной резистентной гипертензией. Для подтверждения диагноза могут быть выполнены проба с флудрокортизоном (применение гормона в течение 4-х дней не приводит к снижению уровня альдостерона в плазме ниже порогового значения) или измерение активности альдостерона и ренина в плазме [808]. В последние годы стали чаще измерять коэффициент альдостерон/ренин [809]. Однако уровень альдостерона может быть высоким, а активность ренина – низкой у пожилых людей и афроамериканцев. Кроме того, высокое значение этого коэффициента наблюдается при хронических заболеваниях почек, когда высокий уровень калия стимулирует секрецию альдостерона, а также при редких генетических мутациях, сопровождающихся повышенными уровнями альдостерона. При мета-анализе 19 исследований у 10 396 больных была выявлена высокая вариабельность коэффициента альдостерон/ренин. Значения его были высокими у 5,5-39% больных, однако аденому выявили только в 0-6,5% случаев [810]. В связи с этим польза показателя остается спорной. С целью визуализации аденомы сегодня используют КТ, МРТ или радиоизотопный метод с меченым холестерином. КТ и МРТ обычно позволяют исключить гиперплазию. Ложноположительные результаты встречаются достаточно часто, так как узелковую гиперплазию клубочковой зоны выявляют даже при наличии аденом, выделяющих гормон, тогда как выявленная аденома может оказаться нефункционирующей [811]. Это означает, что при проведении КТ или МРТ необходимо дополнительно производить забор венозной крови из надпочечников. Без этого у 25% больных аденомой, диагностированной при КТ, адrenaлэктомия оказывается необоснованной [812]. Резекцию надпочечника проводят лапароскопическим методом. В опубликованных сериях наблюдений случаи смерти зарегистрированы не были, а риск осложнений был минимальным. Средняя дли-

тельность пребывания в стационаре после операции составила 2,6 дня. Перед операцией и при гиперплазии надпочечников показано лечение антагонистом альдостерона, таким как спиронолактон. Однако этот препарат вызывает побочные реакции, в частности гинекомастию. В этом случае может быть использован эплеренон, хотя в рекомендуемых дозах он по эффективности уступает спиронолактону [813].

9.5. Синдром Кушинга

Распространенность синдрома Кушинга в общей популяции составляет менее 0,1% [814]. Частота АГ у таких больных достигает примерно 80% (50% у детей и подростков). Обычно синдром Кушинга диагностируют на основании характерных внешних признаков. Практичным и надежным методом диагностики является измерение суточной экскреции кортизола с мочой. Если она превышает 110 ммоль (40 мкг), то это с высокой вероятностью указывает на синдром Кушинга. Диагноз подтверждают с помощью двухдневной пробы с дексаметазоном в низкой дозе (0,5 мг каждые 6 ч; 8 доз) или ночной пробы с дексаметазоном (1 мг в 23.00). В первом случае экскреция кортизола с мочой, превышающая 27 ммоль (10 мкг) на второй день, подтверждает наличие синдрома Кушинга. Во втором случае критерием диагноза является концентрация кортизола в плазме более 140 ммоль/л (5 мкг/дл) в 8.00. Нормальные результаты проб исключают наличие синдрома Кушинга. Недавно в качестве более простого метода диагностики было предложено измерять уровень кортизола в сыворотке или слюне в середине ночи или рано утром [815]. Для дифференциальной диагностики различных форм синдрома используют дополнительные методы исследования.

9.6. Обструктивное апноэ во сне

Обструктивное апноэ во сне характеризуется повторными эпизодами нарушения дыхания, связанным со спадением дыхательных путей на вдохе. Эти эпизоды приводят к снижению насыщения крови кислородом [816]. Обструктивное апноэ во сне следует исключить у больных ожирением, особенно если АГ оказывается резистентной к стандартной фармакотерапии [736-739]. Кроме того, показанием к исключению этого состояния являются результаты суточного амбулаторного мониторинга АД – *pop-dippers*. Симптомы обструктивного апноэ во сне включают сонливость в течение дня, нарушение концентрации внимания, беспокойный сон, эпизоды нехватки воздуха во время сна, приступы апноэ, зафиксированные свидетелями, никтурию, раздражительность и изменения личности, снижение либидо и увеличение риска дорожно-транспортных происшествий. С целью скрининга целесообразно использование валидированных вопросников (Epworth Sleepiness Scale, Berlin Questionnaire). Золотым стандартом диагностики остается полисомнография. Для оценки наличия и тяжести синдрома используют индекс апноэ-гиппноэ (число эпизодов апноэ или гиппноэ за 1 ч). Значение индекса 5-15 указывает на легкое апноэ, 15-30 – на умеренное, более 30 – на тяжелое. Если не проводится ле-

чение, обструктивное апноэ во сне может оказывать неблагоприятное действие на сердечно-сосудистую систему, включая активацию симпато-адреналовой системы, окислительный стресс, воспаление и эндотелиальную дисфункцию [738]. Синдром может способствовать повышению АД у значительной части больных АГ [817,818]. Прессорный эффект обычно связывают с нарушением рефлекторной регуляции функции сердечно-сосудистой системы и изменениями эндотелия [819]. Снижение массы тела у больных ожирением вызывает уменьшение тяжести синдрома. С целью его лечения используют специальные устройства, обеспечивающие дыхание под положительным давлением.

9.7. Коарктация аорты

Коарктация аорты – редкая причина АГ у детей и молодых людей. Диагноз можно заподозрить на основании данных физикального обследования. В области передней поверхности грудной клетки и спины выслушивается средне-систолический шум, которым со временем может стать постоянным. Пульс на бедренной артерии отсутствует и замедлен по сравнению с пульсом на лучевой артерии. АД повышено на руках и снижено или не измеряется на ногах. После восстановления дефекта или стентирования, особенно у взрослых, АГ может сохраняться за счет гемодинамических или сосудистых изменений, поэтому многие больные нуждаются в продолжении антигипертензивной терапии.

9.8. Лекарственная гипертензия

Препаратами, вызывающими повышение АД, являются пероральные контрацептивы, стероиды, нестероидные противовоспалительные препараты, кокаин и амфетамины, эритропоэтин, циклоспорин, такролимус. При сборе анамнеза следует уточнять проводимую терапию. Целесообразно тщательно контролировать прием лекарств, которые могут вызвать увеличение АД.

10. Наблюдение (рамка 22)

Во время подбора антигипертензивной терапии пациентам следует наблюдать каждые 2-4 нед, чтобы скорректировать лечение (увеличение доз, присоединение других средств, снижение доз или отмена препарата) с учетом достигнутого АД и переносимости. В этот период желательно, чтобы пациент самостоятельно измерял АД в домашних условиях. Когда достигнуто целевое АД и контроль других факторов риска, кратность визитов можно значительно снизить. Пациентов с низким сердечно-сосудистым риском и легкой АГ можно наблюдать каждые 6 мес, тогда как пациенты с более высоким исходным АД и высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском должны посещать врача чаще. Частые визиты обоснованы у больных, получающих немедикаментозное лечение, так как 1) приверженность лечению низкая [500,584]; 2) ответ на терапию варьирует [820]; 3) при неэффективности следует своевременно назначить фармакотерапию.

Рамка 22. Наблюдение больных

- Подбор антигипертензивной терапии с целью снижения АД до целевых значений предполагает частые визиты к врачу, позволяющие скорректировать терапию с учетом изменений АД и побочных эффектов.
- Когда достигнуто целевое АД, частоту визитов можно значительно уменьшить. Однако слишком большие интервалы между визитами нежелательны, так как они отражаются на взаимоотношениях между врачом и больным и на приверженности лечению.
- Пациентов с низким сердечно-сосудистым риском или АГ 1-й степени можно наблюдать каждые 6 мес. При регулярном контроле АД в домашних условиях этот интервал может быть увеличен. У пациентов с высоким или очень высоким риском кратность визитов должна быть выше. Это касается также больных, которым назначены только немедикаментозные меры, учитывая вариабельность ответа на лечение и низкую приверженность ему.
- Целью визитов является сохранение контроля всех обратимых факторов риска, а также оценка состояния органов-мишеней. Изменение массы левого желудочка и толщины стенки сонной артерии под влиянием лечения происходит медленно, поэтому эти исследования проводят не чаще одного раза в год.
- Лечение АГ следует продолжать в течение всей жизни, так как его прекращение обычно приводит к повышению АД. Если в течение длительного времени удается поддерживать адекватный контроль АД, то у пациентов группы низкого риска можно попытаться осторожно ослабить антигипертензивную терапию, особенно если возможно эффективное использование немедикаментозных методов лечения.

Измерение АД в домашних условиях позволяет увеличить интервалы между визитами к врачу. Упростить схему наблюдения позволяют также современные технологии, например, телепередача результатов измерений АД в офис врача; такой подход позволяет добиться более высокой приверженности лечению [821]. Однако не рекомендуется значительно увеличивать интервалы между визитами, так как они позволяют обеспечить хорошие взаимоотношения между врачом и больным. Если в течение 6 мес не удается достичь целевых показателей АД или контроль АД утрачивается, то пациента следует направить в специализированную клинику. Периодически необходимо оценивать состояние органов-мишеней, так как регресс имеющихся изменений или отсутствие их прогрессирования имеет важное прогностическое значение (см. раздел 4.5). Дать четкие рекомендации по поводу сроков обследования трудно, однако следует помнить, что экскреция белка с мочой может уменьшиться в течение нескольких недель после начала лечения [473], тогда как уменьшение массы левого желудочка обычно выявляют не ранее, чем через 1 год [357]. В случае прекращения лечения у больных АГ АД рано или поздно вновь увеличивается до исходных значений. Тем не менее, при длительном сохранении контроля АД иногда удается уменьшить число лекарственных препаратов или их дозы, особенно на фоне активного улучшения образа жизни. Это связано с тем, что эффективная антигипертензивная терапия позволяет, по крайней мере частично, уменьшить анатомические изменения сосудов (т.е. ремоделирование артериол), которые поддерживают повышенное АД [476]. Однако подобные попытки необходимо предпринимать под постоянным контролем АД, предпочтительно в домашних условиях.

11. Внедрение рекомендаций (рамка 23)**Рамка 23. Как улучшить выполнение рекомендаций**

- Информировать больного о риске, связанном с АГ, и пользе антигипертензивной терапии.
- Предоставить пациенту четкие письменные и устные инструкции по поводу лечения.
- Подбирать антигипертензивную терапию индивидуально с учетом образа жизни и потребностей больного.
- По возможности, упрощать схему антигипертензивной терапии, например за счет уменьшения числа таблеток.
- Информировать родственников больного о его заболевании и планах лечения.
- Рекомендовать самостоятельное измерение АД в домашних условиях.
- Уделять большее внимание побочным эффектам (даже скрытым) и при необходимости корректировать проводимую терапию.
- Оценивать приверженность лечению и учитывать проблемы пациента.
- Оказывать пациенту необходимую поддержку и обеспечить приемлемые затраты на лечение.

Уменьшение разрыва между рекомендациями экспертов и неадекватным контролем АД в клинической практике

Хотя убедительно установлено, что АГ является одним из главных сердечно-сосудистых факторов риска, а антигипертензивная терапия значительно снижает этот риск, тем не менее исследования, проводившиеся на различных континентах, включая несколько стран Европы [822], показали, что: 1) значительная часть пациентов не знает о своем заболевании или, если знает, не получает лечение [605,823], 2) целевые показатели АД достигаются редко независимо от того, какие антигипертензивные препараты получает больной и кто его наблюдает – специалист или врач общей практики [824,825]. Особенно редко удается достичь контроля систолического АД, особенно его более низких целевых значений (менее 130 мм рт. ст.) у больных сахарным диабетом и пациентов группы очень высокого риска [825]. Это объясняет, почему АГ остается ведущей причиной смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости во всем мире. В связи с этим необходимо чаще диагностировать АГ и чаще проводить эффективную терапию (рамка 23).

Настоящие рекомендации должны помочь в осуществлении этой цели. Однако публикация рекомендаций сама по себе не решает поставленных задач. Процесс их внедрения в клиническую практику предполагает постоянное обучение врачей и аудит. Для успешного применения рекомендаций на практике необходимы совместные усилия медицинских работников, которые должны осознавать важность существующей проблемы. Подходы к лечению АГ могут отличаться в разных странах Европы. В некоторых странах профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, в частности выявление и контроль АГ, осуществляется врачами общей практики, а также медицинскими сестрами и другими медицинскими работниками. В других странах более активное участие в этом

процессе принимают специалисты и врачи стационаров. В связи с этим международные рекомендации должны быть адаптированы к национальным условиям с учетом социально-экономической ситуации и структуры системы здравоохранения.

Чтобы обеспечить внедрение рекомендаций в клиническую практику, необходимо, чтобы они были приняты национальными обществами, занимающимися проблемой АГ. Настоящие рекомендации были подготовлены в тесном сотрудничестве с четвертой рабочей группой Европейских и других обществ по профилактике сердечно-сосудистых болезней [71]. Соответственно, они согласуются с рекомендациями этой рабочей группы, которые также опубликованы в 2007 г. Партнерами ESH и ESC являются Европейское общество атеросклероза, Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета, Международная федерация диабета (Европа), Европейское общество общей практики/семейной медицины, Европейская сердечная сеть и Международное общество поведенческой медицины. Это сотрудничество имеет большое значение, так как врачи вряд ли воспримут рекомендации, которые подготовлены неизвестными им организациями.

Необходимо четко представлять себе препятствия внедрению рекомендаций в клиническую практику. Первым барьером является незнание рекомендаций. Этому способствует большое число рекомендаций, которые получают врачи, их дублирования многими научными обществами, национальными организациями и медицинскими агентствами. Причиной путаницы могут быть даже небольшие различия между разными рекомендациями. Кроме того, у врачей часто возникают подозрения, что рекомендации могут отражать неадекватные научные представления экспертов, а также подвержены влиянию внешних факторов, в частности фармацевтических и страховых компаний. Врачи осознают, что они занимаются лечением конкретных больных, которые часто отличаются друг от друга, в то время как рекомендации освещают проблему лечения заболевания в целом. Этот аспект был учтен в рекомендациях ESH/ESC 2003 г. [3] и настоящих рекомендациях.

Препятствия к внедрению рекомендаций возникают не только со стороны врача, но и больного. Основной проблемой является приверженность немедикаментозным методам лечения и длительной комбинированной терапии. Модификация образа жизни часто рассматривается как более дешевая альтернатива затратам на медикаментозное лечение, хотя пациенты часто нуждаются в профессиональной помощи экспертов в области поведенческой медицины.

Барьером к внедрению рекомендаций может служить и сама система медицинской помощи. Организаторы медицинской помощи нередко считают, что лечение АГ предполагает только короткие визиты к врачу и соответствующим образом компенсируют его труд. Они часто рассматривают рекомендации как инструмент снижения затрат и возмещают их только в группах высокого риска, выделенных на основании спорных критериев. В связи с этим к осуществлению всеобъемлющей программы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний необходимо активно привлекать организаторов здравоохранения.

Комитет осознает, что факт появления этих рекомендаций сам по себе не приведет к каким-либо изменениям, однако они могут служить частью стратегии сердечно-сосудистой профилактики, благодаря тому, что предполагают:

- согласование действий всех сторон, занимающихся выявлением и контролем АГ;
- основу для обучения и тренинга;
- основу для разработки национальных рекомендаций и/или адаптация рекомендаций с учетом национальной системы здравоохранения и доступных средств;
- идентификацию наиболее адекватных инструментов контроля АГ;
- основу для решения фармакоэкономических вопросов.

Со списком литературы можно ознакомиться на сайте Европейского общества кардиологов <http://www.escardio.org> или запросить в издательстве по адресу rpc@sticom.ru